

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 026**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52	(2006.01) A61K 31/55	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/335	(2006.01)	
A61K 31/343	(2006.01)	
A61K 31/36	(2006.01)	
A61K 31/38	(2006.01)	
A61K 31/381	(2006.01)	
A61K 31/435	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/5375	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2004 PCT/JP2004/010758**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2005 WO05009444**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2004 E 04748023 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 1655029**

54 Título: **Composiciones medicinales**

30 Prioridad:

25.07.2003 JP 2003201549

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

26.09.2017

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**KASE, HIROSHI;
KOBAYASHI, MINORU;
SHIOZAKI, SHIZUO;
MORI, AKIHISA y
SENO, NAOKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 634 026 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

Composiciones medicinales

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene actividad antagonista de receptor A_{2A} de adenosina y un fármaco antidepresivo.

10 Técnica anterior

(E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se conocen por mostrar actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y por ser útiles como agente terapéutico para depresión (Patente Japonesa n.º 2928386).

Además, se conocen las composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado que no es xantina que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y un fármaco antidepresivo (Documento WO 03/022283).

Por otra parte, se lleva a cabo un tratamiento de depresión por medio de la administración de un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un inhibidor de re-captación de serotonina selectivo, un inhibidor de re-captación de noradrenalina selectivo, un inhibidor de re-captación de dopamina o un inhibidor de re-captación de noradrenalina-serotonina o mediante la administración de una combinación de éstos. No obstante, estas administraciones implican problemas médicos de efectos secundarios tales como efectos secundarios sobre el sistema nervioso autónomo, cardiotoxicidad, efectos secundarios sobre el sistema digestivo (por ejemplo, náuseas, anorexia, deposiciones sueltas y diarrea), disfunciones sexuales, síndrome de abstinencia, trastornos extrapiramidales, síndrome de serotonina, adelgazamiento, ansiedad e impaciencia, síndrome de hormona antidiurética inapropiada en personas de edad avanzada, retención urinaria, disuria, erupción, cefalea y palpitaciones. [Farmacia, 38, 737-742, (2001)]. Además, el tratamiento de depresión se lleva a cabo mediante administración de un inhibidor de oxidasa de amonoamina. No obstante, la administración también implica problemas médicos de efectos secundarios tales como trastorno grave de la función hepática y aumento de la tensión arterial [Farmacia, 38, 737-742 (2001)].

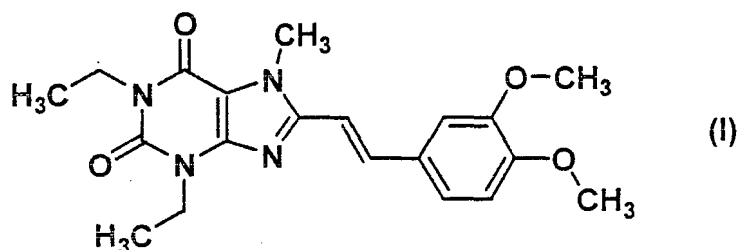
Divulgación de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un fármaco antidepresivo.

La invención se refiere a los siguientes puntos (1) a (9).

(1) Una composición farmacéutica que comprende

(a) (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona representada por medio de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

(b) un fármaco antidepresivo escogido entre el grupo que consiste en venlafaxina, paroxetina y fluoxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus hidratos.

(2) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 1, donde el fármaco antidepresivo se escoge entre el grupo que consiste en venlafaxina, paroxetina y fluoxetina.

(3) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 1, donde el fármaco antidepresivo se escoge entre el grupo que consiste en paroxetina y fluoxetina, sus clorhidratos y sus hidratos.

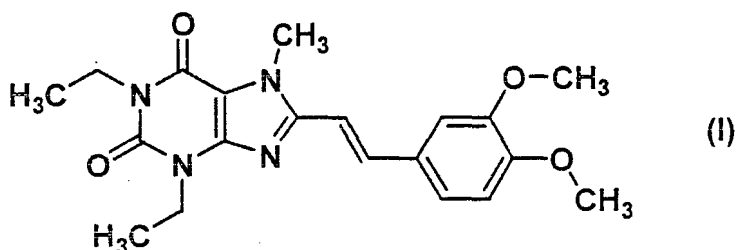
(4) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 1, donde el fármaco antidepresivo se escoge entre el grupo que consiste en clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de paroxetina y clorhidrato de fluoxetina.

