

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI 0713733-8 A2



(22) Data de Depósito: 15/06/2007
(43) Data da Publicação: 30/10/2012
(RPI 2182)

(51) Int.CI.:
A61K 31/00
A61K 45/06

(54) Título: MÉTODOS PARA DIMINUIR OS SINTOMAS DE DEPRESSÃO E PARA TRATAR UMA OU MAIS CONDIÇÕES PSICOLÓGICAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT

(30) Prioridade Unionista: 14/06/2007 US 11/763145, 16/06/2006 US 60/805066, 12/10/2006 US 60/829225, 12/10/2006 US 60/829225

(73) Titular(es): Theracos, Inc.

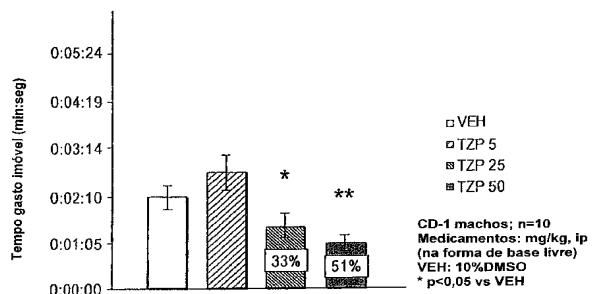
(72) Inventor(es): Brian Seed, Jordan Mechanic

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007071356 de 15/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/147123de 21/12/2007

(57) Resumo: MÉTODOS PARA DIMINUIR OS SINTOMAS DE DEPRESSÃO E PARA TRATAR UMA OU MAIS CONDIÇÕES PSICOLÓGICAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT. São fornecidos métodos de tratar doenças e condições psicológicas pela administração de um antagonista do receptor muscarínico de acetilcolina M1 preferencial, opcionalmente com pelo menos um antidepressivo a não ser um antagonista do receptor M1 de acetilcolina muscarínico seletivo. A invenção também fornece composições e estojos farmacêuticos para administração de pelo menos um antagonista do receptor M1 de acetilcolina muscarínico seletivo em combinação com pelo menos um antidepressivo a não ser um antagonista do receptor M1 de acetilcolina muscarínico seletivo.



“MÉTODOS PARA DIMINUIR OS SINTOMAS DE DEPRESSÃO E PARA TRATAR UMA OU MAIS CONDIÇÕES PSICOLÓGICAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT”

5 REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS DE PATENTE
RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica o benefício do pedido de patente provisório US No. 60/805.066, depositado em 16 de junho de 2006, e pedido de patente provisório US No. 60/829.225, depositado em 12 de outubro de 2006, cujas descrições completas de ambos estão aqui 10 incorporadas por referência.

DECLARAÇÃO DE DIREITOS A INVENÇÕES FEITAS COM PESQUISA
E DESENVOLVIMENTO PATROCINADOS PELO GOVERNO FEDERAL

Não aplicável

CAMPO DA INVENÇÃO

15 A presente invenção diz respeito ao tratamento de transtornos psicológicos, incluindo depressão, pela administração de um antagonista do receptor muscarínico M₁ (M₁R) seletivo, sozinho ou em combinação com um antidepressivo.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

20 A acetilcolina neurotransmissora (ACh) interage com dois tipos de receptores nas membranas celulares efetoras: receptores nicotínicos (nAChR), que são canais iônicos dependentes de ligante, e receptores muscarínicos (mAChR), que são receptores acoplados à proteína G. Em mamíferos, cinco subtipos de mAChR, designados M₁ a M₅, foram 25 identificados. O receptor muscarínico M₁ (M₁R) é encontrado tanto no sistema nervoso central quanto periférico, particularmente no córtex cerebral e gânglio simpatético. Os efeitos muscarínicos mediados por M₁R foram estudados amplamente pelo uso de antagonistas seletivos M₁R e, mais recentemente, pelo desenvolvimento de camundongos M₁R-null.

Embora nenhum antagonista mAChR atualmente conhecido apresente seletividade absoluta para um único subtipo de receptor muscarínico, os medicamentos pirenzepina e telenzepina apresentam alta afinidade relativa para M₁R e são, desta forma, freqüentemente considerados seletivos de M₁R. Pirenzepina é usada para tratar doença de úlcera péptica na Europa, Japão e Canadá. Telenzepina foi testada em experimentos clínicos para a mesma indicação. Em doses terapêuticas, eles moderadamente reduzem a secreção de ácido gástrico e pepsina sem inibir a atividade do músculo liso como fazem os antagonistas mAChR não seletivos.

Existem várias linhas de evidência que sugerem que o subtipo M₁R pode estar envolvido em certos aspectos de transtornos depressivos e ansiedade. A injeção direta de pirenzepina no nucleus accumbens no prosencéfalo de ratos resultou em maior tempo de natação no teste de nado Porsolt (ver, Chau, D.T., et al., *Neuroscience*, 2001, vol. 104, no. 3, pp. 791-8), uma medida comum da atividade antidepressiva. Camundongos M₁R-null também mostraram maior tempo de natação no teste de nado Porsolt, bem como maiores contatos sociais em um teste de interação social (ver, Miyakawa, T., et al., *J. Neurosci.*, 2001, vol. 21, no. 14, pp. 5239-50).

Embora pirenzepina e telenzepina sejam estruturalmente similares aos antidepressivos tricíclicos, tal como imipramina, elas não são conhecidas como tendo efeitos psicotrópicos quando tomadas oralmente para o tratamento de doença de úlcera péptica. Além do mais, em estudos anteriores de camundongos e ratos, pirenzepina administrada sistemicamente não elicitou nenhum efeito comportamental (ver, Rogoz, Z., Skuza, G., Sowinska, H., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1981, vol. 31, pp. 615-26). A falta de tais efeitos pode ser explicada pela observação que pirenzepina não apresenta penetração significativa da barreira sangue-cérebro em várias espécies, incluindo roedores e humanos (ver, Hammer, R., Koss, F.W., *Scand. J. Gastroenterol., Suppl.*, 1979, vol. 14, no. 57, pp. 1-6; Bymaster, F.P., et al.,

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, vol. 267, no. 1, pp. 16-24). É por este motivo que o estudo mencionado anteriormente do efeito da pirenzepina no teste de nado Porsolt utilizou injeção direta do medicamento no cérebro dos animais de teste.

5 Existe uma necessidade de medicações inéditas e efetivas para o tratamento de condições psicológicas, incluindo depressão. A presente invenção aborda esta e outras necessidades.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção fornece métodos para tratar vários transtornos psicológicos, incluindo depressão, administrando sistematicamente uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais agonistas do receptor M_1 muscarínico (M_1R seletivo). Na prática dos presentes métodos, um ou mais agonistas seletivos de M_1R podem ser administrados sem outros agentes farmacológicos ou em combinação com 15 outros agentes farmacológicos, por exemplo, um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M_1R seletivo.

20 Desta maneira, em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece métodos para tratar uma ou mais condições ou transtornos psicológicos, administrando sistematicamente a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais agonistas seletivos de M_1R , por meio do que uma ou mais condições psicológicas são tratadas.

25 Em um aspecto relacionado, a invenção fornece métodos para tratar uma ou mais condições ou transtornos psicológicos administrando a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma combinação de um ou mais agonistas seletivos de M_1R e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M_1R seletivo, por meio do que uma ou mais condições psicológicas são tratadas.

Em uma modalidade, a transtorno psicológico é um transtorno

afetivo. Em uma modalidade, a condição psicológica é depressão. Em uma modalidade, a condição psicológica é selecionada do grupo que consiste em depressão, ansiedade, transtorno social de ansiedade, agorafobia, transtorno obsessiva compulsiva, transtorno de estresse pós traumático, transtorno 5 dismórfica do corpo, transtorno disfórico pré-menstrual e abuso e/ou dependência de substância.

Em um outro aspecto, a invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo uma mistura de quantidades terapeuticamente efetivas de um ou mais antagonistas seletivos M₁R e um ou mais 10 antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo.

Em um outro aspecto, a invenção fornece estojos compreendendo uma mistura de quantidades terapeuticamente efetivas de um ou mais antagonistas seletivos M₁R e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo.

15 Com relação às modalidades para realizar os métodos, e as composições e estojos farmacêuticos, em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são selecionados do grupo que consiste em pirenzepina, telenzepina, e combinações destes. Em uma modalidade, o antagonista M₁R seletivo é telenzepina (racêmico ou um isômero ótico). Em 20 uma modalidade, o antagonista M₁R seletivo é pirenzepina.

Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são administrados sem um segundo agente farmacológico.

Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são administrados em combinação com ou combinados com um ou mais 25 antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo. Em uma modalidade, o antidepressivo é selecionado do grupo que consiste em um inibidor da reabsorção de serotonina seletivo (SSRI) e um inibidor da reabsorção de serotonina-norepinefrina seletivo (SNRI).

Em uma modalidade, o antidepressivo é um SSRI. Em uma

modalidade, o SSRI é selecionado do grupo que consiste em citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Em uma modalidade, o SSRI é selecionado do grupo que consiste em citalopram, sertralina, paroxetina, e fluoxetina.

5 Em uma modalidade, o antidepressivo é um SNRI. Em uma modalidade, o SNRI é selecionado do grupo que consiste em milnacipran, mirtrazapina, venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina e sibutramina. Em uma modalidade, o SNRI é venlafaxina.

10 Resultados eficazes podem ser alcançados sem administração cronometrada de um ou mais antagonistas seletivos M₁R. Agentes ativos co-administrados, incluindo antidepressivos, também fornecem resultados eficazes sem administração cronometrada.

15 Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é fluoxetina (racêmico ou um isômero ótico).

Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é fluvoxamina.

20 Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é sertralina ou seu S-enantiômero, Zoloft®.

25 Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é citalopram (ou escitalopram).

Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é paroxetina.

Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é venlafaxina (racêmico ou um isômero ótico).

5 Em uma modalidade, um ou mais agonistas seletivos de M₁R é telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é desvenlafaxina.

10 Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é duloxetina.

Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é sibutramina.

15 Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é milnacipran.

Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é mirtrazapina.

20 Em uma modalidade, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são telenzepina (racêmico ou um isômero ótico) e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é bupropion.

25 Em um aspecto relacionado, a invenção fornece métodos para preparar ou usar um medicamento para tratar uma ou mais condições psicológicas, o medicamento contendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais antagonistas seletivos M₁R. O medicamento também pode opcionalmente conter um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo. As modalidades para o medicamento são da forma aqui descrita.

Em algumas modalidades, os métodos e composições da invenção compreendem as combinações de agentes farmacológicos aqui apresentadas. Em algumas modalidades, os métodos e composições da invenção consistem essencialmente nas combinações de agentes farmacológicos aqui apresentadas.

DEFINIÇÕES

O termo “transtorno psicológico” ou “condição psicológica” indiferentemente refere-se a um transtorno de pensamento ou emoção ou uma transtorno do cérebro que resulta em um rompimento na fala, sentimento, humor da pessoa, e capacidade de se relacionar aos outros. Um transtorno ou condição psicológica pode manifestar-se como expressões inapropriadas ou não provocadas de raiva, tristeza, medo, ansiedade, ou outros comportamentos sociopáticos, por exemplo. Categorias exemplificadas de transtornos psicológicos incluem, sem limitação, transtornos afetivos, transtornos de ansiedade, transtornos de cognitivos, transtornos de controle de impulso, transtornos de abuso/dependência de substância, transtornos de déficit/hiperatividade de atenção, transtornos alimentares, transtornos de movimento e disfunções sexuais. Condições psicológicas exemplificadas tratáveis pelos presentes métodos e composições incluem, sem limitação, depressão, ansiedade, transtorno social de ansiedade, agorafobia, transtorno obsessiva compulsiva, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno dismórfico do corpo, transtorno disfórico pré-menstrual e abuso/dependência de substância. Transtornos psicológicos são descritos, por exemplo, em Halgin and Whitbourne, *Abnormal Psychology Clinical Perspectives On Psychologic Disordres*, 4a Edição, 2005, McGraw-Hill College; Barlow and Antony, *Handbook of Assessment and Treatment Planning for Transtornos psicológicos*, 2002, Guilford Press; Claridge e Davis, *Personality e Psycologic Disordres*, 2003, Oxford Univ Pr; e *Clinical Handbook of Psycologic Disordres: A Step-by-Step Treatment Manual*, Barlow, Ed., 2001, Guilford

Press. Critérios de diagnóstico para transtornos psicológicos reconhecidos podem ser feitos com referência a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV, 2000, American Psychiatric Association).

