

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 680**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2013 PCT/EP2013/076337**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14090929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2013 E 13818702 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2931276**

54 Título: **Composiciones que comprenden vortioxetina y donepezilo**

30 Prioridad:

13.12.2012 US 201261736799 P

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

16.04.2018

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottliavej 9
2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

MORILLO, CONNIE, SANCHEZ

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 680 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 que comprenden vortioxetina y donepezilo

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden vortioxetina y donepezilo y al uso de vortioxetina junto con donepezilo en el tratamiento de la disfunción cognitiva.

Antecedentes

10 Las solicitudes de patentes internacionales que incluyen WO 03/029232 y WO 2007/144005 divulgan el compuesto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina y sales del mismo aceptables farmacéuticamente. La OMS ya publicó que la Denominación Común Internacional (DCI) recomendada para el 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina es vortioxetina. La vortioxetina se refirió anteriormente en la bibliografía como LU AA21004. En Septiembre de 2013 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés) aprobó a la vortioxetina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor bajo el nombre comercial de BrintellixTM.

15 La vortioxetina es un antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} y un agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, y un inhibidor del transportador de serotonina. Adicionalmente, la vortioxetina ha demostrado mejorar los niveles de los neurotransmisores de serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina y histamina en áreas específicas del cerebro. Todas estas actividades se consideran ser de relevancia clínica y estar implicadas potencialmente en el mecanismo de acción del compuesto [*J. Med. Chem.*, 54, 3206-3221, 2011; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18(suppl 4), S321, 2008; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21(suppl 4), S407-408, 2011; *Int. J. Psychiatry Clin Pract.* 5, 47, 2012].

20 La vortioxetina ha demostrado en ensayos clínicos ser segura y eficaz en el tratamiento para la depresión. El documento que informa de los resultados a partir del estudio de la prueba de concepto para evaluar la eficacia y tolerabilidad del compuesto en los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD, de sus siglas en inglés) escrito por Alvarez *et al.*, está disponible on-line en *Int. J. Neuropsychopharm.* 18 de Julio de 2011. Los resultados a partir de un estudio placebo controlado, aleatorio, de seis semanas con aproximadamente 100 pacientes en cada sección muestran que la vortioxetina diverge de manera significativa del placebo en el tratamiento de síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes con MDD. Se informa también que no se vieron cambios relevantes clínicamente en los resultados del laboratorio clínico, signos vitales, peso, o parámetros ECG. Los resultados del estudio a largo plazo mostraron también que la vortioxetina es eficaz en la prevención de la recaída en pacientes que padecen de MDD [*Eur. Neuropsychopharmacol.* 21(suppl 3), S396-397, 2011]. Un estudio en pacientes ancianos deprimidos recogido en *Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012 muestra que la vortioxetina se puede emplear para tratar disfunciones cognitivas.

La solicitud internacional publicada como WO 2009/062517 divulga que la vortioxetina se puede combinar con otros tipos de ingredientes activos farmacéuticamente, tales como interferones, opiáceos, inhibidores ACE (enzima convertidora de la angiotensina) e inhibidores de acetilcolinesterasa.

35 Se ha revisado de forma extensa el impacto que pueden tener los niveles de serotonina y la activación o inhibición de los receptores de serotonina— véase *Pharmacol Rev.* 59, 360-417, 2007. Esta revisión sugiere que la influencia del sistema serotoninérgico sobre la liberación de acetilcolina es extremadamente complicada y está lejos de entenderse.

40 La acetilcolina es un neurotransmisor que actúa en el sistema nervioso central así como en el sistema nervioso periférico. Un nivel bajo de acetilcolina se ha asociado con enfermedades en las que la disfunción cognitiva juega un papel significativo, tal como en la enfermedad de Alzheimer. De hecho, la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa es uno de los dos paradigmas de tratamiento principales para la enfermedad de Alzheimer. El otro paradigma de tratamiento principal es la administración de memantina, un antagonista del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato). Los tres inhibidores de la acetilcolinesterasa están autorizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, es decir, donepezilo, rivastigmina y galantamina. El donepezilo fue aprobada por primera vez por la FDA en 1996; la rivastigmina fue aprobada por primera vez por la FDA en 2000; y la galantamina fue aprobada por primera vez por la FDA en 2001.

45 Además de los tres inhibidores de la acetilcolinesterasa anteriormente mencionados, el compuesto de tacrina se aprobó con anterioridad por la FDA. Además, la bibliografía de patentes contiene una gran serie de documentos que divulgan compuestos que actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa, ejemplos de los cuales incluyen WO 88/08708, WO 93/13100, WO 97/38993, WO 2003/082820, US 4.914.102, US 5.231.093, US 5.246.947, EP 268871, EP 298202, EP 409676, EP 477903 y EP 703901.

55 La disfunción cognitiva juega un importante papel en muchas enfermedades del SNC (Sistema Nervioso Central). Estas incluye, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, y disfunción cognitiva asociada con la depresión, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia por abuso de drogas o alcohol, enfermedad de

Huntington. La disfunción cognitiva no se trata adecuadamente con la terapia actual, y la presente invención tratará de proporcionar medios alternativos y más eficaces para tratar la disfunción cognitiva.

Compendio de la invención

5 El presente inventor ha encontrado que el uso combinado del inhibidor de acetilcolinesterasa donepezilo y vortioxetina origina un incremento sinérgico en el nivel extra-celular de acetilcolina en el cerebro.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende vortioxetina y donepezilo.

En una realización, le invención se refiere a vortioxetina y donepezilo para el uso combinado en un método para el tratamiento del deterioro cognitivo.

10 Figuras

Figura 1: Respuesta farmacodinámica de acetilcolina en el hipocampo ventral en ratas que se mueven libremente después de la administración combinada de vortioxetina y donepezilo. Figura 1A: Respuesta de acetilcolina a 0 mg/kg de vortioxetina y 0 mg/kg de donepezilo (●); 0,3 mg/kg de donepezilo (▲); o 1 mg/kg de donepezilo (□). Figura 1B: Respuesta de acetilcolina a 5 mg/kg de vortioxetina y 0,3 mg/kg de donepezilo (▲); y 1 mg/kg de donepezilo (□). Se incluye por referencia el vehículo/vehículo (●). Figura 1C: Respuesta de acetilcolina a 10 mg/kg de vortioxetina y 0,3 mg/kg de donepezilo (▲); y 1 mg/kg de donepezilo (□). El vehículo/vehículo (●) se incluye por referencia.

Figura 2: Respuesta farmacodinámica de acetilcolina en el hipocampo ventral en ratas que se mueven libremente después de la administración combinada de vortioxetina y donepezilo.

Figura 2A: Respuesta de acetilcolina a 0,3 mg/kg de donepezilo y 0 mg/kg de vortioxetina (▲); 5 mg/kg de vortioxetina (□); o 10 mg/kg de vortioxetina (◻). Vehículo/vehículo (●) se incluye por referencia. Figura 2B: Respuesta de acetilcolina a 1 mg/kg de donepezilo y 0 mg/kg de vortioxetina (▲); 5 mg/kg de vortioxetina (□); o 10 mg/kg de vortioxetina (×). El vehículo/vehículo (●) se incluye por referencia.

Figura 3: Respuesta farmacodinámica de acetilcolina en el hipocampo ventral en ratas que se mueven libremente después de la administración de vortioxetina. Respuesta de acetilcolina a 0 mg/kg (●), 2,5 mg/kg (▲), 5 mg/kg (□) y 10 mg/kg (×) de vortioxetina.

Figura 4: Respuesta farmacodinámica de acetilcolina en el hipocampo ventral en ratas que se mueven libremente después de la administración combinada de vortioxetina y galantamina. Figura 4a: Respuesta de acetilcolina al vehículo (inyectado en 1) y el vehículo (inyectado en 2) (O); y el vehículo (inyectado en 1) y vortioxetina a 10 mg/kg (inyectada en 2) (●). Figura 4b: Respuesta de acetilcolina a galantamina a 0,3 mg/kg (inyectada en 1) y el vehículo (inyectado en 2) (Δ); y galantamina a 1,0 mg/kg (inyectado en 1) y el vehículo (inyectado en 2) (▲). Figura 4C: Respuesta de acetilcolina al vehículo (inyectado en 1) y al vehículo (inyectado en 2) (O); el vehículo (inyectado en 1) y vortioxetina a 10 mg/kg (inyectada en 2) (●); galantamina a 0,3 mg/kg (inyectada en 1) y al vehículo (inyectado en 2) (Δ); galantamina a 1,0 mg/kg (inyectada en 1) y al vehículo (inyectado en 2) (□); galantamina a 0,3 mg/kg (inyectada en 1) y vortioxetina a 10 mg/kg (inyectada en 2) (▲); y galantamina a 1,0 mg/kg (inyectado en 1) y vortioxetina a 10 mg/kg (inyectada en 2) (□).

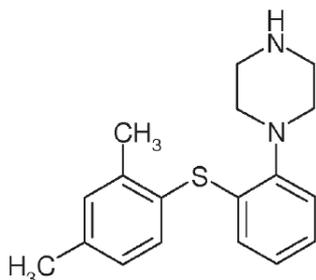
Figura 5: Respuesta farmacodinámica de acetilcolina en el hipocampo ventral en ratas que se mueven libremente después de la administración combinada de vortioxetina y rivastigmina. Figura 5a: Respuesta de acetilcolina a rivastigmina a 0,2 mg/kg (inyectada en 1) y al vehículo (inyectado en 2) (+); y rivastigmina a 0,6 mg/kg (inyectado en 1) y al vehículo (inyectado en 2) (x). Figura 5b: Respuesta de acetilcolina al vehículo (inyectado en 1) y al vehículo (inyectado en 2) (O); al vehículo (inyectado en 1) y a vortioxetina a 10 mg/kg (inyectada en 2) (●); rivastigmina a 0,2 mg/kg (inyectada en 1) y al vehículo (inyectado en 2) (+); rivastigmina a 0,6 mg/kg (inyectada en 1) y al vehículo (inyectado en 2) (x); rivastigmina a 0,2 mg/kg (inyectada en 1) y vortioxetina a 10 mg/kg (inyectada en 2) (◇); y rivastigmina a 0,6 mg/kg (inyectada en 1) y vortioxetina a 10 mg/kg (inyectada en 2) (□).