5 (5) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 1, donde el fármaco antidepresivo se escoge entre el grupo que consiste en clorhidrato de paroxetina, clorhidrato de paroxetina hidratado y clorhidrato de fluoxetina.

(6) La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 5 para su uso en el tratamiento de depresión.

10 (7) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 6, donde el compuesto (1) se tiene que administrar simultáneamente o por separado en un intervalo de tiempo en combinación con el fármaco antidepresivo (b).

(8) El uso de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona representada por la fórmula (I):

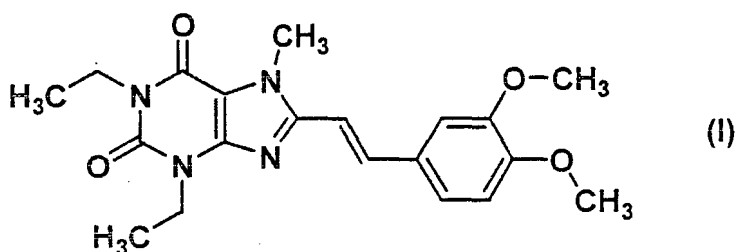


15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de depresión, donde la composición farmacéutica es como se define en cualquiera de los puntos 1 a 5.

20 (9) El uso del punto 8, donde el compuesto (a) se tiene que administrar de forma simultánea o por separado en un intervalo de tiempo en combinación con el fármaco antidepresivo (b).

Posteriormente, (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona representada por la fórmula (I):

25



se denomina Compuesto (I).

30 Los ejemplos de sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Específicamente, se incluyen sales de adición de ácido tales como clorhidrato, sulfato, bromhidrato, nitrato y fosfato, sales de adición de ácido orgánicas tales como acetato, mesilato, succinato, maleato, fumarato, citrato y tartrato.

35 Aunque el método para la producción de un Compuesto (I) no está particularmente limitado, se puede obtener el Compuesto (I) por medio de cualesquiera de los métodos descritos, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Japonesa Publicada y No Examinada n.º 211856/94, el documento EP 0590919 o la Solicitud de Patente Japonesa Publicada y No Examinada n.º 040652/97 o sus métodos modificados. El compuesto deseado en cada método de producción se puede aislar y purificar sometándolo a métodos de purificación que generalmente se usan en química orgánica sintética tales como filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización y diversos tipos de cromatografía.

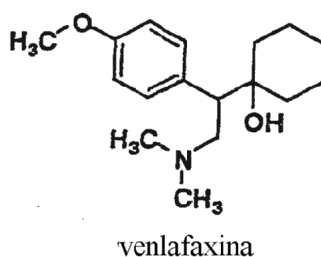
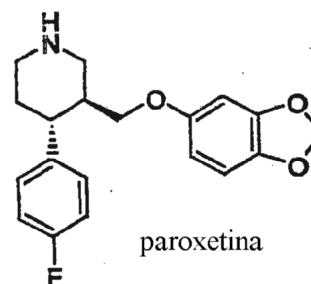
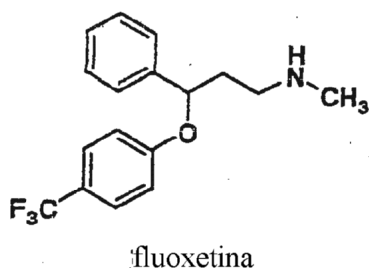
40

Quando se desea obtener una sal del Compuesto (I), en ejemplos en los cuales el Compuesto (I) se obtiene en forma de sal, el producto se puede purificar de forma directa. Alternativamente, en los ejemplos en los cuales se obtiene el Compuesto (I) en forma de base libre, el producto se puede disolver o suspender en un disolvente

apropiado, seguido de adición de un ácido para formar una sal.

Además, el Compuesto (I) y su sal farmacéuticamente aceptable pueden existir en forma de un aducto con agua o diversos disolventes. Estos aductos también se pueden usar para la composición farmacéutica de la presente invención, y se incluyen en el (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención.

El fármaco antidepresivo incluido en la composición farmacéutica de la invención se escoge entre venlafaxina, paroxetina y fluoxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus hidratos (ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen las sales ilustradas como sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) mencionado con anterioridad. Entre ellos, se prefieren clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de paroxetina y clorhidrato de paroxetina.



La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para el tratamiento y/o prevención de, por ejemplo, trastornos psiquiátricos tales como depresión.

El Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo, que se usan en la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar o administrar bien como formulación individual (formulación combinada) o bien como combinación de diversas formulaciones, con tal de que éstos principios activos se formulen para dar lugar, respectivamente, a formulaciones. Entre ellos, se prefiere una combinación de dos o más formulaciones. Preferentemente, estas formulaciones se usan en una forma de dosificación, por ejemplo, de un comprimido, una inyección o similar. Durante el uso o administración como combinación de diversas formulaciones, estas formulaciones se pueden usar o administrar simultáneamente o por separado en un intervalo de tiempo.

Durante el uso o administración por separado en un intervalo de tiempo, el intervalo de tiempo puede proporcionarse de acuerdo con las características de las formulaciones objeto de combinación (el tiempo de comienzo de la actividad y el pico de aparición de la acción). Aunque el intervalo, y el orden de uso o combinación no estén particularmente limitados, se pueden usar o administrar, por ejemplo, en un intervalo de 5 minutos a 72 horas, preferentemente de 30 minutos a 30 horas.

El compuesto (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables y el fármaco antidepresivo se combinan, donde la relación de combinación del fármaco antidepresivo está, por ejemplo, entre 0,0001 y 1000 % en peso, preferentemente entre 0,001 y 500 % en peso, y más preferentemente entre 0,005 y 300 % en peso del Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Durante la administración como combinación de diversas formulaciones, por ejemplo, se formulan de forma independiente un primer componente (a) que contiene el Compuesto (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo componente (b) que contiene un fármaco antidepresivo, como se ha descrito anteriormente para preparar un estuche, y posteriormente usar el estuche, pudiéndose administrar cada componente de forma

5 simultánea o por separado en un intervalo de tiempo al mismo sujeto, por medio de la misma ruta o por rutas diferentes.

Los ejemplos del estuche incluyen los que comprenden el contenido y dos o más recipientes (por ejemplo, un vial, bolsa o similar), que no están particularmente limitados en cuanto a material y forma, con tal de que no provoquen

10 desnaturalización de los componentes, que son los contenidos, debido a la temperatura externa o la luz durante el almacenamiento, elución de los ingredientes químicos a partir del recipiente, y que están en una forma que permita administrar el primer componente anterior y el segundo componente, que son los contenidos por medio de rutas separadas (por ejemplo, un tubo) o por medio de la misma ruta. Específicamente, los ejemplos de estuche incluyen el estuche en forma de dosificación de un comprimido y una inyección.

Además, el método de tratamiento de la depresión se puede llevar a cabo de forma similar a la del método de uso o administración del Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el fármaco antidepresivo, que se usan en la composición farmacéutica como se ha descrito con anterioridad. Más específicamente, se puede llevar a cabo mediante formulación independiente del Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

20 un fármaco antidepresivo, con tal de que ambos de estos ingredientes se formulen, respectivamente, y se administren, por ejemplo, ya sea como formulación individual o como combinación de diversas formulaciones, preferentemente como combinación de dos o más formulaciones. Durante la administración como combinación de diversas formulaciones, estas formulaciones se pueden administrar simultáneamente o por separado en un intervalo de tiempo, y se pueden también administrar por medio del estuche que se ha descrito con anterioridad.

A continuación, se explican más específicamente los efectos terapéuticos para la depresión mediante el uso combinado del Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo por medio de los Ejemplos de Ensayo.

30 Ejemplo de Ensayo 1: Método de natación forzada en ratones

Se llevó a cabo el ensayo con referencia al método de Porsolt et al., [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 229, 327-336 (1977)], que es un modelo de depresión en animales.

35 Se llevó a cabo el experimento usando un ratón macho 10 ddY (peso de 20 a 35 g, Nihon SLC Co., Ltd) para un grupo.

Se llenó un cilindro transparente acrílico que tenía un diámetro de 10 cm y una altura de 25 cm con agua que tenía una temperatura de aproximadamente 24 °C. Se ajustó la altura desde la parte inferior del cilindro hasta la superficie

40 del agua para que fuese de aproximadamente 9 cm.

Se obligó a los ratones a nadar de forma individual durante un período de 6 minutos, y se midió la duración total de la inmovilidad durante los últimos 4 minutos del ensayo de 6 minutos (ensayo de significación: test de Dunnett).