O termo “transtorno afetivo” refere-se a qualquer transtorno de humor. Transtornos afetivos incluem depressão, mania, transtorno bipolar, transtorno afetivo periódica, ansiedade, pânico. Ver., por exemplo, Paykel, Handbook of Affective Disorders, 1992, Longman Group Ltd.

O termo “depressão” refere-se a uma síndrome clínica consistente com seu significado aceito na tecnologia (ver, por exemplo,

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Quarta edição, Text Revision [DSM-IV-TR]; American Psychiatric Association, 2000; American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA). Os sintomas de depressão incluem, mas sem limitações, tristeza persistente, sentimentos pessimistas, desespero, sentimentos de infelicidade, sentimentos de inutilidade, alterações no humor, agitação, irritabilidade, inquietação, perda de interesse ou prazer nas atividades antes divertidas, pensamentos de morte ou suicida, incapacidade de concentrar ou tomar decisões, lentidão mental, fadiga, diminuição da energia, insônia ou excesso de sono, perda de apetite ou excesso de alimento, perda de peso ou ganho de peso, dores de cabeça persistentes ou transtornos digestivas, dor crônica, e ritmos circadiano hormonal anormal.

O termo “dependência de substância” é usado de acordo com seu significado entendido comumente pelos versados na tecnologia. Por exemplo, uma diagnose clínica de “dependência de substância” de acordo com o International Classification of Doenças requer que três ou mais do seguinte tem que ser experimentado ou apresentado pelo indivíduo em algum tempo durante o ano anterior: (1) dificuldades de controlar o comportamento de tomar substância em termos de seus níveis de início, terminação ou níveis de uso; (2) um forte desejo ou sensação de compulsão de tomar a substância;

(3) esquecimento progressivo de prazeres ou interesses alternativos em virtude de uso de substância psicoativa, maior quantidade de tempo necessário para obter ou tomar a substância ou para recuperar de seus efeitos;

5 (4) persistir com o uso de substância a despeito da clara evidência de consequências evidentemente perigosas, estados de humor depressivos consequentes do uso pesado, ou piora relacionada a medicamento do funcionamento cognitivo; (5) evidência de tolerância, tal como maiores doses da substância psicoativa são necessárias de maneira a alcançar efeitos originalmente produzidos por doses menores; (6) um estado de recaída

10 psicológica quando o uso de substância parou ou foi reduzido, da forma evidenciada por: a síndrome de recaída característica para a substância; ou uso da mesma substância (ou uma intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar os sintomas da recaída. Informação adicional com relação ao abuso de substância pode ser encontrada, por exemplo, no website para o

15 National Institute on Medicamento Abuse (NIDA) em nida.nih.gov.

Da forma aqui usada, “administrando” significa administração oral (“po”), administração na forma de um supositório, contato tópico, administração intravenosa (“iv”), intraperitoneal (“ip”), intramuscular (“im”), intralesional, intranasal ou subcutânea (“sc”), ou a implantação de um dispositivo de liberação lenta, por exemplo, uma bomba miniosmótica, a um sujeito. Administração é por qualquer via incluindo parenteral e transmucosal (por exemplo, oral, nasal, vaginal, retal, ou transdérmica). Administração parenteral inclui, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arteríola, intradérmica, subcutânea, intraperitoneal, intraventricular e intracraniana.

20 25 Outros modos de distribuição incluem, mas sem limitações, o uso de formulações lipossomais, infusão intravenosa, adesivos transdérmicos, etc.

Os termos “administração sistêmica” e “sistemicamente administrado” referem-se a um método de administrar um composto ou composição a um mamífero de maneira que o composto ou composição seja

distribuído aos sítios no corpo incluindo o sítio alvejado de ação farmacêutica, por meio do sistema circulatório. Administração sistêmica inclui, mas sem limitações, administração oral, intranasal, retal e parenteral (isto é, a não ser por meio do trato alimentar, tais como intramuscular, intravenosa intra-arterial, transdérmica e subcutânea), com a condição de que, da forma aqui usada, administração sistêmica não inclua administração direta a região do cérebro por meios a não ser por meio do sistema circulatório, tais como injeção intratecal e administração intracraniana.

O termo “co-administrador” refere-se à presença simultânea de dois agentes no sangue de um indivíduo. Agentes ativos que são co-administrados podem ser concorrente ou sequencialmente distribuídos.

Da forma aqui usada, os termos “tratar” e “tratamento” referem-se ao atraso do início de ação, retardando ou revertendo o progresso, ou alívio ou prevenção tanto da doença quanto da condição a qual o termo se aplica, ou um ou mais sintomas de tal doença ou condição.

Da forma aqui usada, os termos “antagonista do receptor muscarínico M_1 seletivo” e “antagonista M_1R seletivo” referem-se a um antagonista do receptor de acetilcolina muscarínico que apresenta interação preferencial com o receptor muscarínico subtipo M_1 em comparação aos de receptores muscarínicos subtipo M_2 e M_3 . Antagonistas seletivos M_1R exemplificados incluem, mas sem limitações, pirenzepina e telenzepina. A ligação preferencial não precisa ser completa. Por exemplo, a despeito das afinidades comparáveis para subtipos dos receptores M_1 e M_4 , pirenzepina é classificada como um antagonista M_1R seletivo.

Ligação preferencial de um antagonista M_1R seletivo pode ser medida em um ensaio de deslocamento competitivo. Um antagonista M_1R seletivo preferencialmente deslocará um ligante M_1R seletivo conhecido (por exemplo, pirenzepina e/ou telenzepina) em comparação com ligantes seletivos M_2 (por exemplo, triptamina, himbacina, metoclopramida) e M_3 (por exemplo,

darifenacin, hexaidrossiladifenidol). Alternativamente, um antagonista M_1R seletivo preferencialmente deslocará um ligante muscarínico não seletivo (por exemplo, benzilato de quinuclidinila (QNB), N-metilescopolamina (NMS)) de um subtipo do receptor M_1 em comparação ao deslocamento do ligante muscarínico não seletivo da ligação aos subtipos do receptor M_2 e M_3 . As 5 potências relativas para o deslocamento de competidores radiomarcados podem ser expressas em termos de concentração na qual 50 % do competidor são deslocados (IC_{50}), ou em termos de uma constante de dissociação de equilíbrio (K_d). O valor IC_{50} e/ou a constante de dissociação de equilíbrio 10 podem ser calculados usando software disponível entrando com os valores de ligante marcado detectado na presença de quantidades tituladas de composto de teste não marcado (por exemplo, LIGAND (Munson, P.J., e Rodbard, D., Anal. Biochem. (1980) 107:220-39 ou DATAPLOT, National Technical Information Services). Um antagonista M_1R seletivo terá um valor IC_{50} ou um 15 valor K_d para ligação a um subtipo do receptor M_1 que é pelo menos cerca de 3 vezes menor, preferivelmente pelo menos cerca de 10 vezes menor, e mais preferivelmente pelo menos cerca de 30 vezes menor que seu valor IC_{50} ou valor K_d para ligação aos subtipos do receptor M_2 e M_3 . Ensaios de ligação do 20 radioligante aplicáveis, usando NMS ou QNB radiomarcado, são descritos em Buckley, et al., Molecular Pharmacology (1989) 35:469-76 e Bolden, et al, JPharmacol Exp Ther. (1992) 260:576-80.

Da forma aqui usada, a frase “que consiste essencialmente em” 25 refere-se ao gênero ou espécies de agentes farmacêuticos ativos incluídos em um método ou composição, bem como quaisquer excipientes inativos para o propósito pretendido dos métodos ou composições. Em algumas modalidades, a frase “que consiste essencialmente em” expressamente exclui a inclusão de um ou mais agentes ativos adicionais a não ser um antagonista M_1R seletivo e um antidepressivo. Em algumas modalidades, agentes ativos adicionais que podem ser excluídos incluem um ou mais de um inibidor da prolactina, um

estimulador da prolactina, um antagonista do receptor 5-HT, um agonista do receptor 5-HT, um antagonista do receptor NK-1 e/ou um inibidor da dipeptidilpeptidase IV.

Os termos “liberação controlada,” “liberação prolongada,” 5 “liberação estendida” e “liberação cronometrada” se destinam a referir indiferentemente a qualquer formulação contendo medicamento em que a liberação do medicamento não é imediata, isto é, com uma formulação de “liberação controlada”, administração oral não resulta em liberação imediata do medicamento em um grupo de absorção. Os termos são usados 10 indiferentemente com “liberação não imediata” da forma definida em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2006). Da forma discutida nele, liberação imediata e não imediata podem ser definidas cineticamente pela referência à seguinte equação:

$$\begin{array}{ccccc}
 \text{Forma de} & \xrightarrow{K_r} & \text{grupo de} & \xrightarrow{K_a} & \text{área} \\
 \text{dosagem} & \text{liberação do} & \text{absorção} & \text{absorção} & \text{alvo} \\
 & \text{medicamento} & & & \\
 & & & & \xrightarrow{K_e} \\
 & & & & \text{eliminação}
 \end{array}$$

15 O “grupo de absorção” representa uma solução do medicamento administrada em um sítio de absorção particular, e k_r , k_a e k_e são constantes da taxa de primeira ordem para (1) liberação do medicamento da formulação, (2) absorção, e (3) eliminação, respectivamente. Para formas de dosagem de liberação imediata, a constante da taxa para liberação de 20 medicamento k_r é de longe maior que a constante da taxa de absorção k_a . Para formulações de liberação controlada, o oposto é verdadeiro, isto é, $k_r \ll k_a$, de maneira tal que a taxa de liberação do medicamento da forma de dosagem é a etapa limitante da taxa na distribuição do medicamento à área alvo.

25 Os termos “liberação prolongada” e “liberação estendida” são usados no seu sentido convencional para referir-se a uma formulação de medicamento que fornece liberação gradual de um medicamento por um período prolongado de tempo, por exemplo, 12 horas ou mais, e que

preferivelmente, embora não necessariamente, resulta em níveis sanguíneos de estado substancialmente estáveis de um medicamento por um período prolongado de tempo.

Da forma aqui usada, o termo “liberação atrasada” refere-se a uma preparação farmacêutica que passa através do estômago intacto e dissolve no intestino delgado.

Da forma aqui usada, “sinergia” ou “sinergístico” indiferentemente refere-se aos efeitos combinados de dois agentes ativos que são maiores que seus efeitos aditivos. Sinergia também pode ser alcançada produzindo um efeito eficaz com doses ineficazes combinadas de dois agentes ativos. A medição da sinergia é independente da significância estatística.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

Figura 1 ilustra o efeito de pirenzepina (PZP) administrada intraperitonealmente em tempo de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda. Camundongos CD-1 machos (n = 10 por grupo) foram administrados com pirenzepina na forma de base livre em doses de 5 mg/kg, 25 mg/kg ou 50 mg/kg da forma descrita nos exemplos a seguir. Camundongos de controle (VEH) foram administrados com DMSO 10 %. * indica $p < 0,05$ vs. VEH.

Figura 2 ilustra o efeito de telenzepina (TZP) administrada intraperitonealmente em tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda. Camundongos macho CD-1 (n = 10 por grupo) foram administrados com telenzepina na forma de base livre em doses de 5 mg/kg, 25 mg/kg ou 50 mg/kg da forma descrita nos exemplos a seguir. Camundongos de controle (VEH) foram administrados com DMSO 10 %. * indica $p < 0,05$ vs. VEH. ** indica $p < 0,001$ vs. VEH.

Figura 3 ilustra o efeito de oral telenzepina (TZP) em tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda. Camundongos macho CD-1 (n = 10 por grupo) foram administrados

com telenzepina na forma de base livre em doses de 60 mg/kg, 80 mg/kg ou 100 mg/kg da forma descrita nos exemplos a seguir. Camundongos de controle (VEH) foram administrados com salina. * indica $p < 0,05$ vs. VEH. ** indica $p < 0,01$ vs. VEH.

Figura 4 ilustra o efeito de administração combinada de telenzepina (TZP) e sertralina (SRT) em tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda. Camundongos macho CD-1 ($n = 10$ por grupo) foram administrados intraperitonealmente na forma de base livre telenzepina sozinha (5,0 mg/kg), sertralina sozinha (1,0 mg/kg), ou co-administrado com telenzepina (5,0 mg/kg) e sertralina (1,0 mg/kg) da forma descrita nos exemplos a seguir. Camundongos de controle (VEH) foram administrados com DMSO 10 %. ** indica $p < 0,01$ vs. VEH.