Figura 6: Índice de Reconocimiento obtenido a partir del reconocimiento del nuevo objeto en ratas tratadas con el vehículo; escopolamina (0,5 mg/kg); escopolamina (0,5 mg/kg) + vortioxetina (5 mg/kg); escopolamina (0,5 mg/kg); + donepezilo (0,5 mg/kg); o escopolamina (0,5 mg/kg); + vortioxetina (5 mg/kg) + donepezilo (0,5 mg/kg).

Descripción detallada de la invención

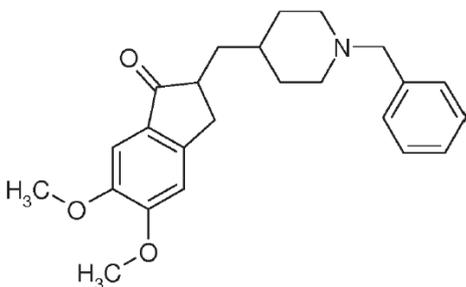
La presente invención abarca a la vortioxetina para el uso en el tratamiento de la disfunción cognitiva. En el presente contexto, "vortioxetina" incluye vortioxetina como la base libre y como una sal aceptable farmacéuticamente. Se hace una mención particular a la sal HBr, la sal tartrato y la sal lactato-(DL).

La estructura molecular de la base libre de vortioxetina se representa debajo.



La presente invención abarca el donepezilo para el uso en el tratamiento de la disfunción cognitiva. En el presente contexto "donepezilo" incluye al donepezilo como la base libre y como una sal aceptable farmacéuticamente. Se hace una mención particular a la sal HCl.

5 La estructura molecular de la base libre de donepezilo se representa debajo.



En términos más generales, dichas sales aceptables farmacéuticamente son sales de adición de ácido de ácidos que no son tóxicos. Dichas sales incluyen sales se producen a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanosulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ácidos acéticos de teofilina, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina. Dichas sales se pueden producir también a partir de sales inorgánicas, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

15 Los procesos para la fabricación de vortioxetina se divulgan en solicitudes de patentes internacionales publicadas, como WO 03/029232, WO 2007/144005 y WO 2010/094285.

El donepezilo está fácilmente disponible a partir de muchos proveedores comerciales.

La administración combinada de vortioxetina y donepezilo se puede realizar en forma de administración simultánea. En esta realización, vortioxetina y donepezilo se administran al paciente esencialmente al mismo tiempo, bien en forma de una forma de administración que comprende tanto vortioxetina como donepezilo, o bien en forma de formas de administración separadas, es decir, una primera forma de administración que comprende vortioxetina, y una segunda forma de administración que comprende donepezilo.

Alternativamente, la administración combinada de vortioxetina y donepezilo comprende un tiempo entre la administración de vortioxetina y la administración de donepezilo. En esta realización, se puede administrar primero bien vortioxetina o bien donepezilo. Como se evidencia mediante los datos mostrados en la parte de los Ejemplos existe un efecto sinérgico entre vortioxetina y donepezilo. Dicho efecto sinérgico es dependiente de la presencia en el organismo al mismo tiempo de cantidades relevantes farmacológicamente tanto de vortioxetina como de donepezilo. Esto establece un límite superior de tiempo que puede estar entre la administración de vortioxetina y la administración de donepezilo. En la práctica, el efecto sinérgico es probable que descienda si la administración de vortioxetina y la administración de donepezilo se intercala por más de aproximadamente 2 horas y media del primero de los dos compuestos a administrar. En una realización, la administración de los dos compuestos se intercala durante 0-1 hora y media del primer compuesto a administrar. En el presente contexto, "hora y media" es el tiempo requerido para que el nivel plasmático de un ingrediente activo farmacéuticamente alcance el 50% de su valor inicial.

La vida media del donepezilo en los seres humanos es de aproximadamente 70 horas [xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 1-5, Elsevier, 2007].

35 La vida media de la vortioxetina en los seres humanos es de aproximadamente 57 horas [Basic&Clin Pharm&Toxic, 111, 198-205, 2012].

La vortioxetina se administra normalmente a 1-100 mg/día, tal como 1-50 mg/día, tal como 5, 10, 15, 20 ó 30 mg/día.

El donepezilo se administra normalmente a 1-100 mg/día, tal como 1-30 mg/día, tal como 1, 5, 15 ó 25 mg/día.

La dosis diaria de vortioxetina y donepezilo se puede administrar en una porción o en dos o más porciones.

5 Como se demuestra en la parte de los ejemplos, la administración combinada de vortioxetina y donepezilo alcanza un efecto sinérgico sobre los niveles de acetilcolina en el cerebro. Por otra parte, parte de los ejemplos demuestran también que la administración combinada de otros inhibidores de acetilcolinesterasa, tal como galantamina y rivastigmina no resultan en dicho efecto sinérgico. Por tanto, los datos muestran que la combinación de vortioxetina/donepezilo está dotada de propiedades que son únicas para esta combinación particular, y que no se comparten por combinaciones de vortioxetina y otros inhibidores de acetilcolinesterasa.

10 Este descubrimiento se apoya además por otro experimento presentado en el ejemplo 5, donde se ha investigado el impacto de donepezilo y vortioxetina sobre la memoria en ratas. El ensayo empleado es el novedoso test de reconocimiento de objetos que es un método reconocido para evaluar el impacto sobre la memoria de un tratamiento dado. El ensayo se basa en la predisposición natural de las ratas para explorar nuevos objetos en su entorno, y cuantificar la extensión a la que las ratas recuerdan objetos a los que ya se han expuesto. En una fase de
15 habituación, a las ratas se les permite explorar el entorno del habitáculo de ensayo y explorar dos objetos que difieren en forma, color y textura. En la fase de ensayo, uno de los objetos se cambia para que las ratas se expongan a un nuevo objeto y a un objeto familiar. Se registra el tiempo empleado en explorar el nuevo objeto y el objeto familiar después de la administración de los compuestos de ensayo. Los resultados en el ejemplo 5 muestran que la vortioxetina a 5 mg/kg no compensa el deterioro de la memoria inducido por 0,5 mg de escopolamina. De
20 manera similar, el donepezilo a 0,5 mg/kg no compensa el deterioro de la memoria inducido por 0,5 mg/kg de escopolamina. Sin embargo, concretamente, cuando se administran vortioxetina y donepezilo juntas a estas dosis sub-eficaces sí producen una mejora significativa en la memoria de las ratas. Los resultados a partir de este modelo de comportamiento muestran que el incremento sinérgico en los niveles de acetilcolina mostrados en los ejemplos 1-4 parecen estar reflejados en el comportamiento de las ratas.

25 La ocupación del receptor en ratas después de la administración de vortioxetina se ha investigado en *J Pharmacol Exp Ther.* 340, 345-366, 2012 y *Eur Neuropsychopharm.* 23, 133-145, 2013. Los resultados muestran que la vortioxetina a dosis de 5-10 mg/kg proporciona casi la ocupación completa en dianas relevantes, tal como el transportador de serotonina, el receptor 5-HT₃ y el receptor 5-HT_{1B}. La ocupación del transportador de serotonina en seres humanos fue investigado en *Basic & Clin Pharmacol & Tox.* 110, 401-404, 2012. Se encontró que 5, 10 y 20
30 mg/kg proporciona la ocupación del 51, 63 y 90%, respectivamente. La correlación entre la concentración plasmática de donepezilo y la inhibición de la acetilcolinesterasa se ha investigado en *Neurol.* 50, 136-145, 1998. Se encontró que una concentración plasmática de ~20 ng/ml alcanza ~60% inhibición y que una concentración plasmática de ~6 ng/ml alcanza el 15% de inhibición. A este respecto cabe destacar también que las secuencias activas de la acetilcolinesterasa humana (Uniprot P22303) y las de la rata común (*Rattus norvegicus*) (Uniprot P37136) están
35 cerca del 90% de la identidad. Con estos antecedentes, y conscientes de los niveles plasmáticos presentados en el Ejemplo 1, se concluye que el nivel de vortioxetina investigado (5-10 mg/kg) corresponde a una dosis clínica de 5-20 mg de vortioxetina al día en seres humanos. De manera similar, la dosis investigada de donepezilo de 0,3 mg/kg corresponde a una dosis sub-eficaz, mientras que una dosis de 1 mg/kg corresponde a una dosis clínica de 5-25 mg por día en seres humanos.

40 La dosis de mantenimiento aprobada (FDA) para donepezilo es de 10 ó 23 mg al día con 5 mg como dosis inicial. Por tanto, en una realización, la invención se dirige a la administración de 1 mg o más, tal como 2 mg o más, tal como 5 mg o más, tal como 10 mg o más de donepezilo al día en combinación con vortioxetina, administrada normalmente a 1, 5, 15 ó 20 mg al día. Ejemplos particulares incluyen 5-10 mg de donepezilo en combinación con 5-
45 20 mg, tal como 10 ó 15 mg, de vortioxetina al día. Ejemplos particulares incluyen 10-25 mg de donepezilo, tal como 23 mg de donepezilo en combinación con 5-20 mg, tal como 10 ó 15 mg, de vortioxetina al día.