45 Se suspendieron el fármaco antidepresivo y el Compuesto (I) en agua destilada para inyección (preparado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) que contenía 0,5 % de MC (metil celulosa), respectivamente, para su uso en el ensayo. El momento de tiempo de administración del fármaco antidepresivo fue predeterminado, de manera que el pico de aparición de la actividad del fármaco antidepresivo se solapara con el pico de aparición de actividad del Compuesto (I). De acuerdo con el momento predeterminado, la suspensión que contenía el fármaco antidepresivo se administró por vía oral a un grupo al que se había administrado el fármaco solo o un grupo al que se había

50 administrado el fármaco antidepresivo y el Compuesto (I) en combinación (0,1 ml por cada 10 g de peso corporal del ratón). Además, se administró por vía oral la suspensión que contenía el Compuesto (I) a un grupo al que se había administrado el fármaco antidepresivo y el Compuesto (I) en combinación, 1 hora antes del ensayo (0,1 ml por cada 10 g de peso corporal del ratón) Se administraron por vía oral una solución que no contenía el compuesto de ensayo (agua destilada para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) que contenía 0,5 % de MC) y la suspensión que contenía el Compuesto (I) a un grupo de control de disolvente y a un grupo al que únicamente se administró el Compuesto (I), 1 hora antes del ensayo, respectivamente (0,1 ml por cada 10 g de peso corporal de ratón).

60 Se evaluó el efecto obtenido por la combinación del Compuesto (I) y el fármaco antidepresivo de acuerdo con el siguiente índice.

Se asumió que la duración de la inmovilidad del grupo de control de disolvente fue de 100 %, y se calculó cada tasa de cambio (%) de duración de la movilidad en el grupo de administración anterior con respecto a la duración de inmovilidad en el grupo de control de disolvente, y se comparó. La duración de la inmovilidad de cada grupo de administración, y la tasa de cambio (%) de la duración de la inmovilidad se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto de Ensayo (dosis: mg/kg)	Duración de la inmovilidad (s)	
	Valor medio $\pm$ error estándar	Tasa de variación de duración de la inmovilidad con respecto al grupo de control de disolvente (%)
Grupo de control de disolvente	196,5 $\pm$ 12,0	-
Compuesto (I) (0,08)	155,6 $\pm$ 13,3*	-21
Clorhidrato de venlafaxina (5,00)	173,1 $\pm$ 20,7*	-12
Compuesto (I) (0,08) + clorhidrato de venlafaxina (5,00)	118,2 $\pm$ 17,4**	-40
*: No Significativo, **: p < 0,01		

Ejemplo de Ensayo 2: Método de Suspensión de Cola de Ratón

- 5 Se llevó a cabo el ensayo con referencia al método de Steru et al., [Phychoparmacol., 85, 367-370 (1985)], que es un modelo de depresión en animales.

Se llevó a cabo el experimento usando 10 ratones macho ICR (peso de 20 a 35 g, Nihon SLC Co., Ltd) para un grupo.

- 10 Se fijó horizontalmente una barra acrílica o metálica de manera que se proporcionó la altura de aproximadamente 60 cm desde la cara del suelo.

- 15 Se suspendió el ratón en un punto a aproximadamente 2 cm desde la punta de la cola, a partir de la barra durante un período de 6 minutos. Se midió la duración de la inmovilidad durante los últimos 4 minutos del ensayo de 6 minutos (ensayo de significación: test de t de Student). Para fijar el ratón, se usó cinta adhesiva.

- 20 Se suspendieron el fármaco antidepresivo y el Compuesto (I) en agua destilada para inyección (preparada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) que contenía 0,5 % de MC (metil celulosa), respectivamente, para su uso en el ensayo. El instante de tiempo de administración del fármaco antidepresivo fue predeterminado de manera que pico de aparición de la actividad del fármaco antidepresivo solapara con el pico de aparición de actividad del Compuesto (I). De acuerdo con el tiempo predeterminado, la suspensión que contenía el fármaco antidepresivo se administró por vía oral a un grupo al que se había administrado el fármaco antidepresivo solo o a un grupo al que se había administrado el fármaco antidepresivo y el Compuesto (I) en combinación (0,1 ml por cada 10 g de peso corporal de ratón). Además, la suspensión que contenía el Compuesto (I) se administró por vía oral al grupo al que se había administrado el fármaco antidepresivo y el Compuesto (I) en combinación, 1 hora antes del ensayo (0,1 ml por cada 10 g de peso corporal de ratón). Se administraron por vía oral una solución que no contenía el compuesto de ensayo [agua destilada para inyección (preparada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) que contenía 0,5 % de MC] y la suspensión que contenía el Compuesto (I) a un grupo de control de disolvente y un grupo al que solo se había administrado el Compuesto (I), 1 hora antes del ensayo, respectivamente (0,1 ml por cada 10 g del peso corporal del ratón).