Figura 5 ilustra o efeito de administração combinada de telenzepina (TZP) e venlafaxina (VEN) em tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda. Camundongos macho CD-1 ($n = 10$ por grupo) foram administrados intraperitonealmente na forma de base livre telenzepina sozinha (5,0 mg/kg), venlafaxina sozinha (10 mg/kg), ou co-administrados com telenzepina (5,0 mg/kg) e venlafaxina (10 mg/kg) da forma descrita nos exemplos a seguir. Camundongos de controle (VEH) foram administrados com DMSO 10 %. * indica $p < 0,05$ vs. VEH. ** indica $p < 0,01$ vs. VEH. “aa” indica $p < 0,01$ vs. VEN. “b” indica $p < 0,05$ vs. TZP.

Figura 6 ilustra o efeito de administração combinada de telenzepina (TZP) e fluoxetina (FLX) em tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda. Camundongos macho CD-1 ($n = 10$ por grupo) foram administrados intraperitonealmente na forma de base livre telenzepina sozinha (10 mg/kg), fluoxetina sozinha (4 mg/kg), ou co-administrados com telenzepina (10

mg/kg) e fluoxetina (4 mg/kg) da forma descrita nos exemplos a seguir. Camundongos de controle (VEH) foram administrados com DMSO 10 %. ** indica p < 0,01 vs. VEH.

DESCRIÇÃO DETALHADA

5. 1. Introdução

Da forma descrita anteriormente, estudos recentes em ratos e camundongos demonstraram que pirenzepina administrada sistemicamente não elicitou nenhum efeito de comportamento (ver, Rogoz, Z., Skuza, G., Sowinska, H., Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1981, vol. 31, pp. 615-26), e que 10 pirenzepina não apresenta penetração significativa da barreira sangue-cérebro em várias espécies, incluindo roedores e humanos (ver, Hammer, R., Koss, F.W., Scand. J. Gastroenterol., Suppl., 1979, vol. 14, no. 57, pp. 1-6; Bymaster, F.P., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, vol. 267, no. 1, pp. 16-24). Surpreendentemente, contrário à literatura publicada, a presente invenção 15 demonstra que antagonistas seletivos M₁R, incluindo pirenzepina e telenzepina, podem cruzar a barreira sangue-cérebro em quantidades terapêuticas e, desta forma, têm atividade antidepressiva quando administrados sistemicamente. Estes agentes também são usados para tratar outras condições psicológicas freqüentemente tratadas com antidepressivos.

20 A presente invenção também demonstra que o uso de antagonistas seletivos M₁R em combinação com certos outros agentes terapêuticos produz efeitos sinérgicos inesperados que são vantajosos para o tratamento de condições psicológicas, incluindo depressão.

25 A presente invenção fornece um tratamento farmacológico eficaz para depressão, ansiedade, transtorno social de ansiedade, agorafobia, transtorno obsessiva compulsiva, transtorno de estresse pós traumático, transtorno dismórfica do corpo, transtorno disfórica pré-menstrual e abuso ou dependência de substância (por exemplo, nicotina, álcool, sedativos, etc.). A administração sistêmica de um antagonista do receptor muscarínico M₁

seletivo (M_1R seletivo) inesperadamente fornece efeitos antidepressivos. Surpreendentemente, quantidades terapeuticamente efetivas de um ou mais antagonistas seletivos M_1R eficazes no tratamento de transtornos psicológicos, incluindo depressão, pode cruzar a barreira sangue-cérebro quando sistematicamente administrado a um sujeito. Além do mais, a co-administração de um ou mais agonistas seletivos de M_1R e um ou mais agentes antidepressivos a não ser um antagonista M_1R seletivo inesperadamente fornece maiores efeitos antidepressivos que são realizados administrando qualquer um destas categorias de medicamento sozinho.

10 2. Métodos de tratar transtornos psicológicos

a. condições sujeitas ao tratamento

Os presentes métodos e composições encontram uso no tratamento de transtornos psicológicos. Categorias gerais exemplificadas de transtornos psicológicos tratáveis pelos presentes métodos e composições incluem, sem limitação, (1) transtornos de controle afetivo, de ansiedade e de impulso (incluindo alimentação excessiva patológica), (2) transtornos de abuso/dependência de substância (isto é, comportamentos de vício), (3) transtornos cognitiva, de déficite de atenção e de hiperatividade, (4) transtornos de movimento e disfunções sexuais, e (5) transtornos alimentares (por exemplo, anorexia nervosa e bulimia nervosa).

A ação da acetilcolina em receptores muscarínicos no sistema nervoso central influencia um diverso arranjo de comportamentos, incluindo bloqueio de cognição, percepção, vigilância, afeto, sensorial-motor e mobilidade tanto reflexiva quanto direcionada (Bymaster et al., Curr Drug Targets CNS Neurol Disord (2002) 1:163-181). Receptores muscarínicos influenciam estas funções não somente por meio de interações com neurônios colinérgicos, mas também por meio da modulação da atividade de neurônios dopaminérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos do prosencéfalo / mesencéfalo. Estudos de neurolocalização e microdiálise confirmaram a

influência de receptores muscarínicos e seus agonistas ou antagonistas têm sobre estes sistemas, com a direcionalidade de modulação (excitação / inibição) dependente do subtipo específico do receptor. Especificamente, microinjeção local do antagonista que prefere M_1/M_4 , pirenzepina, resulta em menor efluxo de dopamina no estriado (Smolders et al., JNeurochem (1997) 68:1942-1948). Similarmente, quando injetado diretamente no mesencéfalo, o Antagonista que prefere o receptor de M_1/M_4 , telenzepina, produz menor efluxo GABA (Smolders et al., 1997, supra). Igualmente, antagonistas seletivos não subtipo, tal como escopolamina, produz elevados níveis de acetilcolina no prosencéfalo (Izurieta-Sanchez et al., Eur JPharmacol (2000) 399:151-160).

Com relação ao abuso de substância e transtornos de dependência, acredita-se que circuitos de dopamina mesolímbica exercem importantes papéis na formação e perpetuação de comportamento de vício (Berridge and Robinson, Brain Res Brain Res Rev (1998) 28:309-369; Crespo et al., J Neurosci (2006) 26:6004-6010; Di Chiara e Imperato, Proc Nat/ Acad Sci USA (1988) 85:5274-5278; Hernandez e Hoebel, Life Sci (1988) 42:1705-1712). Estudos com roedores mostraram que uma estrutura específica no estriado, o nucleus accumbens (NAc), está envolvido na regulação de recompensa e aversão. O NAc situa-se no medioventral striatum e pode ser adicionalmente dissecado nos subterritórios a casca, núcleo o pólo rostral (Zahm e Brog, Neuroscience (1992) 50:751-767).

Ratos auto administrarão agonistas da dopamina no NAc (Hoebel et al., Psychopharmacology (Berl) (1983) 81:158-163) e um grande número de medicamentos que provocam abuso e hábito em humanos mostrou aumentar os níveis extracelulares de dopamina no NAc (Di Chiara e Imperato, 1988, supra; Hernandez e Hoebel, 1988, supra; Rada et al., Pharmacol Biochem Behav (1996) 53:809-816). Ao contrário, observou-se que menores níveis de dopamina extracelular no nucleus accumbens acompanham a

aversão durante retirada induzida por morfina e induzida por nicotina (Acquas e Di Chiara, (1992) *JNeurochem* 58:1620-1625; Diana et al., *JPharmacol Exp Ther* (1995) 272:781-785; Pothos et al., *Brain Res* (1991) 566:348-350; Rada et al., *Psychopharmacology (Berl)* (2001) 157:105-110). Os efeitos de 5 dopamina parecem ser mediados por receptores subtipos D1 e D2. A injeção de agonistas D1 ou D2 de dopamina na casca de NAc, mas não no núcleo, mostrou reinstalar o comportamento de procura por droga em ratos que foram operativamente condicionados procurar cocaína, mas então tiveram o comportamento extinto, usando salina em substituição a cocaína (Schmidt et 10 al., *Eur JNeurosci* (2006) 23:219-228).

Os circuitos colinérgicos e dopaminérgicos de NAc parecem ser farmacologicamente opostos. Reportou-se que a administração intraacúmbica local tanto de atropina (um antagonista muscarínico não específico) quanto mecamilamina (um antagonista nicotínico não específico) bloqueia a 15 aquisição de reforço opiáceo (Crespo et al., 2006, supra) em que morfina diminui os níveis de acetilcolina no NAc (Fiserova et al., *Psychopharmacology (Berl)* (1999) 142:85-94; Rada et al., *Neuropharmacology* (1991) 30:1133-1136) e a retirada de opiáceo induzida por naloxona aumenta os níveis de acetilcolina (Fiserova et al., 1999, supra; 20 Rada et al., 1991 supra; Rada et al., 1996, supra). Fenômeno similar foi observado em conjunto com retirada induzida por mecamilamina em ratos dependentes de nicotina (Rada et al., 2001, supra). No suporte de uma conexão geral ampla entre ACh elevado e estados disfóricos, ACh é liberado no NAc por um sabor de repulsa condicionado (Mark et al., *Brain Res* (1995) 25 688:184-188), estímulo cerebral de repulsa (Rada e Hoebel, *Brain Res* (2001) 888:60-65), e retirada de diazepam (Rada e Hoebel, *Eur J Pharmacol* (2005) 508:131-138), álcool (Rada et al., *Pharmacol Biochem Behav* (2004) 79:599-605) ou açúcar (Colantuoni et al., *Obes Res* (2002) 10, 478-488). A atenuação de transmissor colinérgico é assim uma abordagem terapeuticamente atrativa

ao tratamento de transtornos de vício e hábito. Tais transtornos não precisam ser puramente farmacológicos como as descobertas com retirada de sacarose exemplificam.

Desta maneira, aplicações neuropsiquiátricas para compostos que possuem a capacidade de preferencialmente modular receptores muscarínicos M_1 são muito difundidas. Desta forma, os presentes métodos encontram uso no tratamento de uma variedade de condições, incluindo as resultantes de pior: i) processamento cognitivo, ii) processamento afetivo, e/ou iii) motivação de apetite. Condições nestas categorias incluem (1) transtornos de controle afetivo, de ansiedade e de impulso (incluindo alimentação excessiva patológica), (2) transtornos de abuso/dependência de substância (isto é, comportamentos de vício), (3) transtornos cognitiva, de déficite de atenção e de hiperatividade, (4) transtornos de movimento e disfunções sexuais, e (5) transtornos alimentares (por exemplo, anorexia nervosa e bulimia nervosa).

Transtornos de controle afetivo exemplificados, de ansiedade e de impulso incluem transtornos afetivos (incluindo, mas sem limitações depressão, transtorno bipolar, transtorno distímico, transtorno disfórica pré-menstrual), transtornos de ansiedade (incluindo, mas sem limitações, 20 transtorno de ansiedade generalizada, transtorno social de ansiedade, transtorno de pânico, transtorno de estresse pós traumático, transtorno obsessivo compulsivo, agorafobia, fobias específicas, transtornos de conversão, transtorno dismórfica do corpo), e transtornos de controle de impulso (incluindo, mas sem limitações, kleptomania, piromania, 25 tricotilomania, jogadores patológicos, alimentação excessiva patológica).

Transtornos de abuso e/ou dependência de substância exemplificados incluem dependência física e/ou psicológica de agentes farmacológicos, incluindo, mas sem limitações, nicotina, álcool, opiôides, psicoestimulantes, sedativos / hipnóticos. O termo “opiôides” inclui, sem

limitação, agonistas naturais, semi-sintéticos e não naturais ou agonistas parciais de receptores opioides. O termo “psicoestimulantes” inclui, sem limitação, antagonistas do transportador e/ou agentes de reabsorção da dopamina que diretamente promovem a liberação da dopamina e 5 compreendem, sem limitação, cocaína, inibidores do transportador de dopamina sintética, anfetaminas, fentanil e metilenodioxianfetaminas.

Transtornos cognitivos, de déficit de atenção e de hiperatividade exemplificados incluem transtornos / disfunção cognitivos (incluindo, mas sem limitações, esquizofrenia, doença de Alzheimer, piora 10 cognitiva branda, demências), e transtorno de déficit / hiperatividade de atenção (por exemplo, ADD, ADHD).