Los ingredientes farmacéuticos activos empleados en la presente invención, es decir, vortioxetina y donepezilo, se pueden administrar en solitario como compuestos puros o en combinación con transportadores o excipientes aceptables farmacéuticamente, tanto en dosis únicas como múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con transportadores o diluyentes aceptables farmacéuticamente, así como con
50 cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las que se divulgan en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, Hauber, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para la administración mediante cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), transdérmica,
55 intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo la preferida la vía oral. Se apreciará que la vía preferida puede depender de la condición general y edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y del ingrediente activo elegido.

Composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólida, tal como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar con recubrimientos.

5 Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones inyectables acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles para reconstituirse en disoluciones o dispersiones inyectables estériles, antes de su uso.

10 Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, sprays, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

15 Para administración parenteral se pueden emplear disoluciones de los compuestos según la invención en disolución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuete. Tales disoluciones acuosas se deberán tamponar de manera adecuada si es necesario y el diluyente líquido presta primero isotonicidad con suficiente sal o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. El medio acuoso estéril empleado está disponible mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

20 Vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes sólidos, disolución acuosa estéril y varios disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, tierra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres alquílicos inferiores de celulosa. Ejemplos de vehículos líquidos son el jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación del compuesto empleado en la invención y los vehículos aceptables farmacéuticamente, se administran luego fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración divulgadas.

25 Formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades separadas, tal como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que puede incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles de manera oral pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

30 Si un vehículo sólido se utiliza para administración oral, la preparación puede estar en comprimido, por ejemplo situada en una cápsula de gelatina dura, en forma de polvo o de gránulo o en forma de una pastilla o gragea. La cantidad de vehículo sólido puede variar pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o disolución de un líquido acuoso o no acuoso.

35 Los comprimidos se pueden preparar mediante la mezcla de un ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes habituales seguido de la compresión de la mezcla en una máquina de compresión convencional. Ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: Almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se puede emplear cualquier otro adyuvante o aditivo normalmente empleado para tales propósitos, tal como colorantes, saborizantes, conservadores, etc, siempre y cuando sean compatibles con los ingredientes activos.

40 Convenientemente, los compuestos para usar según la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene vortioxetina y donepezilo, cada uno en una cantidad de aproximadamente 1-100 mg. En particular, una dosis unitaria de vortioxetina puede ser de 5, 10, 15, 20 ó 25 mg. En particular, una dosis unitaria de donepezilo puede ser de 1, 2, 5, 10, 15, 20 ó 25 mg.

45 La disfunción cognitiva incluye una disminución de las funciones cognitivas o de los dominios cognitivos, por ejemplo, memoria funcional, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social. En particular, la disfunción puede indicar déficits de atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad en la comprensión, poca concentración, deterioro en la resolución de problemas, mala memoria, dificultades en la expresión de pensamientos y/o dificultades en la integración de ideas, emociones o la conducta, o dificultades en la desaparición de pensamientos irrelevantes. La demencia es una manifestación de la disfunción cognitiva. Los términos "déficits cognitivos" y "deterioro cognitivo" se pueden emplear de manera sinónima a "disfunción cognitiva".

55 Como se menciona anteriormente, la disfunción cognitiva compone una parte importante de la manifestación clínica de un número de enfermedades del SNC. Para algunas enfermedades del SNC, la disfunción cognitiva es la manifestación principal de la enfermedad, tal como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer. Para otras

5 enfermedades, tal como la depresión, la disfunción cognitiva puede formar parte de la manifestación clínica de las enfermedades, pero también es en un grado significativo independiente de la depresión. Se ha observado, por ejemplo, que las consecuencias en las escalas cognitivas y de depresión no se desarrollan en paralelo en los ensayos clínicos con antidepresivos en pacientes con depresión. A menudo la disfunción cognitiva persiste durante la recuperación de los síntomas de depresión. Sobre esta base, se cree que la administración combinada de vortioxetina y de donepezilo es útil para el tratamiento de la demencia en la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia en la enfermedad de Pick, demencia en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia en la enfermedad de Huntington, demencia en la enfermedad de Parkinson, demencia en VIH (virus de inmunodeficiencia humana), demencia por abuso (alcohol o drogas), MCI (deterioro cognitivo leve, de sus siglas en inglés), disfunción cognitiva asociada con depresión y disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia.

10 En una realización, la invención se refiere a vortioxetina y donepezilo para el uso combinado en un método para el tratamiento de una enfermedad que se selecciona de una disfunción cognitiva; demencia en la enfermedad de Alzheimer; demencia vascular; demencia en la enfermedad de Pick; demencia en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; demencia en la enfermedad de Huntington; demencia en la enfermedad de Parkinson; demencia en VIH (virus de inmunodeficiencia humana); demencia por abuso (alcohol o drogas); MCI (deterioro cognitivo leve); disfunción cognitiva asociada con depresión; y disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia.

15 Una "cantidad eficaz terapéuticamente" de los compuestos como se emplea en la presente memoria significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dichos compuestos. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "una cantidad eficaz terapéuticamente". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerá de la gravedad de la enfermedad o de la lesión, así como del peso y el estado general del sujeto.

20 El término "tratamiento" y "tratar" como se emplea en la presente memoria significa el control y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término se destina a incluir todo el espectro de tratamientos para una afección dada de la que padece el paciente, tal como la administración de los compuestos activos para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la afección, y/o para curar o eliminar la afección. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, siendo en particular un ser humano.

25 El uso de los términos "un" y "uno" y "el", y referentes similares en el contexto de describir la invención, se construyen para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente memoria o se contradiga claramente por contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" se debe entender como referencia a varios "compuestos" para usar según la invención o un aspecto descrito en particular, a menos que se indique de otra manera.

30 La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o aspecto de la presente invención que emplea términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye", o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos se destina a proporcionar soporte para un aspecto o aspecto de la invención similar que "consiste en", "consiste esencialmente en", o que "comprende sustancialmente" un elemento o elementos en particular, a menos que se indique de otra manera o se contradiga claramente mediante contexto (por ejemplo, una composición descrita en la presente memoria como que comprende un elemento particular se deberá entender como que describe también una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique de otra manera o se contradiga claramente mediante contexto).

Ejemplos

La cantidad administrada de un compuesto se indica como la cantidad de la base libre correspondiente.

45 Ejemplo 1. Efectos de vortioxetina y donepezilo sobre los niveles de acetilcolina en el hipocampo de ratas que se mueven libremente

Se emplearon para los experimentos ratas Wistar adultas, macho. Las ratas se anestesiaron antes de la cirugía. Cada animal se colocó en una estructura estereotáxica (Kofit Instruments, EE.UU) y se les realizó una incisión en la parte superior del cráneo. Se implantó en el hipocampo ventral una sonda de microdialísis con una superficie expuesta de 4 mm² (membrana de poliacrilonitrilo, Brainlink, Holanda). Las coordenadas fueron AP=-5,3 mm (hasta el bregma), lateral +4,8 mm (hasta la línea media), ventral -8,0 mm (hasta la duramadre), listón incisivo fijado a -3,3 mm [Paxinos y Watson, *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Prensa Académica, 6ª edición, Nueva York, 2008]. Las sondas se unieron al cerebro con tornillos de acero inoxidable y cemento dental. Los experimentos comenzaron después de un día de recuperación.

55 Se preparó vortioxetina bromhidrato (HBr) en 10% de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina a 0,5 ó 10 mg/ml. Se preparó donepezilo clorhidrato (HCl) en agua ultrapura a 0, 0,3 ó 1,0 mg/ml. La vortioxetina se administró por vía subcutánea, y el donepezilo se administró por vía intraperitoneal.

5 En el día del experimento, la sonda de microdiálisis se conectó con un tubo flexible de polietereetercetona (PEEK) a una bomba de microperfusión (Harvard), y se perfundió con fluido cerebroespinal artificial que contiene NaCl 147 mM, KCl 3,0 mM, CaCl₂ 1,2 mM y MgCl₂ 1,2 mM a una velocidad de flujo de 1,5 µl/min. Después de dos horas de pre-estabilización, se recogieron muestras (30µl) y se almacenaron en ácido fórmico 20 mM y ácido ascórbico 0,04% (10 µl).

10 Se determinó la concentración de acetilcolina en las muestras mediante HPLC equipadas con un tándem de espectroscopía de masas (MS/MS) para la detección, empleando acetil-β-metil-colina como estándar interno. La separación cromatográfica se realizó en una fase inversa de columna Phenomex Synergi Max-RP (2,0 x 150 mm, tamaño de partícula de 4 µm) a 50°C. Los componentes se separaron empleando un flujo isocrático de eluyente A (acetato amónico 20 mM, 5% de acetonitrilo y 0,3% de ácido trifluoroacético) a una velocidad de flujo de 0,25 ml/min.

Se realizaron análisis MS empleando un sistema API 3000 MS/MS que consiste en un detector API 3000 MS/MS y una interconexión Turbo Ion Spray. Las adquisiciones se realizaron en un modo de ionización positivo con un voltaje de ionización en spray establecido en 4,5 kV, y una sonda de temperatura a 550°C. El instrumento se operó en un modo de control de reacción múltiple.

15 La media de las tres muestras de pre-administración se estableció para el 100%. Si las muestras relativas eran <50% o >150% se consideraron anómalas y no se emplearon para el cálculo de referencia. Todas las muestras post-administración se expresaron como un porcentaje del nivel basal dentro del mismo sujeto. Se comparó el tiempo y los efectos del tratamiento empleando un ANOVA bidireccional para mediciones repetidas seguido del ensayo post-hoc de Student-Newman-Keuls. La significancia se definió como p<0,05.