- 35 Se evaluó el efecto obtenido por medio de la combinación del Compuesto (I) y el fármaco antidepresivo de acuerdo con el siguiente índice.

- 40 Se asumió que la duración de la inmovilidad del grupo de control de disolvente fue de 100 % y se calculó y se comparó cada tasa de variación (%) de la duración de la inmovilidad en el grupo de administración anterior con respecto a la duración de la inmovilidad en el grupo de control de disolvente. La duración de la inmovilidad de cada grupo de administración, y la tasa de variación (%) de la duración de la inmovilidad se muestran en la Tabla 2 y en la Tabla 3.

Tabla 2

Compuesto de Ensayo (dosis: mg/kg)	Duración de la inmovilidad (s)	
	Valor medio $\pm$ error estándar	Tasa de variación de duración de la inmovilidad con respecto al grupo de control de disolvente (%)
Grupo de control de disolvente	81,3 $\pm$ 13,1	-
Compuesto (I) (0,04)	70,1 $\pm$ 19,1*	-14
Clorhidrato de paroxetina hidratado (2,50)	79,6 $\pm$ 16,6*	-2
Compuesto (I) (0,04) + clorhidrato de paroxetina hidratado (2,50)	31,7 $\pm$ 9,6**	-61
*: No Significativo, **: p < 0,01		

Tabla 3

Compuesto de Ensayo (dosis: mg/kg)	Duración de la inmovilidad (s)	
	Valor medio $\pm$ error estándar	Tasa de variación de duración de la inmovilidad con respecto al grupo de control de disolvente (%)
Grupo de control de disolvente	102,2 $\pm$ 9,1	-
Compuesto (I) (0,04)	87,9 $\pm$ 14,9*	-26
Clorhidrato de fluoxetina (10,00)	85,7 $\pm$ 18,9	-16
Compuesto (I) (0,04) + clorhidrato de fluoxetina (10,00)	40,5 $\pm$ 14,3**	-60
*: No Significativo, **: p < 0,01		

A partir de los resultados de los Ejemplos de Ensayo 1 y 2, se encontró que la duración de la inmovilidad disminuye drásticamente por medio de la administración del Compuesto (I) y el fármaco antidepresivo en combinación, en comparación con la administración del fármaco antidepresivo o el Compuesto (I) solos. En otras palabras, se piensa que el uso del Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo permite un tratamiento más eficaz de la depresión.

Como se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica de la presente invención se puede usar, administrar o producir en forma de formulación individual o como combinación de diversas formulaciones, con tal de que los principios activos, que es el Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo, se formulen respectivamente en las formulaciones. Se desea que estas composiciones farmacéuticas estén en forma de dosificación individual, que se adapte a administración oral o administración parenteral tal como inyección.

Además, durante el uso o administración como combinación de diversas formulaciones, estas formulaciones se pueden usar o administrar simultáneamente o por separado en un intervalo de tiempo.

Estas formulaciones se pueden producir por medio de un método común usando un diluyente farmacéuticamente aceptable, excipiente, disgregante, lubricante, aglutinante, tensioactivo, agua, disolución salina fisiológica, solubilizante de aceite vegetal, agente isotónico, conservante, agente anti-oxidante además del principio activo, respectivamente.

Tras la preparación del comprimido, por ejemplo, se puede usar un excipiente tal como lactosa, un disgregante tal como almidón, un lubricante tal como estearato de magnesio, un aglutinante tal como hidroxipropil celulosa, un tensioactivo tal como un éster de ácido grado y un plastificante tal como glicerina, de acuerdo con el método común.

Tras la preparación de una inyección, se puede usar agua, disolución salina fisiológica, aceite vegetal, un disolvente, un solubilizante, un agente isotónico, un conservante y un agente anti-oxidante de acuerdo con el método común.

Cuando se usan o administran el Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo como combinación de diversas formulaciones, respectivamente, con el objetivo descrito anteriormente, es preferible que el Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo se administren en la siguiente dosis diaria, aunque cada dosis y frecuencia de administración pueden variar dependiendo de la forma de dosificación, edad, peso y síntomas del paciente.