Transtornos de movimento exemplificados incluem, mas sem limitações os secundários à doença de Parkinson, doença de Huntington, disquinesias, distonias, e tremores. Disfunções sexuais exemplificadas 15 incluem, mas sem limitações, ejaculação prematura e transtorno de excitação.

Transtornos alimentares exemplificados incluem, mas sem limitações, anorexia nervosa e bulimia nervosa.

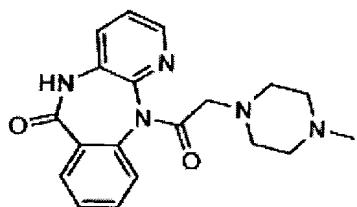
b. Agentes farmacológicos

Os agentes farmacológicos usados nos presentes métodos e 20 composições incluem um ou mais agentes ativos, descritos em detalhe a seguir, em qualquer forma farmaceuticamente aceitável, incluindo quaisquer sais, promedicamentos, misturas racêmicas, isômeros conformacionais e/ou óticos, polimorfos cristalinos e variantes isotópicas farmaceuticamente aceitáveis de um ou mais agentes farmacológicos.

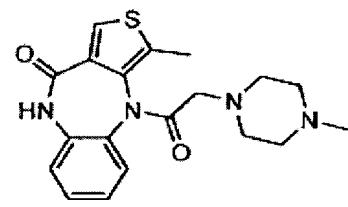
i. Antagonistas do receptor muscarínico M₁ seletivos

Os presentes métodos tratam condições psicológicas, incluindo depressão, administrando a um indivíduo em necessidade de uma quantidade terapêutica de um ou mais antagonistas muscarínicos do receptor M₁ seletivos. Antagonistas muscarínicos são geralmente revisados no capítulo

7 de Goodman and Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics, supra aqui incorporado pela referência. Antagonistas do receptor muscarínico M₁ seletivos exemplificados incluem pirenzepina e telenzepina, cujas estruturas são mostradas a seguir.



Pirenzepina



Telenzepina

5 Pirenzepina (5,11-Diido-1-(4-methyl-1-piperazinyl)acetil)-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona) é fabricado e comercializado como dicloridrato de pirenzepina por várias companhias farmacêuticas, incluindo Azupharma (Stuttgart, Alemanha), Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Alemanha; comercializado como Gastrozepin[®]), Dolorgiet (Bonn, 10 Alemanha). Pirenzepina pode ser administrada em doses de cerca de 50 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, por exemplo, cerca de 100-150 mg/dia, ou 50, 100, 150, ou 200 mg/dia. Alternativamente, pirenzepina pode ser administrada em doses de cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, normalmente de cerca de 0,7 mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia. Análogos de 15 pirenzepina também são usados na realização dos presentes métodos. Análogos químicos de pirenzepina são descritos, por exemplo, nas patentes U.S. Nos. 3.660.380; 3.743.734; e 5.324.832, cujas descrições estão aqui incorporadas pela referência na sua íntegra para todos os propósitos.

20 Telenzepina (4,9-Diido-3-metil-4-(4-methyl-1-piperazinyl)acetil)-1-OH-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona) é comercialmente disponível de, por exemplo, Tocris Bioscience (Ellisville, MO) e Sigma-Aldrich, Inc. (St. Louis, MO) como dicloridrato de telenzepina. Adicionalmente, a síntese de telenzepina é descrita na patente U.S. No. 4.381.301, aqui incorporada pela referência. Telenzepina pode ser

administrada em doses de cerca de 0,5 mg per dia a cerca de 10 mg per dia, por exemplo, cerca de 1-5 mg/dia, ou 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 mg/dia. Análogos de telenzepina também são usados na realização dos presentes métodos. Análogos e enantiômeros químicos de telenzepina são descritos, por 5 exemplo, nas patentes U.S. Nos. 3.953.430, 4.168.269, 4.172.831, 4.381.301, 5.140.025 e 5.324.832, cujas descrições estão aqui incorporadas pela referência na sua íntegra para todos os propósitos.

Em algumas modalidades uma preparação racêmica de telenzepina contendo uma mistura de (+) e (-) enantiômeros é administrada. 10 Em algumas modalidades, o (+) ou (-) enantiômero de telenzepina é administrado. Telenzepina existe em dois estados distintos de quiralidade separados por uma barreira de ativação de 35,5 kcal/mol (Eveleigh et al., Mol Pharmacol (1989) 35:477-483; e Schudt et al., Eur J Pharmacol (1989) 165:87-96). A forma (+) de telenzepina tem potente atividade 15 antimuscarínica, enquanto que a forma (-) é consideravelmente menos ativa. A seletividade da telenzepina parece variar em diferentes locais anatômicos com a forma (+) mais efetiva nos receptores corticais por um fator de 400, comparada ao isômero (-); nos receptores cardíacos a seletividade é menor e a forma (+) é mais potente que a forma (-) em um fator de 50 (Eveleigh et al., 20 supra). As duas formas interconvertem lentamente e com um tempo total de aproximadamente 200 horas a 90 graus (Eveleigh et al., supra). Múltiplos estudos afirmaram que as duas formas têm atividades distintas (Eltze, Eur J Pharmacol (1990) 180:161-168; Eveleigh et al., supra; Feifel et al., Eur J Pharmacol (1991) 195:115-123; Kilian et al., Agentes Actions Suppl 34:131- 25 147; Schudt et al., supra).

ii. Antidepressivos

Agentes antidepressivos que não são agonistas seletivos de M₁R para uso na presente invenção não são limitados pelo seu mecanismo de ação e qualquer classe de antidepressivo é aplicável. Por exemplo,

antidepressivos tricíclicos (TCAs) e análogos destes, inibidores da reabsorção da serotonina, inibidores da monoamina oxidase (MAOIs), agonistas de serotonina e promedicamentos destes, inibidores da reabsorção de norepinefrina, inibidores da reabsorção de dopamina, e aceleradores da reabsorção de serotonina podem todos ser administrados em combinação com um ou mais antagonistas seletivos M₁R. Inibidores da reabsorção da serotonina incluem tanto inibidores da reabsorção de serotonina seletivos (SSRIs) quanto inibidores da reabsorção de serotonina-norepinefrina (SNRIs). Inibidores da reabsorção de norepinefrina incluem tanto os inibidores da reabsorção de norepinefrina específicos, bem como os inibidores da reabsorção de norepinefrina-dopamina mistos (NDRIs). Inibidores de serotonina-norepinefrina-dopamina, ou “inibidores da reabsorção tripla” também são usados na presente invenção. Outras categorias de antidepressivos também podem ser usadas, por exemplo, os antidepressivos tetracíclicos maprotilina ou mianserina, ou o agentes trazodona, nefazodona, ou buspirona; descobriu-se que antagonistas do receptor do fator 1 que libera corticotropina (CRF1) e compostos têm atividade no ajuste de psicose ou transtorno bipolar, incluindo amoxapina, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina e aripiprazol.

Antidepressivos tricíclicos para uso na presente invenção incluem aminaptina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, amoxapina e a ciclobenzaprina relaxante muscular. Other unlisted antidepressivos tricíclicos e análogos destes can também be used.

Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de um ou mais agonistas seletivos de M₁R é co-administrada com uma quantidade efetiva de um inibidor da reabsorção de serotonina seletivo. Inibidores da reabsorção de serotonina seletivos exemplares incluem citalopram, escitalopram, fluoxetina (racêmico ou um isômero ótico), fluvoxamina, paroxetina e sertralina (e seu

S-enantiômero, Zoloft®), embora SNRIs não listados sejam aplicáveis. Em uma modalidade, citalopram (ou escitalopram) é co-administrado com um ou mais antagonistas seletivos M₁R. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de fluoxetina (racêmico ou um isômero ótico) é co-administrada. Em 5 uma modalidade, uma quantidade efetiva de fluvoxamina é co-administrada. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de sertralina (ou seu S-enantiômero, Zoloft®) é co-administrada. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de paroxetina é co-administrada. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de duloxetina é co-administrada.

10 Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de um ou mais inibidores da reabsorção de serotonina-norepinefrina são co-administrados com um ou mais antagonista M₁R seletivo. Inibidores da reabsorção de serotonina-norepinefrina exemplares incluem milnacipran, mirtrazapina, venlafaxina (racêmico ou um isômero ótico), duloxetina, (-)-1-(1-dimetilaminometil-5-metoxibenzo-ciclobutan-1-il) cicloexanol (S33005), 15 DVS-233 (desvenlafaxina), DVS-233 SR e sibutramina, embora SNRIs não listados também sejam usados. Embora o mecanismo de ação de mirtrazapina possa se diferir dos outros SNRIs, devido a sua aparente ação serotonérgica e noradrenérgica dupla, ele é aqui considerado como um membro da classe 20 SNRI de antidepressivos. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de venlafaxina (racêmico ou um isômero ótico) é co-administrada. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de desvenlafaxina é co-administrada. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de sibutramina é co-administrada. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de duloxetina é co- 25 administrada. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de milnacipran é co-administrada. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de mirtrazapina é co-administrada.

Em outras modalidades, uma quantidade efetiva de um ou mais inibidores seletivos da reabsorção de norepinefrina é co-administrada

com um ou mais antagonistas seletivos M₁R. Inibidores seletivos da reabsorção de norepinefrina exemplares incluem reboxetina e atomoxetina.

Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de um ou mais inibidores da reabsorção de dopamina-norepinefrina é co-administrada com um ou mais antagonistas seletivos M₁R. Inibidores da reabsorção de dopamina-norepinefrina exemplares incluem aminaptina, modafinil, GW353162 e bupropion. No caso de bupropion, acredita-se que metabólitos sejam responsáveis pelo bloqueio da reabsorção noradrenérgica. Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de bupropion é co-administrada.

Em uma modalidade, uma quantidade efetiva de um ou mais inibidores da reabsorção tripla (serotonina-norepinefrina-dopamina) é co-administrada com um ou mais antagonista M₁R seletivo. Inibidores da reabsorção tripla exemplares incluem indatralina, SEP-225289, DOV 216,303 e cloridrato de (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo-[3.1,0]hexano (DOV 21,947).

Inibidores da monoamina oxidase para uso na presente invenção incluem befloxatona, brofaromina, deprenila, isocarboxazid, moclobemida, pargilina, fenelzina, selegilina e traniccipromina, junto com suas formas de distribuição prolongada e distribuição transdérmica.

Antidepressivos que podem ser co-administrados com um antagonista M₁R seletivo incluem maprotilina, tianeptina, nefazodona e trazodona.

Dosagens apropriadas para antidepressivos dependerão da via de administração e formulação da composição escolhidas, entre outros fatores. Por exemplo, antidepressivos tricíclicos são administrados em uma dose de cerca de 25 a cerca de 600 mg/dia, e normalmente em uma dose de cerca de 75 a cerca de 300 mg/dia.

Inibidores da reabsorção de serotonina são administrados em uma dose de cerca de 5 a cerca de 400 mg/dia, e normalmente administrados a

cerca de 20 a cerca de 250 mg/dia. Em particular, na prática dos presentes métodos, venlafaxina (racêmico ou um isômero ótico) pode ser administrada a cerca de 9 mg a cerca de 225 mg por dose e é normalmente administrada a cerca de 37,5 mg, 75 mg, 150 mg ou 225 mg por dose. Venlafaxina é tipicamente administrada a cerca de 25-550 mg/dia e normalmente a cerca de 37,5-375 mg/dia, mais tipicamente cerca de 75-225 mg/dia, e acima de tudo tipicamente a cerca de 37,5, 75, 150, 225, ou 300 mg/dia. Da forma apropriada para um paciente individual, dosagens diárias de venlafaxina podem ser divididas e administradas uma, duas, três, quatro ou mais vezes ao dia. Desvenlafaxina pode ser administrada em uma dose de cerca de 50-600 mg/dia, por exemplo, cerca de 50, 100, 200, 400 ou 600 mg/dia. Sertralina (ou seu S-enantiômero, Zoloft®) pode ser administrada em doses que variam de cerca de 50-200 mg/dia, normalmente cerca de 100-150 mg/dia. Fluoxetina (racêmico ou um isômero ótico) pode ser administrada em doses que variam de cerca de 5-50 mg/dia, normalmente cerca de 20-40 mg/dia. Fluvoxamina pode ser administrada em doses que variam de cerca de 50-300 mg/dia, normalmente cerca de 100-200 mg/dia. Paroxetina pode ser administrada em doses que variam de cerca de 10-50 mg/dia, normalmente cerca de 20-40 mg/dia.