20 Se expusieron grupos de cinco animales a combinaciones de vortioxetina (vehículo, 5 mg/kg y 10 mg/kg s.c) y donepezilo (vehículo, 0,3 mg/g y 1 mg/kg i.p) administradas simultáneamente. Los datos se representan en las figuras 1a-c y 2a-b.

Además, se tomaron muestras sanguíneas de cada animal para medir el nivel plasmático de los ingredientes activos. La tabla 1 representa los resultados.

25 Tabla 1

		Vortioxetina						
		Vehículo		5 mg/kg		10 mg/kg		
Donepezilo		Vortioxetina en plasma (ng/ml)	Donepezilo en plasma (ng/ml)	Vortioxetina en plasma (ng/ml)	Donepezilo en plasma (ng/ml)	Vortioxetina en plasma (ng/ml)	Donepezilo en plasma (ng/ml)	
		Vehículo	0	0	ND	ND	ND	ND
		0,3 mg/kg	0	6,4	149	7,8	317	6,4
		1 mg/kg	0	21	137	28	317	26

Los datos en la tabla anterior muestran que los animales se expusieron, de hecho, a los dos ingredientes activos, y que se encontraron niveles consistentes a lo largo de los experimentos.

30 Los datos obtenidos para los niveles de acetilcolina en el hipocampo ventral y representados en las figuras 1a-c y 2a-b, muestran que los niveles de acetilcolina a 10 mg/kg de vortioxetina y 1 mg/kg de donepezilo, eran significativamente mayores en comparación con los niveles de acetilcolina en cualquier otro tratamiento. Los datos muestran también que los niveles de acetilcolina a 5 mg/kg de vortioxetina y 1 mg/kg de donepezilo, eran significativamente mayores en comparación con los niveles de acetilcolina en cualquier nivel de vortioxetina a 0 y 0,3 mg/kg de donepezilo. Los datos muestran también que la administración de donepezilo a 1 mg/kg y el vehículo aumentaron significativamente los niveles de acetilcolina en comparación con el vehículo + tratamiento de vehículo.

Ejemplo 2. Efectos de vortioxetina sobre los niveles de acetilcolina en el hipocampo de ratas que se mueven libremente

40 Este experimento se llevó a cabo esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. La configuración analítica se modificó ligeramente como sigue. La separación cromatográfica se realizó sobre una columna analítica de fase inversa 150 x 2,00 mm (4 µm) (Phenomex Synergy MAX-RP, Bester) protegida por una precolumna de 4 x 2,0 mm

(Phenomex Synergy MAX-RP AJO-6073, Bester), ambas mantenidas a una temperatura de 30°C. La fase móvil (isocrática) consistía en agua y acetonitrilo (ACN), y ácido trifluoroacético (TFA) (agua:ACN:TFA = 95,0:5:0,1 v/v/v%) a una velocidad de flujo de 0,200 ml/min.

5 Se realizaron análisis MS empleando un sistema API 3000 MS/MS que consiste en un detector API 3000 MS/MS y una interconexión Turbo Ion Spray (ambas de Applied Biosystems, Holanda). Las adquisiciones se realizaron de un modo de ionización positivo con un voltaje de ionización en spray establecido en 5,5 kV y una sonda de temperatura a 450°C.

Grupos de cinco animales se expusieron a vortioxetina (vehículo, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg s.c). Los datos se representan en la figura 3.

10 Los resultados obtenidos en los Ejemplos 1 y 2 establecen claramente que los niveles de acetilcolina extra-celular obtenidos como resultado de la administración combinada de vortioxetina y donepezilo, son significativamente mayores que los niveles obtenidos en la administración individual de vortioxetina y donepezilo. Esto es, se ha demostrado un efecto sinérgico en los niveles de acetilcolina entre vortioxetina y donepezilo.

15 Un efecto sinérgico entre dos compuestos activos farmacéuticamente se pueden aprovechar en al menos dos maneras. Las dosis aplicadas normalmente en un solo tratamiento utilizando los dos compuestos activos farmacéuticamente, se pueden mantener en un tratamiento de combinación y se puede lograr un efecto clínico mayor al esperado. Alternativamente, para mantener el efecto clínico se pueden aplicar dosis inferiores bien para uno o ambos compuestos, que las dosis aplicadas normalmente en un solo tratamiento, utilizando los dos compuestos activos, sin embargo, a una menor exposición al fármaco. Una menor exposición al fármaco puede ser beneficiosa ya que se puede esperar un incremento de los efectos adversos con el incremento de las cargas de los fármacos.

Ejemplo 3. Ejemplos de vortioxetina y galantamina sobre los niveles de acetilcolina en el hipocampo de ratas que se mueven libremente

25 Se emplearon para los experimentos ratas Sprague Dawley adultas, macho. Las ratas se anestesiaron antes de la cirugía. Los animales se colocaron en una estructura estereotáxica (Kopf Instruments, EE.UU), y se les implantaron cánulas guía CMA12 (CMA Microdialysis, Suecia) apuntando hacia el hipocampo ventral. Las coordenadas para los extremos de las sondas eran AP = -5,3 mm para bregma, lateral (ML) = -4,8 mm para la línea media y ventral = -8,0 mm para la duramadre (Paxinos y Watson).

30 Se administró galantamina, cuyo nombre químico es (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-tetrahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, en forma de sal HBr. La vortioxetina se administró como sal HBr. La vortioxetina y la galantamina se prepararon en solución salina al 0,9%. La vortioxetina se administró por vía subcutánea a 10 mg/kg y la galantamina se administró por vía subcutánea a 0,3 mg/kg y 1,0 mg/kg.

35 El día antes del experimento, se insertó una sonda de microanálisis en las ratas despiertas (CMA/12, 4 mm, PAES, MWKO 100 kDa) dentro de las cánulas guía respectivas. Las sondas se perfundieron a una velocidad de flujo constante de 1 µl/ml con fluido cerebroespinal artificial que contiene NaCl 148 mM, KCl 4 mM, MgCl₂ 0,8 mM, CaCl₂ 1,4 mM, Na₂HPO₄ 1,2 mM, NaH₂PO₄ 0,3 mM, pH 7,2. En el día del experimento, las muestras se recogieron en intervalos de 30 minutos antes de la administración para definir la referencia. Los datos se presentan como el porcentaje de referencia dentro del mismo animal. Se define significancia como p<0,05. Los animales recibieron los tratamientos según el protocolo experimental, y las muestras se recogieron en intervalos de 30 minutos.

40 La concentración de acetilcolina en las muestras se determinó empleando un sistema HPLC Acquity de Waters equipado con una columna de partícula 2,1x100mm, 2,6 µm Sunshell RP-Aqua provista de un espectrofotómetro de masa de triple cuadrupolo Waters Quattro Premier XE operando en modo MS/MS. Los componentes se separaron empleando un flujo isocrático de eluyente A (acetato amónico 100 mM en agua miliQ).

45 Grupos de 6-8 animales se expusieron a combinaciones de vortioxetina (vehículo y 10 mg/kg) y galantamina (vehículo, 0,3 mg/kg y 1,0 mg/kg). La inyección de galantamina se administró 60 minutos antes de la inyección de vortioxetina. Los datos obtenidos se representan en la figura 4a-4c.

50 Los datos muestran que la administración de galantamina a 0,3 y 1,0 mg/kg producen de una manera dependiente de la dosis, un incremento significativo en los niveles de acetilcolina en el hipocampo de ratas que se mueven libremente. Los resultados también muestran que la administración de vortioxetina a 10 mg/kg producen un incremento significativo en los niveles de acetilcolina en el hipocampo de ratas que se mueven libremente. Estos resultados apoyan las conclusiones en el ejemplo 2. Los datos también muestran que la administración de galantamina a 0,3 ó 1,0 mg/kg en combinación con vortioxetina producen un incremento significativo en los niveles de acetilcolina en comparación con la administración de galantamina a cualquier nivel junto con el vehículo. De hecho, los valores numéricos de los niveles de acetilcolina son inferiores para la administración combinada de galantamina a cualquier nivel y vortioxetina en comparación con la administración de galantamina y el vehículo a cualquier nivel. De manera importante, los resultados del ejemplo 3 muestran que la administración combinada de vortioxetina y galantamina no tiene un efecto sinérgico sobre los niveles de acetilcolina.

Ejemplo 4. Efectos de vortioxetina y rivastigmina sobre los niveles de acetilcolina en el hipocampo de ratas que se mueven libremente

El ejemplo 4 se llevó a cabo de manera esencialmente similar al ejemplo 3 excepto por los compuestos de ensayo. La rivastigmina se preparó en solución salina al 0,9% y se administró por vía subcutánea a 0,2 mg/kg y 0,6 mg/kg. La rivastigmina, cuyo nombre químico es (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato, se preparó en forma de sal tartrato.

Los datos obtenidos se representan en las figuras 5a-5b y en la figura 4a para los ensayos del vehículo-vehículo.