Cuando se administra por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimido, el Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo se administran normalmente de forma simultánea o por separado en un intervalo de tiempo, en una cantidad de 0,0001 a 50 mg/kg y de 0,001 a 1000 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 30 mg/kg y de 0,005 a 100 mg/kg, y más preferentemente de 0,005 a 20 mg/kg y de 0,01 a 50 mg/kg al día, respectivamente, una vez o en varias veces.

Cuando se administra por vía parenteral, por ejemplo, en forma de inyección, el Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo normalmente se administran de forma simultánea o por separado con un intervalo de tiempo, en una cantidad de 0,0001 a 50 mg/kg y de 0,0005 a 500 mg/kg, preferentemente de 0,0005 a 20 mg/kg y de 0,005 a 100 mg/kg, y más preferentemente de 0,001 a 15 mg/kg y de 0,03 a 30 mg/kg al día, respectivamente, una vez o varias veces.

Además, cuando el Compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fármaco antidepresivo se usan o administran en forma de formulación individual con el objetivo descrito anteriormente, es preferible que la preparación se lleve a cabo como formulación individual para proporcionar cada dosis como en el caso de uso o administración en forma de combinación o formulaciones múltiples descritas anteriormente, seguido del uso o administración, aunque cada dosis y frecuencia de administración pueden variar dependiendo de la forma de dosificación, edad, peso y síntomas del paciente.

El modo de la presente invención se explica a continuación por medio de los Ejemplos, no obstante, el alcance de la invención no se limita a estos Ejemplos.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

5

Ejemplo 1: Comprimido (Compuesto (I))

De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. Se mezclan el Compuesto (I) en una cantidad de 40 g, 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata, y a esto se añaden 120 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 1,2 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 20 mg de un Compuesto (I) por comprimido).

15

Prescripción	
Compuesto (I)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropil celulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 2 (para referencia): Comprimido (clorhidrato de imipramina)

De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. Se mezclan clorhidrato de imipramina en una cantidad de 50 g, 276,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata, y a esto se añaden 120 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 1,2 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 25 mg de clorhidrato de imipramina por comprimido).

25

Prescripción	
Clorhidrato de imipramina	25 mg
Lactosa	138,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropil celulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

30

Ejemplo 3 (para referencia): Comprimido (Compuesto (I) y clorhidrato de selegilina)

De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. Se mezclan el Compuesto (I) en una cantidad de 20 g, 5 g de clorhidrato de selegilina, 300,8 g de lactosa y 61 g de almidón de patata, y a esto se añaden 120 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 1,2 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 10 mg de Compuesto (I) y 2,5 mg de clorhidrato de selegilina por comprimido).

35

40

Prescripción	
Compuesto (I)	10 mg
Clorhidrato de selegilina	2,5 mg
Lactosa	150,4 mg
Almidón de patata	30,5 mg
Hidroxipropil celulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 4 (para referencia): Comprimido (Compuesto (I) y clorhidrato de mianserina)

De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. Se mezclan el Compuesto (I) en una cantidad de 20 g, 20 g de clorhidrato de mianserina, 285,8 g de lactosa y 61 g de almidón de patata, y a esto se añaden 120 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 1,2 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 10 mg de Compuesto (I) y 10 mg de clorhidrato de selegilina por comprimido).

Prescripción	
Compuesto (I)	10 mg
Clorhidrato de mianserina	10 mg
Lactosa	142,9 mg
Almidón de patata	30,5 mg
Hidroxipropil celulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 5: Comprimido (Compuesto (I))

De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. Se mezclan el Compuesto (I) en una cantidad de 10 g, 143,4 g de lactosa y 40 g de almidón de patata, y a esto se añaden 60 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 0,6 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 5 mg de un Compuesto (I) por comprimido).

Prescripción	
Compuesto (I)	5 mg
Lactosa	71,7 mg
Almidón de patata	20 mg
Hidroxipropil celulosa	3 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
	100 mg

Ejemplo 6: Comprimido (Clorhidrato de fluoxetina)

De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. Clorhidrato de fluoxetina en una cantidad de 40 g, 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata, y a esto se añaden 120 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 1,2 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 20 mg de un Compuesto (I) por comprimido).