Na realização dos presentes métodos, citalopram (ou escitalopram) pode ser administrado a cerca de 5-60 mg/dia, e preferivelmente a cerca de 10, 20 ou 30 mg/dia. Normalmente, citalopram é administrado uma vez ao dia, por exemplo, de manhã ou à noite. Entretanto, a alguns pacientes são dadas dosagens de citalopram duas ou mais vezes ao dia. Mirtrazapina pode ser administrada em uma dose de cerca de 5-100 mg/dia, por exemplo, cerca de 7,5, 15, 30, 45 ou 90 mg/dia. Milnacipran pode ser administrada em uma dose de cerca de 25-200 mg/dia, por exemplo, cerca de 25, 50, 100, 150 ou 200 mg/dia.

Antidepressivos atípicos, incluindo bupropion, nefazodona e

trazodona são administrados em uma dose de cerca de 50-600 mg/dia, e normalmente a cerca de 150-400 mg/dia. Bupropion pode ser administrado em uma dose de cerca de 25-300 mg/dia, por exemplo, cerca de 25, 50, 100, 150, 200, 300 mg/dia. Inibidores da monoamina oxidase são tipicamente administrados em uma dose de cerca de 5-90 mg/dia, e normalmente a cerca de 10-60 mg/dia.

5 iii. Combinações de agentes farmacológicos

Em algumas modalidades, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são co-administrados ou co-formulados com e um ou mais 10 antidepressivos que não são um antagonista M₁R seletivo. Os antagonistas seletivos M₁R e antidepressivos são da forma descrita anteriormente.

Em algumas modalidades, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são co-administrados ou co-formulados com e um ou mais antagonistas do receptor 5-HT2c. Antagonistas do receptor 5-HT2c exemplificados 15 incluem 1-(m-clorofenil)piperazina (m-CPP), Mirtrazapina, APD-356 (lorcaserin), SCA-136 (vabicaserin), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, MK-212, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 e similares 20 (ver, por exemplo, Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034).

Em algumas modalidades, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são co-administrados ou co-formulados com m-CPP. Em algumas modalidades, um ou mais antagonistas seletivos de M₁R são co-administrados 25 ou co-formulados com mirtrazapina. Em algumas modalidades, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são co-administrados ou co-formulados com lorcaserin. Em algumas modalidades, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são co-administrados ou co-formulados com Ro-60-175. Em algumas modalidades, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são co-administrados ou 30 co-formulados com Ro-60-0332.

Em algumas modalidades, uma combinação de um ou mais antagonistas seletivos M₁R, um ou mais antidepressivos que não são um antagonista M₁R seletivo, e um ou mais antagonistas do receptor 5-HT2c é administrada.

5 iv. Isômeros

Todos os isômeros (por exemplo, isômeros cis e trans) e todos os isômeros óticos (por exemplo, enantiômeros e diastereômeros), racêmicos, diastereoméricos e outras misturas de tais isômeros, bem como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos e tautômeros dos agentes terapêuticos estão 10 no escopo da presente invenção.

v. Isótopos

A presente invenção também inclui variantes marcadas isotopicamente dos agentes terapêuticos, em que um ou mais átomos são substituídos por um ou mais átomos tendo massa atômica e números de massa 15 específicos. Variantes marcadas isotopicamente dos agentes terapêuticos e promedicamentos destes, bem como sais marcados isotopicamente farmaceuticamente aceitáveis dos agentes terapêuticos e promedicamentos destes, estão no escopo da presente invenção. Em certas circunstâncias, a substituição com isótopos pesados, tal como deutério (²H), pode fornecer 20 maior estabilidade metabólica, que oferece vantagens terapêuticas, tal como aumento na meia-vida in vivo ou menores necessidades de dosagem. Variantes marcadas isotopicamente dos agentes terapêuticos desta invenção e promedicamentos destes podem geralmente ser preparadas de acordo com os métodos conhecidos pelos versados na tecnologia substituindo um reagente 25 marcado isotopicamente para um reagente marcado não isotopicamente.

c. Administração

i. Duração da administração

Normalmente, um ou mais antagonistas seletivos M₁R são administrados ao indivíduo por um período prolongado de tempo. Os métodos

podem ser realizados por pelo menos 20 dias, em algumas modalidades por pelo menos 40, 60, 80 ou 100 dias, e em algumas modalidades por pelo menos 150, 200, 250, 300, 350 dias, 1 ano ou mais. Certos indivíduos 5 recebem os presentes métodos de tratamento por mais que um ano, por exemplo, pelo menos 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 800, 900, 1.000 dias. Entretanto, indivíduos podem ser tratados com êxito com os presentes métodos por 2 anos, 3 anos, 4 anos ou mais.

ii. Planejamento

Geralmente, na prática dos presentes métodos, quantidades 10 efetivas de um ou mais antagonistas M_1R seletivos co-administrados com um ou mais antidepressivos podem ser administradas junto ou separadamente, simultaneamente ou em horas diferentes. Os antagonistas M_1R seletivos e antidepressivos independentemente podem ser administrados uma, duas, três, quatro vezes ao dia ou mais ou menos freqüente, conforme necessário. 15 Preferivelmente, um ou mais antagonistas M_1R seletivos e um ou mais antidepressivos são administrados uma vez ao dia. Preferivelmente, um ou mais antagonistas M_1R seletivos e um ou mais antidepressivos são administrados ao mesmo tempo ou hora, por exemplo, como uma mistura. Um ou mais agonistas seletivos de M_1R e um ou mais antidepressivos podem 20 ser administrados em uma formulação de liberação prolongada.

Para certos pacientes, os métodos são realizados administrando concorrentemente um ou mais antagonistas M_1R seletivos e então um ou mais antidepressivos do início do tratamento. Para certos pacientes, os métodos são realizados primeiramente administrando um ou mais antagonistas M_1R seletivos, e então subsequentemente co-administrando um ou mais antidepressivos. Ao paciente inicialmente pode ser dado um ou mais antagonistas M_1R seletivos sozinho por 3 dias, 5 dias, 7 dias, 10 dias, 14 dias, 25 20 dias, ou 30 dias antes de iniciar a administração de um ou mais antidepressivos.

Um ou mais antagonistas M₁R seletivos podem ser administrados profilaticamente para prevenir sintomas de condições psicológicas em um sujeito em risco ou terapeuticamente para aliviar os sintomas da condição psicológica por um período prolongado de tempo.

5 iii. Vias de administração

Como tal, administração de um ou mais antagonistas M₁R seletivos, sozinho ou em combinação com um ou mais antidepressivos, pode ser alcançada de várias maneiras, incluindo oral, bucal, parenteral, incluindo administração intravenosa, intradérmica, subcutânea, intramuscular, 10 transdérmica, transmucosal, intranasal, etc.. Um ou mais antagonistas M₁R seletivos podem ser administrados pela mesma via ou por dia administração diferente quando co-administrado com um ou mais antidepressivos.

Em algumas modalidades, um ou mais antagonistas M₁R seletivos, sozinho ou em combinação, podem ser administrados em um local a 15 não ser de maneira sistêmica, por exemplo, em uma formulação de depósito ou de liberação prolongada.

15 iv. Métodos de determinar dosagens apropriadas

Dosagens administradas para antagonistas M₁R seletivos e antidepressivos são de acordo com regimes de dosagem e planejamento 20 praticados pelos versados na tecnologia. A direção geral para dosagens apropriadas de todos os agentes farmacológicos usados nos presentes métodos é fornecida em Goodman and Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edição, 2006, supra, e em um Physicians' Desk Reference (PDR), por exemplo, na 59^a (2005) ou 60^a (2006) Eds., Thomson PDR, cada 25 uma das quais está aqui incorporada pela referência. Dosagens publicadas para antagonistas M₁R seletivos são para indicações distintas de tratamentos para aliviar depressão ou outras condições psicológicas. Nas composições e métodos da presente invenção, dosagens eficazes de antagonistas M₁R seletivos e antidepressivos para a prática da presente invenção podem ser

iguais ou menores que (por exemplo, cerca de 25, 50, 75 ou 100 %) as dosagens publicadas para outras indicações.

A dosagem apropriada de um ou mais agonistas seletivos de M₁R e antidepressivos variará de acordo com vários fatores, incluindo a via escolhida de administração, da formulação da composição, resposta do paciente, da severidade da condição, do peso do sujeito e do julgamento do médico que prescreve. A dosagem pode ser aumentada ou diminuída com o tempo, conforme necessário por um paciente individual. Normalmente, a um paciente inicialmente é dada uma baixa dose, que é então aumentada para uma dosagem eficaz tolerável ao paciente.

A determinação de uma quantidade efetiva está bem na capacidade dos versados na tecnologia, especialmente na luz da descrição detalhada aqui fornecida. Geralmente, uma quantidade eficaz e efetiva de uma combinação de um ou mais agonistas seletivos de M₁R e um ou mais antidepressivos é determinada primeiramente administrando uma baixa dose ou quantidade pequena de um antagonista M₁R seletivo sozinho, e então incrementalmente aumentando a dose ou dosagens administradas, adicionando uma segunda ou terceira medicação conforme necessário, até que um efeito desejado seja observado no sujeito tratado com mínimos ou nenhum efeito colateral tóxico. Métodos aplicáveis para determinar uma dose apropriada e planejamento de dosagem para administração de uma combinação da presente invenção são descritos, por exemplo, em Goodman and Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11^a Edição, 2006, supra; em um Physicians' Desk Reference (PDR), supra; em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 s` Ed., 2006, supra; e em Martindale: The Complete Drug Reference, Sweetman, 2005, London: Pharmaceutical Press., e em Martindale, Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 31^a Edição, 1996, Amer Pharmaceutical Assn, cada um dos quais estão aqui incorporados pela referência.

A quantidade e intervalo de dosagem podem ser ajustadas individualmente para fornecer níveis plasmáticos dos compostos ativos que são suficientes para manter o efeito terapêutico. Preferivelmente, níveis séricos terapeuticamente efetivos serão alcançados administrando dosagens 5 diárias únicas, mas planejamentos de múltiplas doses diárias eficazes estão incluídos na invenção. Nos casos de administração local ou absorção seletiva, a concentração local efetiva do medicamento pode não estar relacionada à concentração plasmática. Um versado na tecnologia será capaz de otimizar dosagens locais terapeuticamente efetivas sem experimentação indevida.

10 3. Composições farmacêuticas

A presente invenção adicionalmente fornece composições farmacêuticas compreendendo uma mistura de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais antagonistas M_1R seletivos e um ou mais antidepressivos. Em algumas modalidades, os antagonistas M_1R 15 seletivos são selecionados do grupo que consiste em telenzepina, pirenzepina e misturas destes.

Em certas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem um ou mais antidepressivos que são um inibidor da reabsorção 20 de serotonina seletivo (SSRI), um inibidor da reabsorção de serotonina-norepinefrina (SNRI), um inibidor da reabsorção de norepinefrina, um inibidor da reabsorção de dopamina, um inibidor da reabsorção de dopamina-norepinefrina (NDRI), um inibidor da reabsorção de dopamina-norepinefrina-serotonina, um acelerador da reabsorção de serotonina, um agonista da serotonina e promedicamentos destes. Em uma modalidade, a composição 25 farmacêutica compreende um ou mais antidepressivos selecionados do grupo que consiste em venlafaxina (racêmico ou um isômero ótico), duloxetina, fluoxetina (racêmico ou um isômero ótico), citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, 533005, DVS-233 (desvenlafaxina), DVS-233 SR, bupropion, GW353162, sibutramina, atomoxetina e sertralina (ou seu S-

enantiômero, Zoloft®).

Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e um SSRI. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende 5 quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e citalopram (ou escitalopram). Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e sertralina (ou seu S-enantiômero, Zoloft®). Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades 10 terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e fluoxetina (racêmico ou um isômero ótico). Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e fluvoxamina. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas 15 de telenzepina ou pirenzepina e paroxetina.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e um SNRI. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende 20 quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e venlafaxina (racêmico ou um isômero ótico). Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e desvenlafaxina. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas 25 de telenzepina ou pirenzepina e duloxetina. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e milnacipran. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e mirtrazapina.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende

quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e bupropion.

Uma combinação de um ou mais antagonistas M₁R seletivos e um ou mais antidepressivos pode ser administrada a um sujeito, por exemplo, 5 um paciente humano, um animal doméstico, tais como um gato ou cachorro, independentemente ou junto na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ou na forma de uma composição farmacêutica onde os compostos são misturados com veículos ou excipientes adequados em uma quantidade terapeuticamente efetiva, por exemplo, em doses efetivas para efetuar o 10 resultado desejado de reduzir os sintomas da condição psicológica.