Los datos muestran que la administración de rivastigmina a 0,2 y 0,6 mg/kg son dependientes de la dosis e incrementan significativamente los niveles de acetilcolina. Los datos muestran también que la administración combinada de vortioxetina y rivastigmina a 0,6 mg/kg no producen un incremento en los niveles de acetilcolina en comparación con la administración de rivastigmina y el vehículo. Los datos muestran que la administración combinada de rivastigmina a 0,2 mg/kg y vortioxetina producen un nivel de acetilcolina significativamente mayor en comparación con la administración de rivastigmina a 0,2 mg/kg y el vehículo. Los datos muestran que la suma de los niveles de acetilcolina tras la administración de vortioxetina + el vehículo y rivastigmina a 0,2 mg/kg + el vehículo no es diferente de los niveles de acetilcolina tras la administración combinada de rivastigmina a 0,2 mg/kg y vortioxetina. Esto muestra que la administración combinada de vortioxetina y rivastigmina a 0,2 mg/kg produce un efecto aditivo sobre los niveles de acetilcolina en el hipocampo de ratas que se mueven libremente. De manera importante, los datos muestran que la administración combinada de rivastigmina y vortioxetina no produce un efecto sinérgico sobre los niveles de acetilcolina en el hipocampo.

Ejemplo 5. Efectos de donepezilo y vortioxetina sobre la memoria episódica a corto plazo en ratas

Se utilizó el novedoso ensayo de reconocimiento de objetos (NOR, de sus siglas en inglés) para evaluar el impacto de vortioxetina y donepezilo, en solitario o en combinación, sobre la memoria de ratas con un deterioro de la memoria inducido por escopolamina. Se emplearon ratas Sprague-Dawley.

El día 1 y el día 2 del experimento las ratas recibieron dos sesiones de habituación al entorno del habitáculo de ensayo que incluye dos objetos (objetos familiares). Cada sesión duró 6 minutos. Las ratas que no exploraron los objetos o las ratas que tenían una preferencia natural por un objeto sobre el otro, se excluyeron del ensayo. El día del ensayo, cinco grupos de ratas recibieron un tercer ensayo de habituación (ensayo de familiarización) después del cual se apartaron del dispositivo de ensayo y se reemplazó uno de los objetos por un objeto nuevo. Cuatro horas después, las ratas se volvieron a poner en el dispositivo de ensayo (fase de ensayo) y se registró el tiempo empleado para explorar el objeto familiar y el nuevo objeto.

Los cinco grupos de ratas se trataron con el vehículo, escopolamina, vortioxetina, donepezilo y vortioxetina+donepezilo por vía intraperitoneal como sigue a continuación. Los números entre paréntesis indican el número de ratas en cada grupo.

	1 (13)	2 (8)	3 (8)	4 (4)	5 (6)
Solución salina 40 minutos antes del ensayo de familiarización	x				
Escopolamina (0,5 mg/kg) 40 minutos antes del ensayo de familiarización		x	x	X	x
Donepezilo a 0,5 mg/kg 20 minutos antes del ensayo de familiarización			x		
Vortioxetina a 5 mg/kg 20 minutos antes del ensayo de familiarización				X	
Donepezilo a 0,5 mg/kg y vortioxetina a 5 mg/kg 20 minutos antes del ensayo de familiarización					x

La figura 6 representa la exploración del nuevo objeto mediante el índice de reconocimiento (RI, de sus siglas en inglés) definido como

$$RI = \frac{N - F}{N + F} \times 100\%$$

En donde N es el tiempo empleado con el nuevo objeto y F es el tiempo empleado con el objeto familiar.

5 Los datos muestran que el RI para los grupos 2, 3 y 4 es significativamente inferior ($p < 0,001$) al RI del grupo 1, y que el RI para el grupo 5 es significativamente superior ($p < 0,05$) que el RI de cualquiera de los grupos 2, 3 y 4. Esto demuestra que la escopolamina deteriora la memoria a corto plazo en ratas y que ni vortioxetina a 5 mg/kg ni donepezilo a 0,5 mg/kg son capaces de revertir este deterioro. Por el contrario de esto, el efecto combinado de vortioxetina a 5 mg/kg y donepezilo a 0,5 mg/kg revierte el deterioro de la memoria inducido por escopolamina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende vortioxetina y donepezilo junto con un excipiente aceptable farmacéuticamente.
2. La composición según la reivindicación 1 que comprende 5-25 mg de donepezilo.
- 5 3. La composición según la reivindicación 1 ó 2 que comprende 5-20 mg de vortioxetina.
4. Vortioxetina y donepezilo para el uso en un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de una disfunción cognitiva; demencia en la enfermedad de Alzheimer; demencia vascular; demencia en la enfermedad de Pick; demencia en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; demencia en la enfermedad de Huntington; demencia en la enfermedad de Parkinson; demencia en VIH (virus de inmunodeficiencia humana); demencia por abuso (alcohol o drogas); MCI (deterioro cognitivo leve); disfunción cognitiva asociada con depresión; y disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia.
- 10 5. Vortioxetina y donepezilo para el uso según la reivindicación 4, en donde dicho donepezilo está entre 5 y 25 mg de donepezilo.
- 15 6. Vortioxetina y donepezilo para el uso según la reivindicación 4 ó 5, en donde dicha vortioxetina está entre 5 y 20 mg de vortioxetina.