Prescripción	
Clorhidrato de fluoxetina	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropil celulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 7: Comprimido (Compuesto (I) y clorhidrato de paroxetina hidratado)

De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. El Compuesto (I) en una cantidad de 10 g, 40 g de clorhidrato de paroxetina hidratado, 275,8 g de lactosa y 61 g de almidón de patata, y a esto se añaden 120 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 1,2 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de

comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 5 mg de un Compuesto (I) y 20 mg de clorhidrato de paroxetina hidratado por comprimido).

5	Prescripción	
	Compuesto (I)	5 mg
	Clorhidrato de paroxetina hidratado	20 mg
	Lactosa	137,9 mg
	Almidón de patata	30,5 mg
	Hidroxipropil celulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		200 mg

Ejemplo 8: Comprimido (clorhidrato de venlafaxina)

- De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. Clorhidrato de venlafaxina en una cantidad de 100 g, 248,8 g de lactosa y 40 g de almidón de patata, y a esto se añaden 100 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 1,2 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 50 mg de clorhidrato de venlafaxina por comprimido).

	Prescripción	
	Clorhidrato de venlafaxina	50 mg
	Lactosa	124,4 mg
	Almidón de patata	20 mg
	Hidroxipropil celulosa	5 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		200 mg

20 Ejemplo 9: Comprimido (Compuesto (I) y clorhidrato de milnaciprano)

- De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. El Compuesto (I) en una cantidad de 10 g, 30 g de clorhidrato de milnaciprano, 285,8 g de lactosa y 61 g de almidón de patata, y a esto se añaden 120 g de disolución acuosa al 10 % de hidroxipropil celulosa. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ello, se añaden 1,2 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero con un diámetro de 8 mm (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 5 mg de un Compuesto (I) y 15 mg de clorhidrato de milnaciprano por comprimido).

	Prescripción	
	Compuesto (I)	5 mg
	Clorhidrato de milnaciprano	15 mg
	Lactosa	142,9 mg
	Almidón de patata	30,5 mg
	Hidroxipropil celulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		200 mg

Ejemplo 10: Inyección (Compuesto (I))

- De acuerdo con un método convencional, se preparan inyecciones que tienen la siguiente composición. Se disuelve el Compuesto (I) en una cantidad de 0,5 g en 100 g de aceite de soja purificado, y a ellos se añaden 12 g de lecitina de yema de huevo purificada y 25 g de glicerina para inyección. Se ajusta la mezcla para proporcionar 1000 ml con agua destilada para inyección seguido de emulsionado de mezcla de acuerdo con un método convencional. De este modo, se somete el líquido de dispersión resultante a filtración aséptica usando un filtro de membrana de tipo desechable de 0,2 µm. Posteriormente, se introducen 2 ml del líquido de forma aséptica en un vial de vidrio para obtener inyecciones (que contienen 1 mg de Compuesto (I) por vial).

	Prescripción	
	Compuesto (I)	1 mg
	Aceite de soja purificado	200 mg

Lecitina de yema purificada	24 mg
Glicerina para inyección	50 mg
Agua destilada para inyección	1,72 ml
	2,00 ml

Ejemplo 11 (para referencia): Inyección (Bupropion)

- De acuerdo con un método convencional, se preparan inyecciones que tienen la siguiente composición. Se disuelve bupropion en una cantidad de 5 g en 100 g de aceite de soja purificado, y al ello se añaden 12 g de lecitina de yema purificada y 25 g de glicerina para inyección. Esta mezcla se ajusta para proporcionar 1000 ml con agua destilada para inyección seguido de emulsiónado de mezcla de acuerdo con un método convencional. De este modo, se somete el líquido de dispersión resultante a filtración aséptica usando un filtro de membrana de tipo desechable de 0,2 µm. Posteriormente, se introducen 2 ml del líquido de forma aséptica en un vial de vidrio para obtener inyecciones (que contienen 10 mg de bupropion por vial).

Prescripción	
Bupropion	10 mg
Aceite de soja purificado	200 mg
Lecitina de yema purificada	24 mg
Glicerina para inyección	50 mg
Agua destilada para inyección	1,72 ml
	2,00 ml

Ejemplo 12 (para referencia): Inyección (Compuesto (I) y clorhidrato de clomipramina)

- De acuerdo con un método convencional, se preparan inyecciones que tienen la siguiente composición. Se disuelven el Compuesto (I) en una cantidad de 1 g y 12,5 g de clorhidrato de clomipramina en 100 g de aceite de soja purificado, y a ello se añaden 12 g de lecitina de yema purificada y 25 g de glicerina para inyección. Esta mezcla se ajusta para proporcionar 1000 ml con agua destilada para inyección seguido de emulsiónado de mezcla de acuerdo con un método convencional. De este modo, se somete el líquido de dispersión resultante a filtración aséptica usando un filtro de membrana de tipo desechable de 0,2 µm. Posteriormente, se introducen 2 ml del líquido de forma aséptica en un vial de vidrio para obtener inyecciones (que contienen 2 mg del Compuesto (I) y 25 mg del clorhidrato de clomipramina por vial).