Uma combinação antagonista M₁R seletivo-antidepressivo desta invenção pode ser incorporada em uma variedade de formulações para administração terapêutica. Mais particularmente, uma combinação da presente invenção pode ser formulada nas composições farmacêuticas, junto ou 15 separadamente, pela formulação com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis apropriados, e pode ser formulada em preparações nas formas sólida, semi-sólida, líquida ou gasosa, tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, drágeas, géis, lamas, ungüentos, soluções, supositórios, injeções, inalantes e aerossóis.

20 Formulações adequadas para uso na presente invenção são encontrados em, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 S` Ed., 2006, supra; Martindale: The Complete Drug Reference, Sweetman, 2005, London: Pharmaceutical Press.; Niazi, Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulationss, 2004, CRC 25 Press; e Gibson, Pharmaceutical Preformulations and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form, 2001, Interpharm Press, que estão aqui incorporados pela referência. As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser fabricadas de uma maneira que é conhecida pelos versados na tecnologia, isto é, por meio de

processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, preparo de drágea, pulverização, emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou liofilização. Os seguintes métodos e excipientes são meramente exemplares e não são de nenhuma maneira limitante.

5 Em uma modalidade, uma combinação de antagonista M₁R seletivo-antidepressivo é preparada para distribuição em uma formulação de liberação prolongada, liberação controlada, liberação estendida, liberação cronometrada ou liberação atrasada, por exemplo, em matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o agente terapêutico. Vários tipos de materiais de liberação prolongada foram estabelecidos e são bem conhecidos pelos versados na tecnologia. Formulações de liberação estendida atuais incluem comprimidos revestidos por película, sistemas multiparticulados ou de pelotas, tecnologias de matriz usando materiais hidrofílicos ou lipofílicos e comprimidos a base de cera com excipientes que formam poros (ver, por exemplo, Huang, et al. Medicamento Dev. Ind. Pharm. 29:79 (2003); Peamchob, et al. Medicamento Dev. Ind. Pharm. 29:925 (2003); Maggi, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228:601 (2002); e Schmidt, et al., Int. J. Pharm. 216:9 (2001)). Sistemas de distribuição de liberação prolongada podem, dependendo de seu projeto, liberar os compostos com o curso de horas ou dias, por exemplo, durante 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas ou mais. Normalmente, formulações de liberação prolongada podem ser preparadas usando polímeros que ocorrem naturalmente ou sintéticos, por exemplo, vinil pirrolidonas poliméricas, tal como polivinil pirrolidona(PVP); polímeros hidrofílicos de carboxivinila; hidrocolóides hidrofóbicos e/ou hidrofílicos, tais como metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, e hidroxipropilmetylcelulose; e carboxipolimetileno.

10

15

20

25

As formulações de liberação prolongada ou estendida também podem ser preparadas usando ingredientes naturais, tais como minerais,

incluindo dióxido de titânio, dióxido de silício, óxido de zinco, e argila (ver, Patente U.S. 6.638.521, aqui incorporada pela referência). Formulações de liberação estendida exemplificadas que podem ser usadas na distribuição de uma combinação de antagonista M₁R seletivo-antidepressivo da presente invenção incluem as descritas nas patentes U.S. Nos. 6.635.680, 6.624.200, 6.613.361, 6.613.358, 6.596.308, 6.589.563, 6.562.375, 6.548.084, 6.541.020, 6.537.579, 6.528.080 e 6.524.621, cada uma das quais está aqui incorporada pela referência. Formulações de liberação controlada de interesse particular incluem as descritas nas patentes U.S. Nos. 6.607.751, 6,599,529, 6,569,463, 6,565,883, 6,482,440, 6,403,597, 6,319,919, 6.150.354, 6.080.736, 5.672.356, 5.472.704, 5.445.829, 5.312.817 e 5.296.483, cada uma das quais está aqui incorporada pela referência. Os versados na tecnologia prontamente perceberão outras formulações de liberação prolongada aplicáveis.

Para administração oral, uma combinação de antagonista M₁R seletivo-antidepressivo pode ser formulada prontamente combinando com veículos farmaceuticamente aceitáveis que são bem conhecidos na tecnologia. Tais veículos possibilitam que os compostos sejam formulados como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, emulsões, suspensões lipofílicas e hidrofílicas, líquidos, géis, xaropes, lamas, suspensões e similares, para ingestão oral por um paciente a ser tratado. Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas misturando os compostos com um excipiente sólido, opcionalmente triturando uma mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, depois adicionando auxiliares adequados, se desejado, para obter comprimidos ou núcleos de drágea. Excipientes adequados, em particular, cargas, tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose, tais como, por exemplo, amido de maizena, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado, agentes de desintegração podem

ser adicionados, tais como uma polivinil pirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um sal deste, tal como alginato de sódio.

Preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de ajuste por pressão feitas de gelatina, bem como cápsulas macias seladas feitas de gelatina e um plastificante, tais como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de ajuste por pressão podem conter os ingredientes ativos em mistura com carga, tal como lactose, aglutinantes, tais como amidos e/ou lubrificantes, tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Nas cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos. Além do mais, estabilizantes podem ser adicionados. Todas as formulações para administração oral devem ser em dosagens adequadas para tal administração.

Núcleos de drágea são fornecidos com revestimentos adequados. Com este propósito, soluções de açúcar concentradas podem ser usadas, que podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de comprimidos ou drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção, por exemplo, por injeção de bolo ou infusão contínua. Para injeção, uma combinação de antagonista M₁R seletivo-antidepressivo pode ser formulada nas preparações dissolvendo, suspendendo ou emulsificando-as em um solvente aquoso ou não aquoso, tais como óleos vegetais ou outros similares, glicerídeos de ácido alifático sintético, ésteres de ácidos alifáticos superiores ou propileno glicol; e se desejado, com aditivos convencionais, tais como solubilizantes, agentes isotônicos, agentes de

suspensão, agentes emulsificantes, estabilizantes e conservantes. Preferivelmente, uma combinação da invenção pode ser formulada em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis, tais como solução de Hanks, solução de Ringer, ou tampão de salina fisiológica. Formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de múltiplas dosagens, com um conservante adicionado. As composições podem ter tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos e podem conter agentes formulatórios, tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes.

Formulações farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma solúvel em água. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas como suspensões de injeção oleosa apropriadas. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos, tais como óleo de rícino ou ésteres de ácido graxo sintético, tais como oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomas. Suspensões para injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetil celulose de sódio, sorbitol, ou dextrana. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes ou agentes adequados que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser na forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, équa apirogênica estéril, antes do uso.

A administração sistêmica também pode ser por meios transmucosal ou transdérmico. Para administração transmucosal ou transdérmica, penetrantes apropriados para que a barreira seja permeada são usados na formulação. Para administração tópica, os agentes são formulados em ungüentos, cremes, pomadas, pós e géis. Em uma modalidade, o agente de

distribuição transdérmico pode ser DMSO. Sistemas de distribuição transdérmicos podem incluir, por exemplo, adesivos. Para administração transmucosal, penetrantes apropriados para a barreira seja permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na tecnologia. Formulações de distribuição transdérmicas exemplificadas que podem ser usadas na presente invenção incluem as descritas nas patentes U.S. Nos. 6.589.549; 6.544.548; 6.517.864; 6.512.010; 6.465.006; 6.379.696; 6.312.717 e 6.310.177, cada uma das quais estão aqui incorporadas pela referência.

Para administração bucal, as composições podem ter a forma de comprimidos ou pastilhas em forma de losango formuladas de uma maneira convencional.

Além das formulações descritas anteriormente, uma combinação antagonista seletivo M₁R-antidepressivo da presente invenção também pode ser formulada como uma preparação de depósito. Tais formulações de ação prolongada podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, na forma de uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou na forma de derivados fracamente solúveis, por exemplo, na forma de um sal ligeiramente solúvel.

As composições farmacêuticas também podem compreender veículos ou excipientes de fase sólida ou de gel adequados. Exemplos de tais veículos ou excipientes incluem, mas sem limitações, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina e polímeros, tais como polietileno glicóis.

4. Estojos

As composições farmacêuticas da presente invenção podem

ser fornecidas em um estojo. Em certas modalidades, um estojo da presente invenção compreende um ou mais agonistas seletivos de M₁R e um ou mais antidepressivos em formulações separadas. Em certas modalidades, os estojos compreendem um ou mais antagonistas M₁R seletivos e um ou mais antidepressivos na mesma formulação. Em certas modalidades, os estojos fornecem um ou mais antagonistas M₁R seletivos e um ou mais antidepressivos independentemente em formulações de dosagem uniforme em todo o curso do tratamento. Em certas modalidades, os estojos fornecem um ou mais antagonistas M₁R seletivos e um ou mais antidepressivos independentemente em dosagens graduadas durante o curso do tratamento, tanto aumentando quanto diminuindo, mas normalmente aumentando para um nível de dosagem eficaz, de acordo com as necessidades de um indivíduo.

Em uma modalidade, os estojos compreendem uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um ou mais antagonistas M₁R seletivos selecionados do grupo que consiste em telenzepina e pirenzepina.

Em certas modalidades, os estojos compreendem um ou mais antidepressivos selecionados do grupo que consiste em um inibidor da reabsorção de serotonina seletivo (SSRI), um inibidor da reabsorção de norepinefrina-serotonina (SNRI), um inibidor da reabsorção de norepinefrina, um inibidor da reabsorção de dopamina, um inibidor da reabsorção de dopamina-norepinefrina (NDRI), um inibidor da reabsorção de dopamina-norepinefrina-serotonina, e misturas destes. Em uma modalidade, os estojos compreendem uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um ou mais antidepressivos selecionados do grupo que consiste em venlafaxina (racêmico ou um isômero ótico), fluoxetina (racêmico ou um isômero ótico), duloxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, 533005, DVS-233 (desvenlafaxina), DVS-233 SR, bupropion, GW353162, sibutramina, atomoxetina e sertralina (ou seu S-enantiômero, Zoloft®).

Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades

terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e um SSRI. Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e citalopram (ou escitalopram). Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e sertralina (ou seu S-enantiômero, Zoloft®). Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e fluoxetina (racêmico ou um isômero ótico). Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e fluvoxamina. Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e paroxetina.

Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e um SNRI. Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e venlafaxina (racêmico ou um isômero ótico). Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e desvenlafaxina. Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e duloxetina. Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e milnacipran. Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e Mirtrazapina.

Em uma modalidade, o estojo compreende quantidades terapeuticamente efetivas de telenzepina ou pirenzepina e bupropion.

25 EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são dados para ilustrar a invenção, mas não para limitar a invenção reivindicada.

Exemplo 1

Efeitos antidepressivos: A metodologia de suspensão da

cauda foi usada para estimar compostos para seus efeitos antidepressivos. A metodologia foi adaptada da descrição original por Stem et al. (Stem L, et al., Psychopharmacol 85:367-70, 1985; Stem L, et al., Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat 11:659-71, 1987) e modificações posteriores por Crowley et al. (Crowley JJ, et al., Pharmacol Biochem Beh 78(2):269-74, 2004). Camundongos CD-1 machos de sete a oito semanas de idade (25-35 gramas) foram alojados por uma semana antes do teste. Camundongos (n = 8-10 por grupo de dose) foram dosados intraperitonealmente (ip) ou oralmente (po) com o composto mediante investigação e retornaram para suas gaiolas para o intervalo de pré-tratamento apropriado (45-60 min). Usando fita, os camundongos foram então suspensos pela cauda de um extensômetro. A atividade durante os próximos 6 minutos foi pontuada pelo computador como: 1) Imobilidade, 2) comportamento de fuga ou 3) comportamento de fuga principal, com base na intensidade dos movimentos registrados pelo extensômetro. A imobilidade total foi calculada e expressa em segundos. Neste ensaio, camundongos tratados com veículo tipicamente gastaram aproximadamente 30 % da sessão imóvel, enquanto que o pré-tratamento com antidepressivos significativamente encurtou esta imobilidade cumulativa. Os efeitos do tratamento estão apresentados na tabela 1 e figuras 1 - 6 tanto como linha de tempo gasto imóvel (em segundos \pm SEM [erro padrão da média]) quanto como % de redução na imobilidade = [1 - (imobilidade no tratamento / imobilidade com veículo)] x 100 %. Sobrescritos similares na coluna Dose da tabela 1 denota valores derivados do mesmo experimento (para facilitar comparações entre tratamentos individuais e co-administrações). Análises estatísticas foram realizadas usando um ANOVA 1-way (análise de variância) seguido por um teste de comparação múltiplo de Bonferroni com o valor alfa globam a 0,05. Na tabela 1, asteriscos (*) denotam efeitos significativos comparados aos camundongos tratados com veículo, enquanto que letras (a ou b) denotam efeitos significativos

comparados aos camundongos tratados com um único composto (“a” para significância de antidepressivo e “b” para significância de telenzepina). Na tabela 1, o símbolo denota $p < 0,05$, dois símbolos denotam $p < 0,01$ e três símbolos denotam $p < 0,001$). Os símbolos usados para denotar significância estatística podem ser diferentes nas figuras correspondentes.