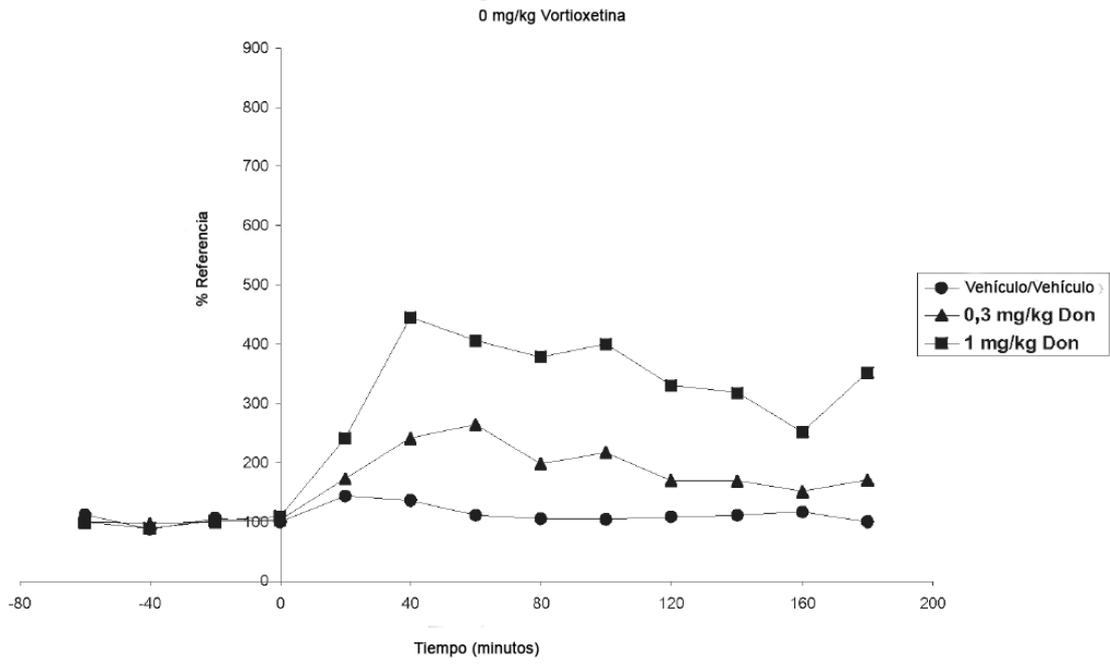


Fig. 1A

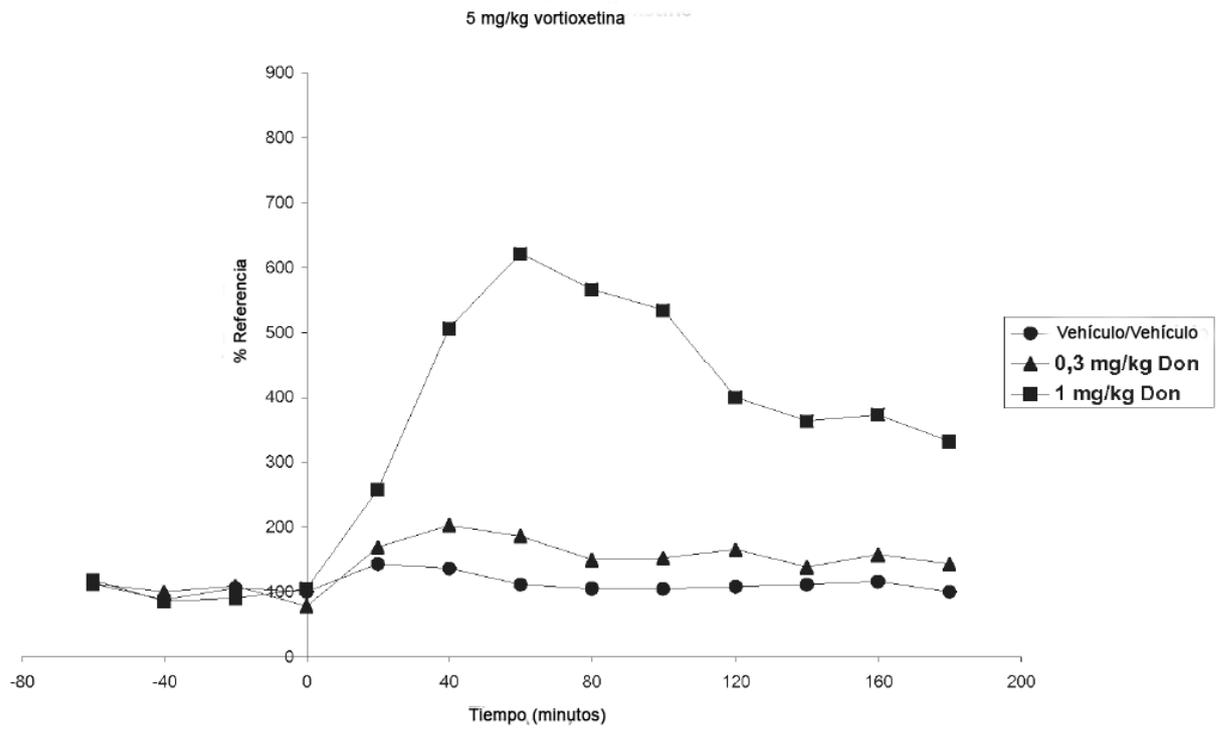


Fig. 1B

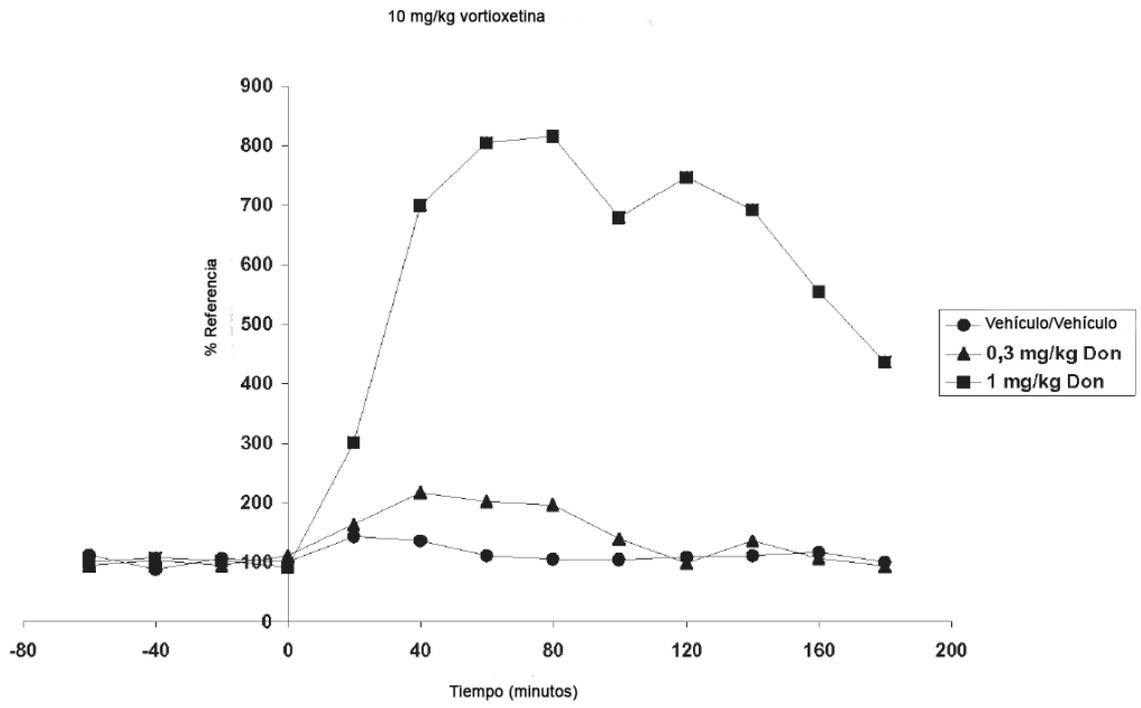


Fig. 1C

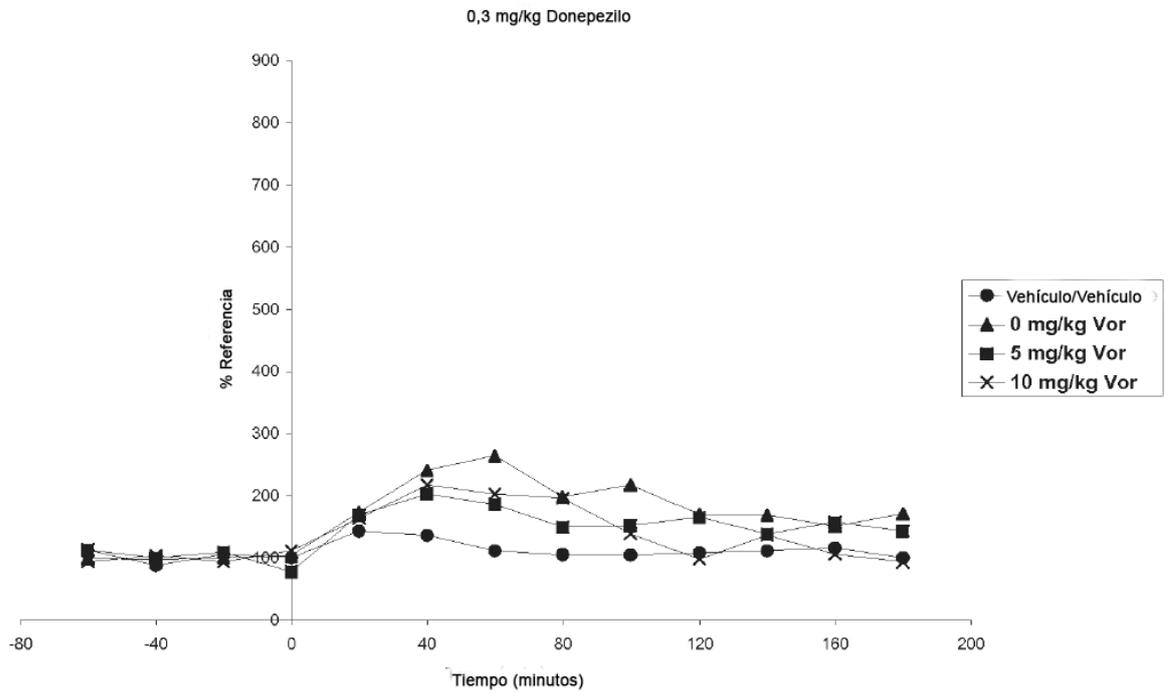


Fig. 2A