Prescripción	
Compuesto (I)	2 mg
Clorhidrato de clomipramina	25 mg
Aceite de soja purificado	200 mg
Lecitina de yema purificada	24 mg
Glicerina para inyección	50 mg
Agua destilada para inyección	1,62 ml
	2,00 ml

Ejemplo 13 (para referencia): Comprimido (Clorhidrato de nefazodona)

- De acuerdo con un método convencional, se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición. Se mezclan clorhidrato de nefazodona en una cantidad de 100 g, 248,8 g de lactosa y 40 g de almidón de patata, y a ellos se añaden 100 g de una disolución acuosa de hidroxipropil celulosa al 10 %. Tras homogeneizar, granular y secar esta mezcla de acuerdo con un método convencional, se preparan granos completos para proporcionar granos para la formación de comprimidos. A ellos se añaden 1,2 g de estearato de magnesio seguido de mezcla. La formación de comprimidos se lleva a cabo con una máquina de formación de comprimidos que tiene una mano de mortero de 8 mm de diámetro (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., tipo RT-15) para obtener comprimidos (que contienen 50 mg de clorhidrato de nefazodona por comprimido).

Prescripción	
Clorhidrato de nefazodona	50 mg
Lactosa	124,4 mg
Almidón de patata	20 mg
Hidroxipropil celulosa	5 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

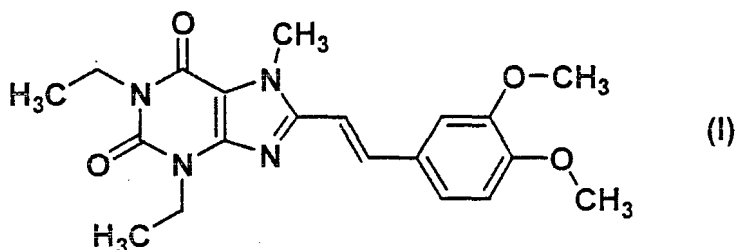
Aplicabilidad industrial

5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un fármaco antidepresivo escogido entre venlafaxina, paroxetina y fluoxetina y una de sus sales farmacéuticamente aceptables y sus hidratos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende

- 5 (a) (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona representada por medio de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

- 10 (b) un fármaco antidepresivo escogido entre el grupo que consiste en venlafaxina, paroxetina y fluoxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus hidratos.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fármaco antidepresivo se escoge entre el grupo que consiste en venlafaxina, paroxetina y fluoxetina.

15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fármaco antidepresivo se escoge entre el grupo que consiste en paroxetina y fluoxetina, sus clorhidratos y sus hidratos.

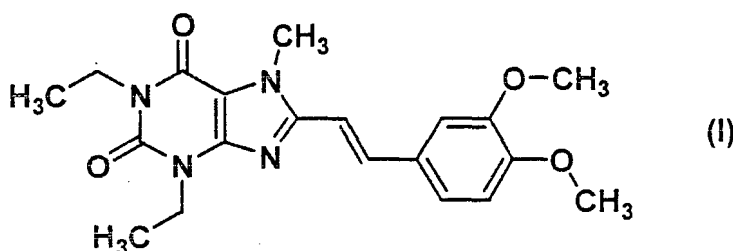
20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fármaco antidepresivo se escoge entre el grupo que consiste en clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de paroxetina y clorhidrato de fluoxetina.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fármaco antidepresivo se escoge entre el grupo que consiste en clorhidrato de paroxetina, clorhidrato de paroxetina hidratado y clorhidrato de fluoxetina.

25 6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de depresión.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, donde el compuesto (a) se tiene que administrar simultáneamente o por separado en un intervalo de tiempo en combinación con el fármaco antidepresivo (b).

30 8. Uso de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-diona representada por la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de depresión, donde la composición farmacéutica es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

35 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el compuesto (a) se tiene que administrar de forma simultánea o por separado en un intervalo de tiempo en combinación con el fármaco antidepresivo (b).