Tabela 1

| Composto | dose (mg/kg) | Tempo de imobilidade com veículo (segundos) | Tempo de imobilidade com tratamento (segundos) | Redução na imobilidade | Valores de p |
|-------------|-----------------------|--|---|---------------------------|--------------|
| Telenzepina | 5 (ip) ^a | 115 ± 16 | 80 ± 14 | 30% | n.s. |
| | 5 (ip) ^b | 114 ± 19 | 90 ± 18 | 21% | n.s. |
| | 5 (ip) ^d | 125 ± 14 | 159 ± 23 | -27% | n.s. |
| | 10 (ip) ^c | 97 ± 20 | 64 ± 15 | 34% | n.s. |
| | 25 (ip) ^d | 125 ± 14 | 84 ± 07 | 33% | * |
| | 50 (ip) ^d | 125 ± 14 | 61 ± 11 | 51% | *** |
| | 60 (po) ^c | 130 ± 21 | 71 ± 15 | 45% | * |
| | 80 (po) ^c | 130 ± 21 | 82 ± 18 | 37% | * |
| | 100 (po) ^c | 130 ± 21 | 59 ± 10 | 55% | ** |
| Pirenzepina | 5 (ip) ^f | 123 ± 20 | 137 ± 15 | -11% | n.s. |
| | 25 (ip) ^f | 123 ± 20 | 90 ± 17 | 27% | n.s. |
| | 50 (ip) ^f | 123 ± 20 | 76 ± 12 | 38% | * |
| Fluoxetina | 4 (ip) ^c | 97 ± 20 | 97 ± 11 | 0% | n.s. |
| | 4 (ip) ^g | 146 ± 18 | 81 ± 16 | 45% | ** |
| | 20 (ip) ^e | 146 ± 18 | 82 ± 16 | 45% | ** |
| | 40 (ip) ^e | 146 ± 18 | 53 ± 14 | 64% | *** |
| Sertralina | 1 (ip) ^a | 115 ± 16 | 87 ± 14 | 24% | n.s. |
| | 5 (ip) ^h | 121 ± 17 | 63 ± 08 | 48% | ** |
| | 20 (ip) ^h | 121 ± 17 | 50 ± 16 | 59% | ** |
| | 40 (ip) ^h | 121 ± 17 | 44 ± 15 | 64% | *** |

| | | | | | |
|------------------|-----------------------------|----------|----------|-----|-----------|
| Venlafaxina | 3 (ip) ⁱ | 112 ± 15 | 103 ± 21 | 8% | n.s. |
| | 10(ip) ⁱ | 112 ± 15 | 116 ± 20 | -4% | n.s. |
| | 10 (ip) ^b | 114 ± 19 | 103 ± 15 | 10% | n.s. |
| | 30 (ip) ⁱ | 112 ± 15 | 31 ± 09 | 72% | *** |
| Telenzepina + | 10 + 4 ^c (ip) | 97 ± 20 | 45 ± 09 | 54% | ** |
| Fluoxetina | 5 + 1 ^a (ip) | 115 ± 16 | 66 ± 12 | 43% | *** |
| Telenzepina + | 5 + 10 ^b (ip) | 114 ± 19 | 29 ± 09 | 75% | **, aa, b |
| Venlafaxina | | | | | |

NOTA DOS EFEITOS

Conforme resumido na tabela 1, a administração sistêmica de pirenzepina sozinho a 50 mg/kg ip (figura 1) ou telenzepina sozinha a 25 mg/kg ip (figura 2) ou 60 mg/kg po (figura 3) produz redução significativa na imobilidade.

Quando telenzepina é co-administrada com um antidepressivo, todas as três combinações testadas apresentam o princípio que doses subativas de cada composto podem ser combinadas para produzir efeitos significativos que geralmente parecem sinérgicos. A combinação telenzepina + venlafaxina demonstrou o maior efeito das combinações testadas. Co-administração de telenzepina e venlafaxina produz uma redução significativa ($p < 0,01$) de 75 %, bem além de 31 % de redução que seria esperada da mera aditividade (figura 5). Igualmente, a co-administração de 10 mg/kg telenzepina + 4 mg/kg fluoxetina resulta em uma redução significativa ($p < 0,01$) na imobilidade de 54 %, um efeito maior que o esperado das contribuições dos compostos individuais (figura 6). A co-administração de telenzepina e sertralina produz uma redução significativa de 43 % na imobilidade (figura 4).

As combinações de antagonistas M_1R seletivos e antidepressivos demonstram que a “dose efetiva” do composto antidepressivo pode ser abaixada drasticamente pela co-administração de um antagonista

M₁R- (por exemplo, telenzepina). A dose de venlafaxina pode ser diminuída 3 vezes (para 10 mg/kg) e ainda retém a eficácia co-administrando 5 mg/kg de telenzepina. Comparar a redução de 72 % na imobilidade quando 30 mg/kg de venlafaxina são administrados sozinhos para a redução de 75 % na imobilidade quando 10 mg/kg de venlafaxina é co-administrada com 5 mg/kg de telenzepina. Similarmente, a dose de sertralina pode ser diminuída 5 vezes (para 1 mg/kg) e ainda permanece eficaz co-administrando 5 mg/kg de TZP. Compare a redução de 48 % na imobilidade quando 5 mg/kg de sertralina são administrados sozinhos para a redução de 43 % na imobilidade quando 1 mg/kg de sertralina é co-administrada com 5 mg/kg de telenzepina. Estima-se que a dose de fluoxetina efetiva pode ser diminuída aproximadamente 7 vezes (para 4 mg/kg) co-administrando 10 mg/kg de TZP.

Entende-se que os exemplos e modalidades aqui descritos são para propósitos ilustrativos somente e que várias modificações ou mudanças na luz destes será sugerida aos versados na tecnologia e devem ser incluídos no espírito e extensão deste pedido de patente e escopo das reivindicações em anexo. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados são incorporados pela referência na sua íntegra para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para diminuir os sintomas de depressão, o método caracterizado pelo fato de que compreende administrar sistematicamente a um indivíduo em necessidade disso uma quantidade terapeuticamente efetiva de telenzepina e um antidepressivo selecionado do grupo que consiste em um inibidor da reabsorção de serotonina seletivo (SSRI) e um inibidor da reabsorção de serotonina-norepinefrina seletivo (SNRI) em uma quantidade terapeuticamente efetiva para efetuar uma diminuição nos sintomas de depressão.
5
- 10 2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a telenzepina é administrada sistematicamente.
3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o antidepressivo é um SSRI.
4. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado
15 pelo fato de que o SSRI é selecionado do grupo que consiste em citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina.
5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o SSRI é fluoxetina.
6. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado
20 pelo fato de que o SSRI é sertralina.
7. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o antidepressivo é um SNRI.
8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado
25 pelo fato de que o SNRI é selecionado do grupo que consiste em milnacipran, mirtrazapina, venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina e sibutramina.
9. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o SNRI é venlafaxina.
10. Método para tratar uma ou mais condições psicológicas, caracterizado pelo fato de que o método compreende sistematicamente

administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais antagonistas do receptor muscarínico M_1 seletivo (M_1R seletivo), por meio do que uma ou mais condições psicológicas são tratadas.

5 11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que uma ou mais condições psicológicas é um transtorno afetivo.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o transtorno afetivo é depressão.

10 13. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que um ou mais antagonistas M_1R seletivos são selecionados do grupo que consiste em pirenzepina, telenzepina, e combinações destes.

14. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente administração de um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M_1R seletivo.

15 15. Método para tratar uma ou mais condições psicológicas, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma combinação de um ou mais antagonistas M_1R seletivos e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M_1R seletivo, por meio do que uma ou mais condições psicológicas são tratadas.

20 16. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que uma ou mais condições psicológicas é um transtorno afetivo.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o transtorno afetivo é depressão.

25 18. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que um ou mais antagonistas M_1R seletivos são selecionados do grupo que consiste em pirenzepina, telenzepina, e combinações destes.

19. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M_1R

seletivo é selecionado do grupo que consiste em antidepressivos tricíclicos e análogos destes, inibidores da reabsorção da serotonina, inibidores da reabsorção de serotonina-norepinefrina, inibidores da reabsorção de norepinefrina, inibidores da reabsorção de dopamina, inibidores da reabsorção de dopamina-norepinefrina, inibidores da reabsorção de dopamina-norepinefrina-serotonina, aceleradores da reabsorção de serotonina, agonistas de serotonina e promedicamentos destes, inibidores da monoamina oxidase e misturas destes.

5 20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
10 compreende uma mistura de quantidades terapeuticamente efetivas de um ou mais antagonistas M₁R seletivos e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo.

15 21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação
20, caracterizada pelo fato de que um ou mais antagonistas M₁R seletivos são telenzepina e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é fluoxetina.

20 22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação
20, caracterizada pelo fato de que um ou mais antagonistas M₁R seletivos são telenzepina e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é sertralina.

23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação
20, caracterizada pelo fato de que um ou mais antagonistas M₁R seletivos são telenzepina e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo é venlafaxina.

25 24. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma combinação de quantidades terapeuticamente efetivas de um ou mais antagonistas M₁R seletivos e um ou mais antidepressivos a não ser um antagonista M₁R seletivo.

FIG. 1

Efeito de piperazina (PZP) nos tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda

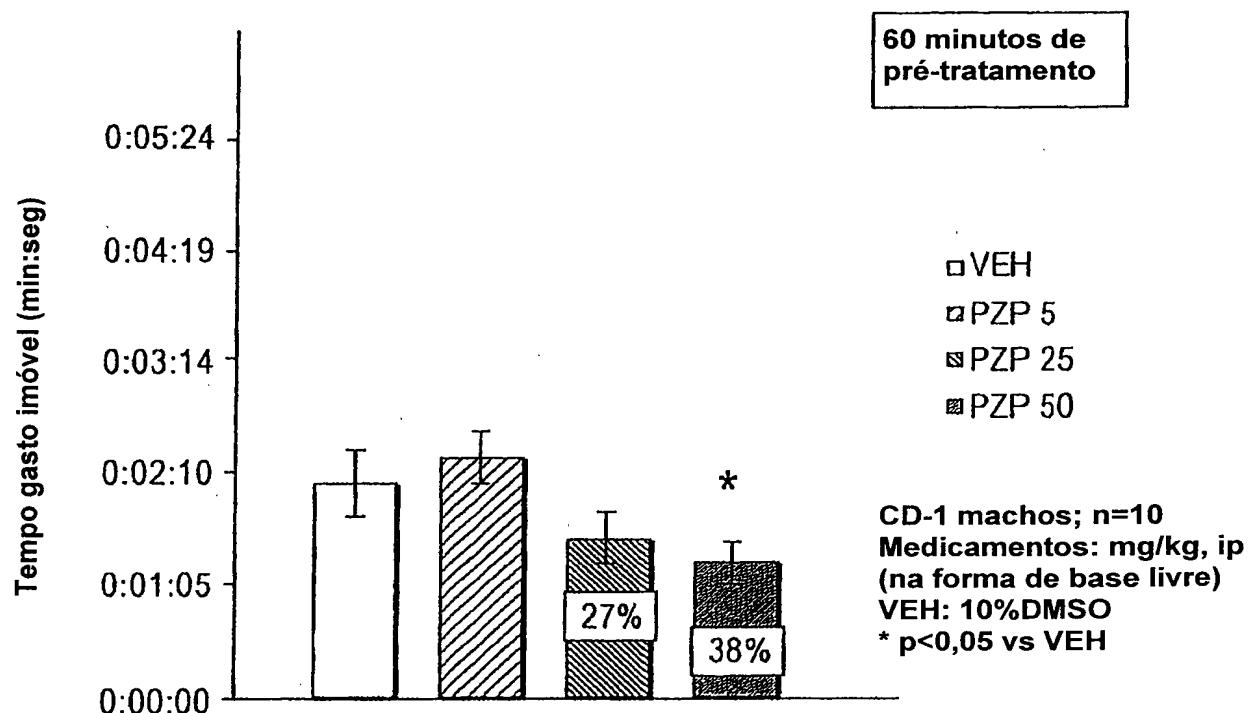


FIG. 2

Efeito de telenzepina (TZP) nos tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda