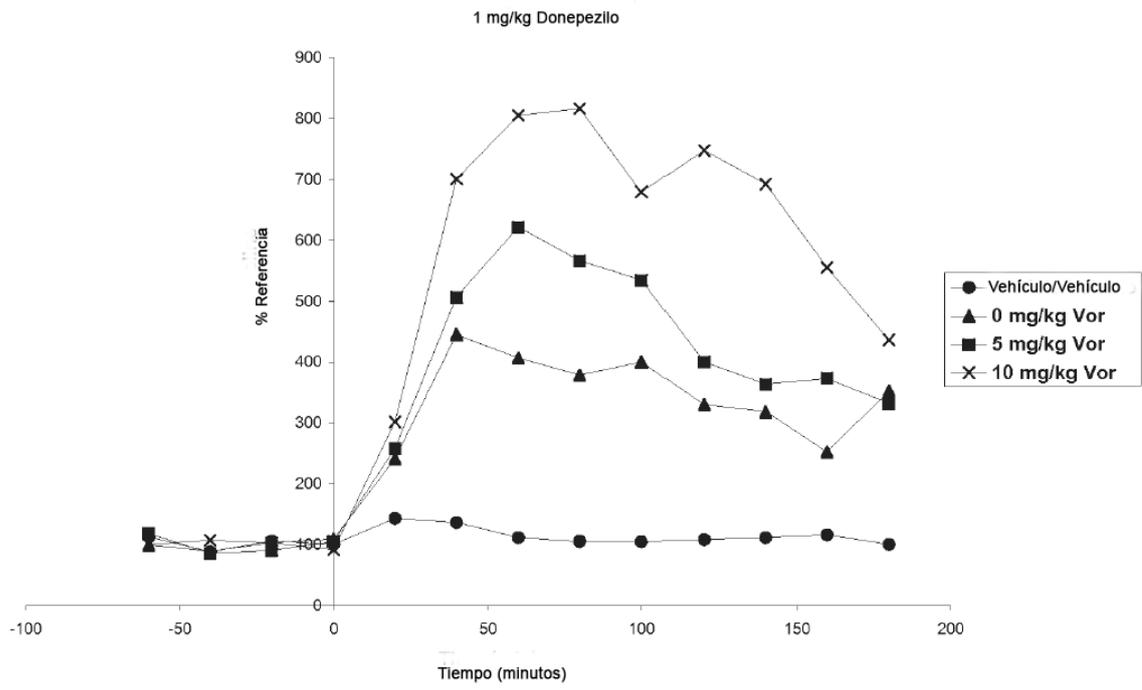


Fig. 2B

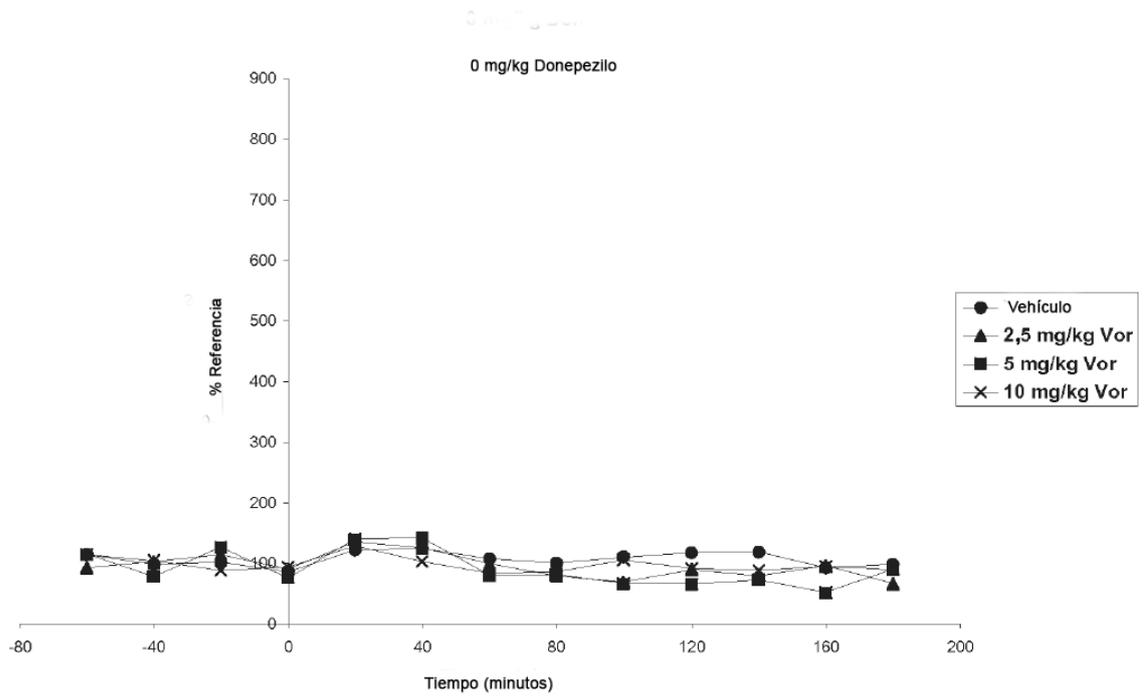


Fig. 3

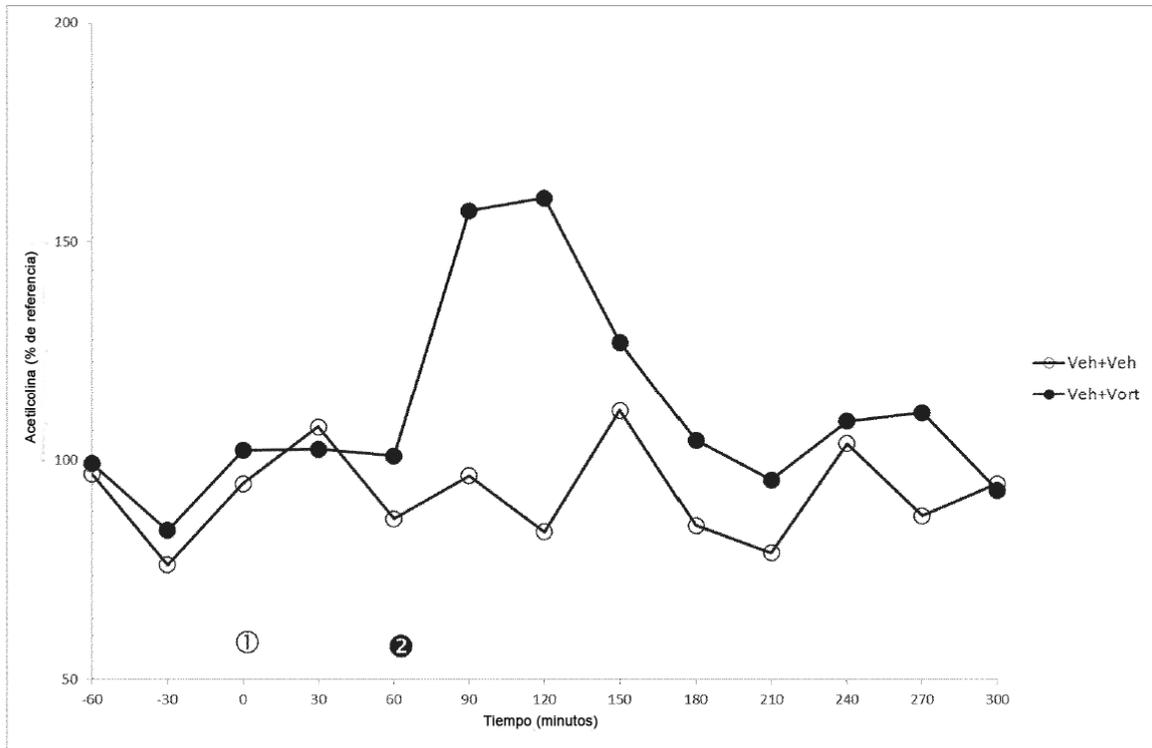


Fig. 4a

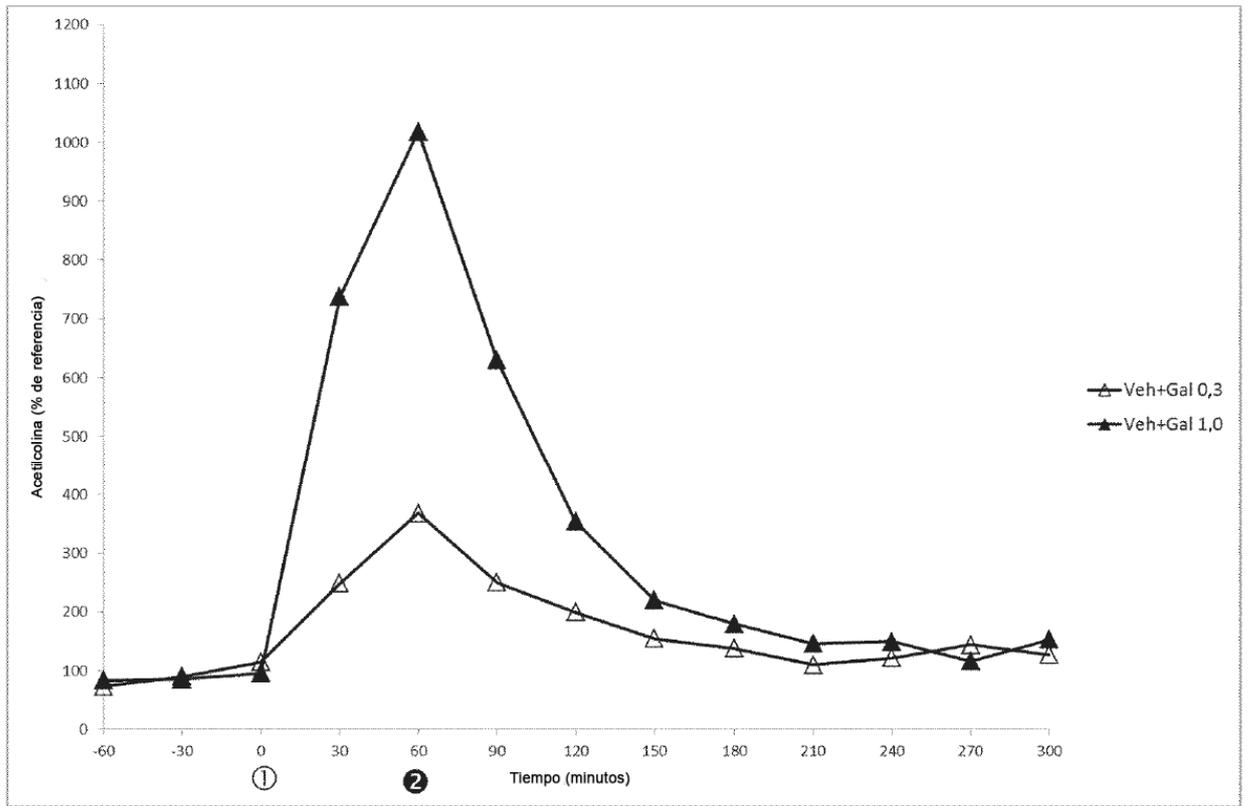


Fig. 4b

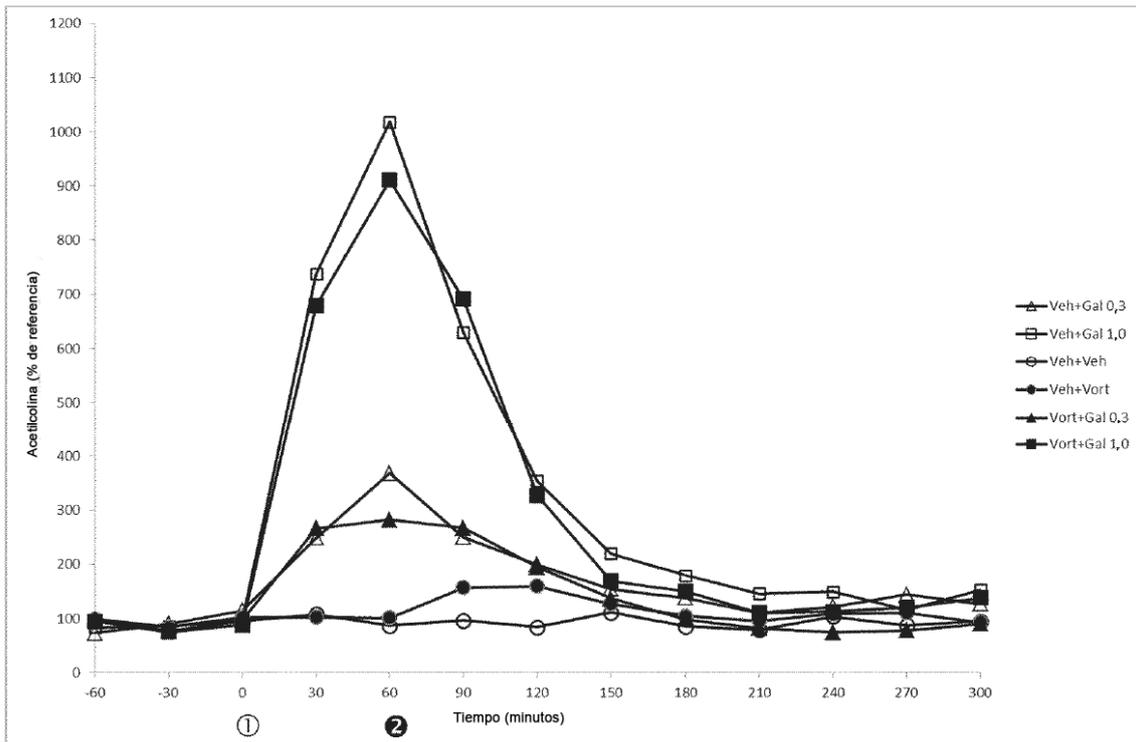


Fig. 4c

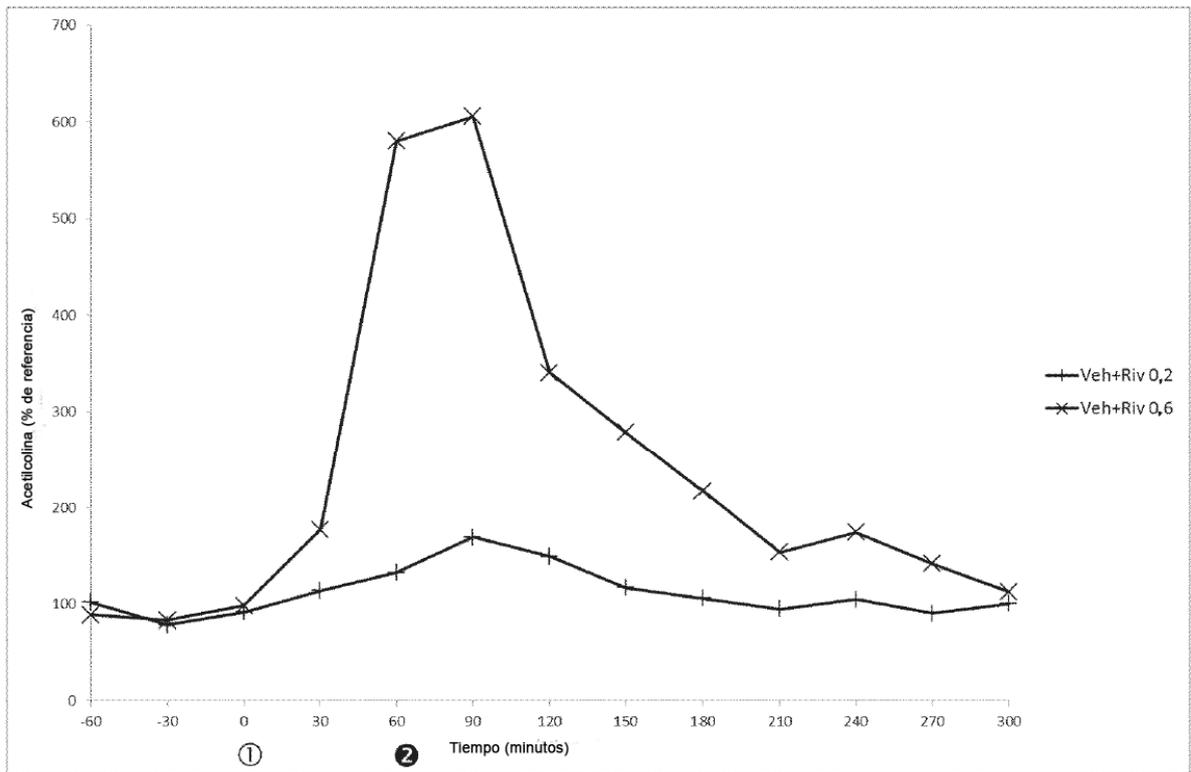


Fig. 5a

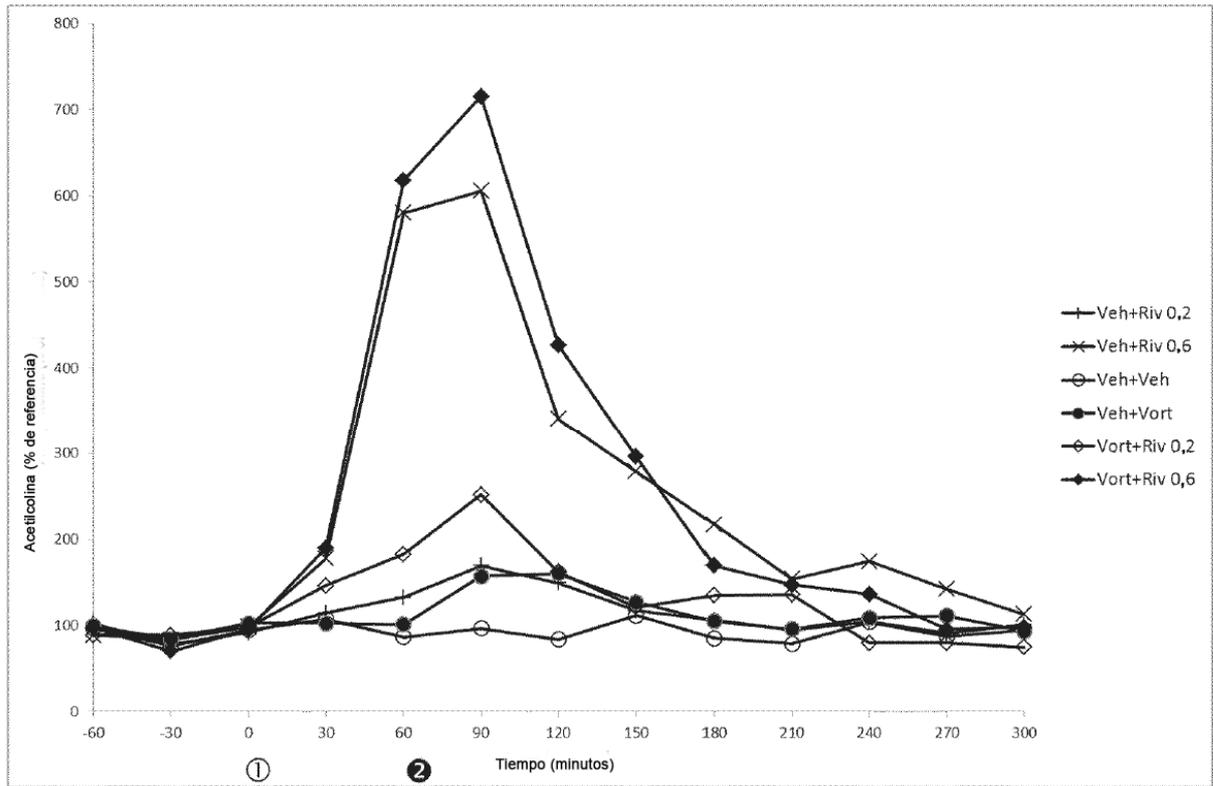


Fig. 5b

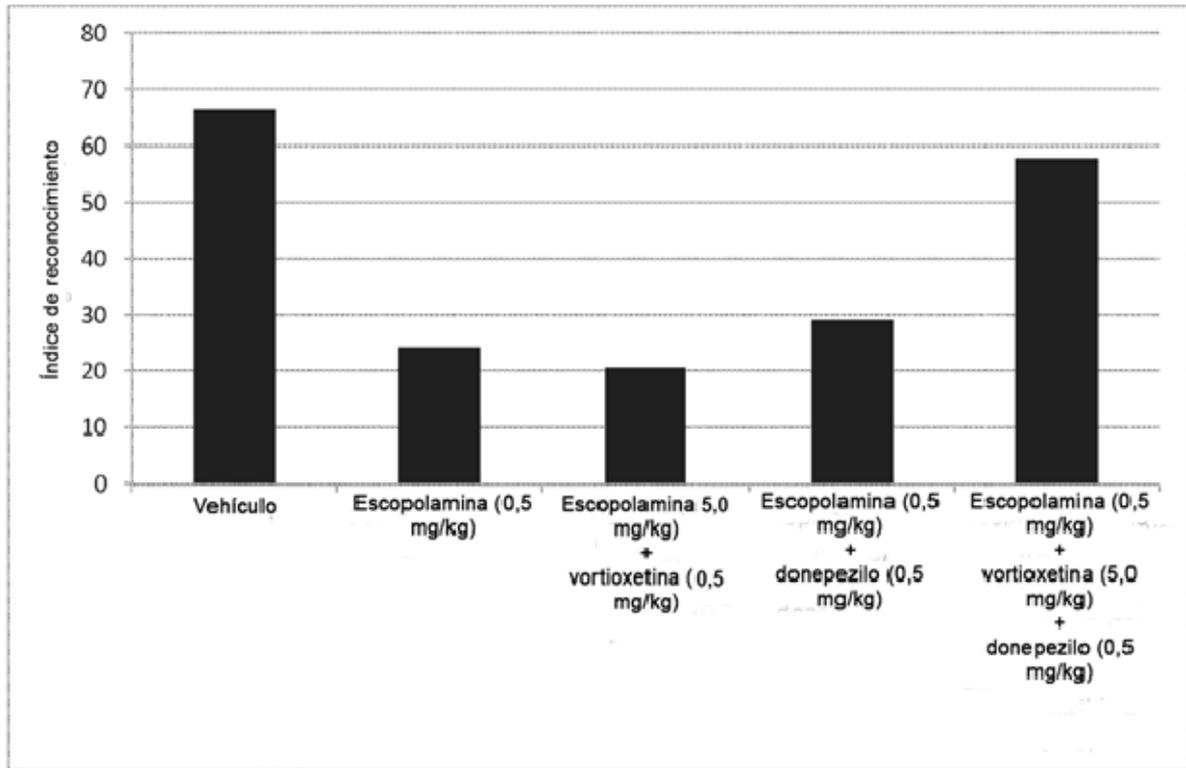


Fig. 6