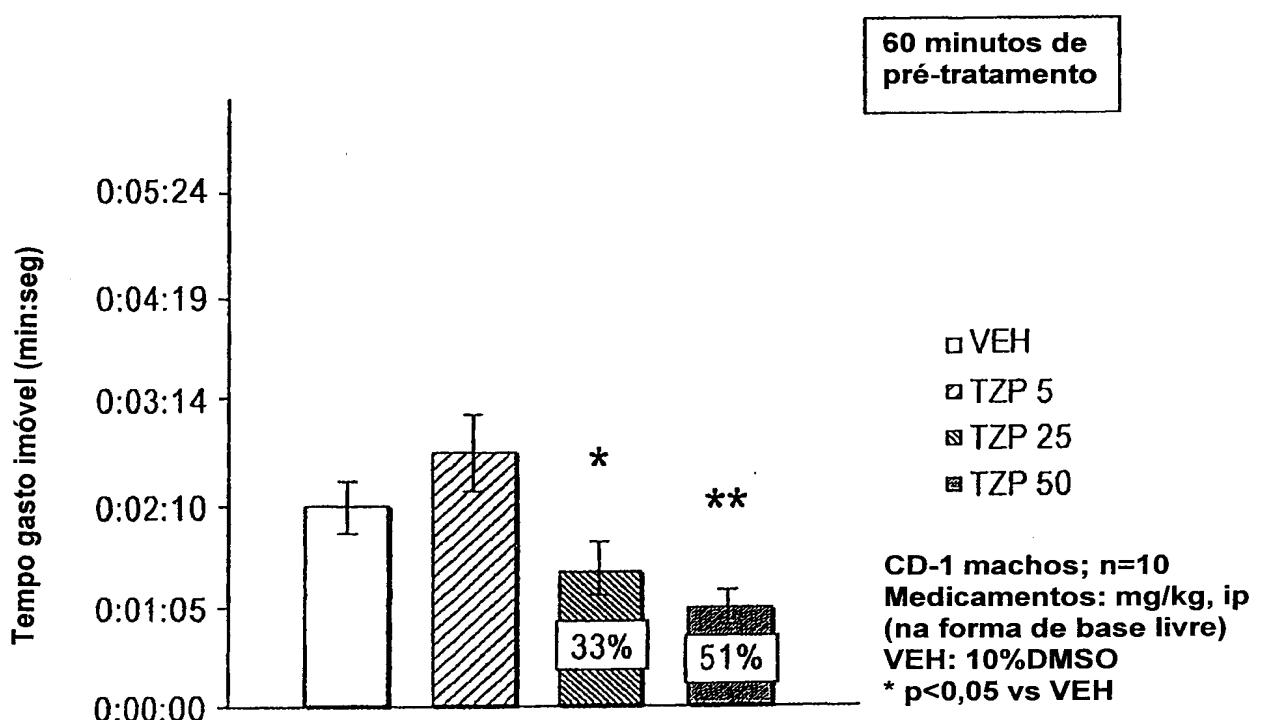


FIG. 3

Efeito de telenzepina oral (TZP) nos tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda

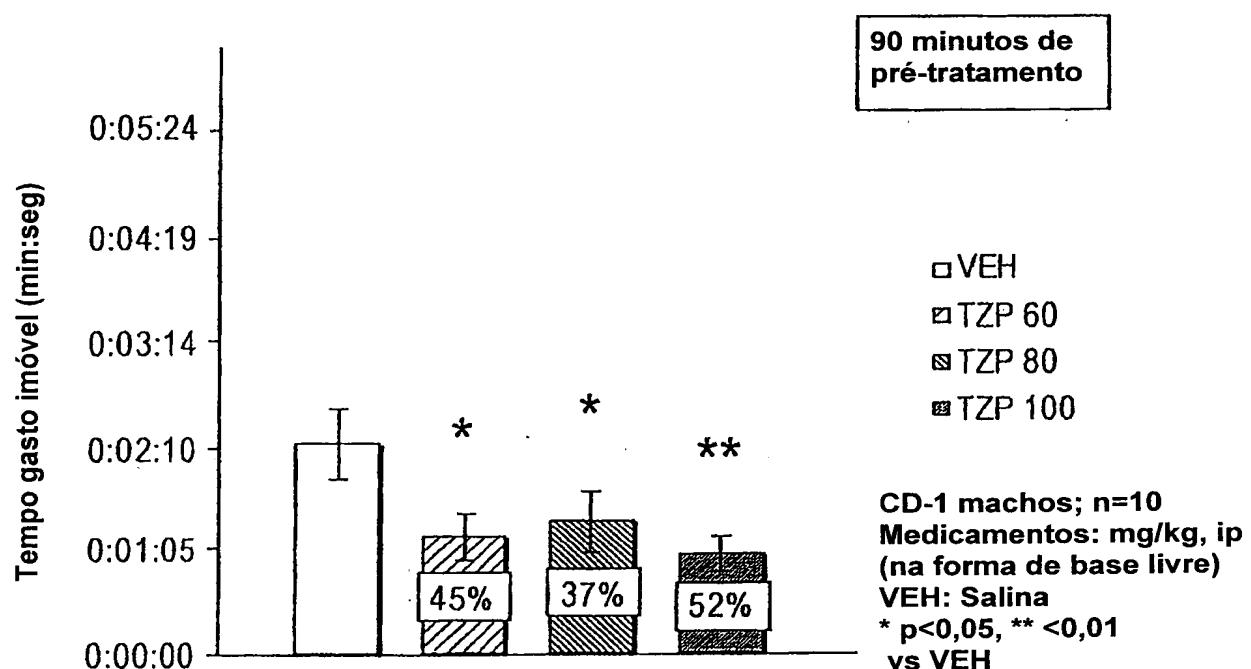


FIG. 4

**Efeito de sertralina (SRT), telenzepina (TZP) ou SRT + TZP
nos tempos de imobilidade de camundongos CD-1
submetidos ao teste de suspensão da cauda**

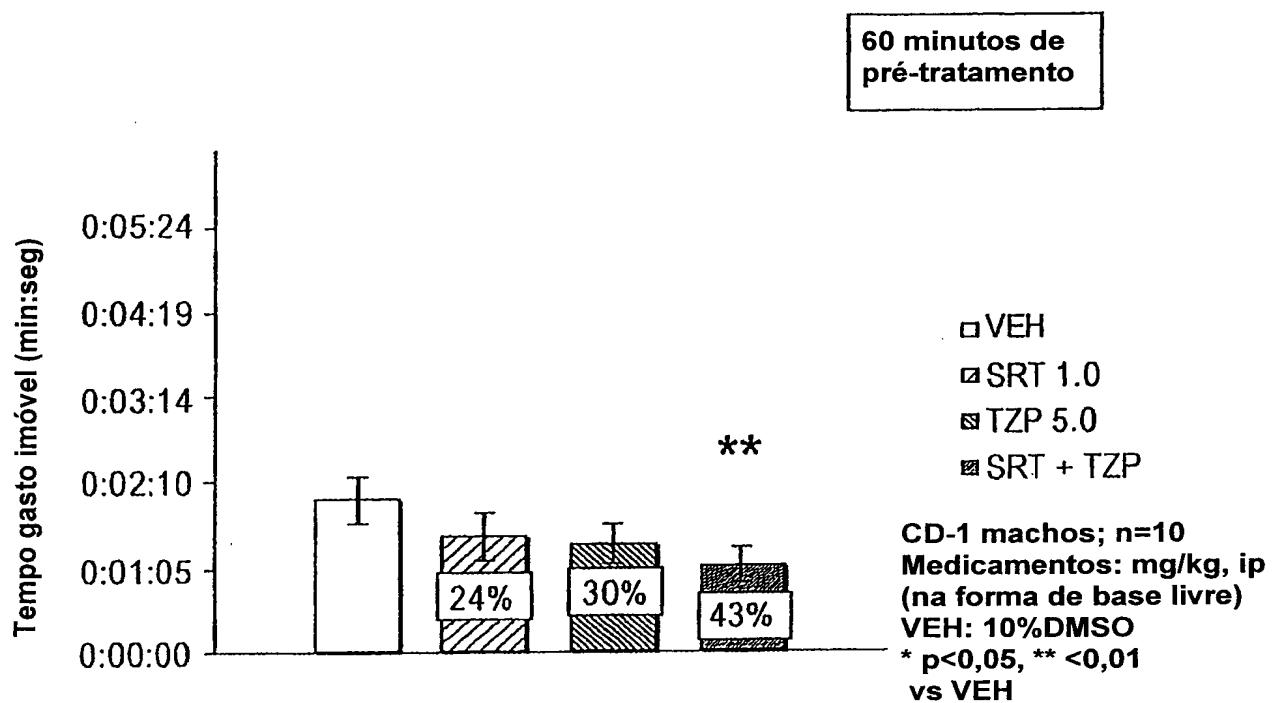


FIG. 5

Efeito de telenzepina (TZP), venlafaxina (VEM) ou TZP + VEN nos tempos de imobilidade de camundongos CD-1 submetidos ao teste de suspensão da cauda

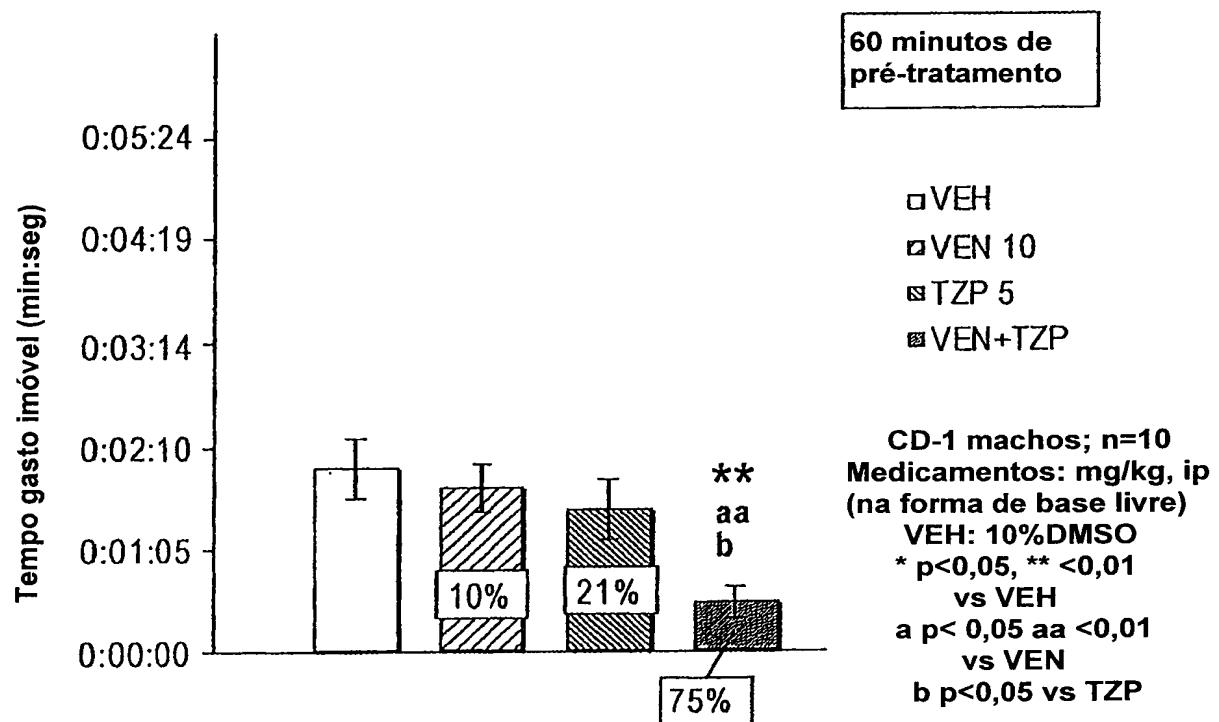
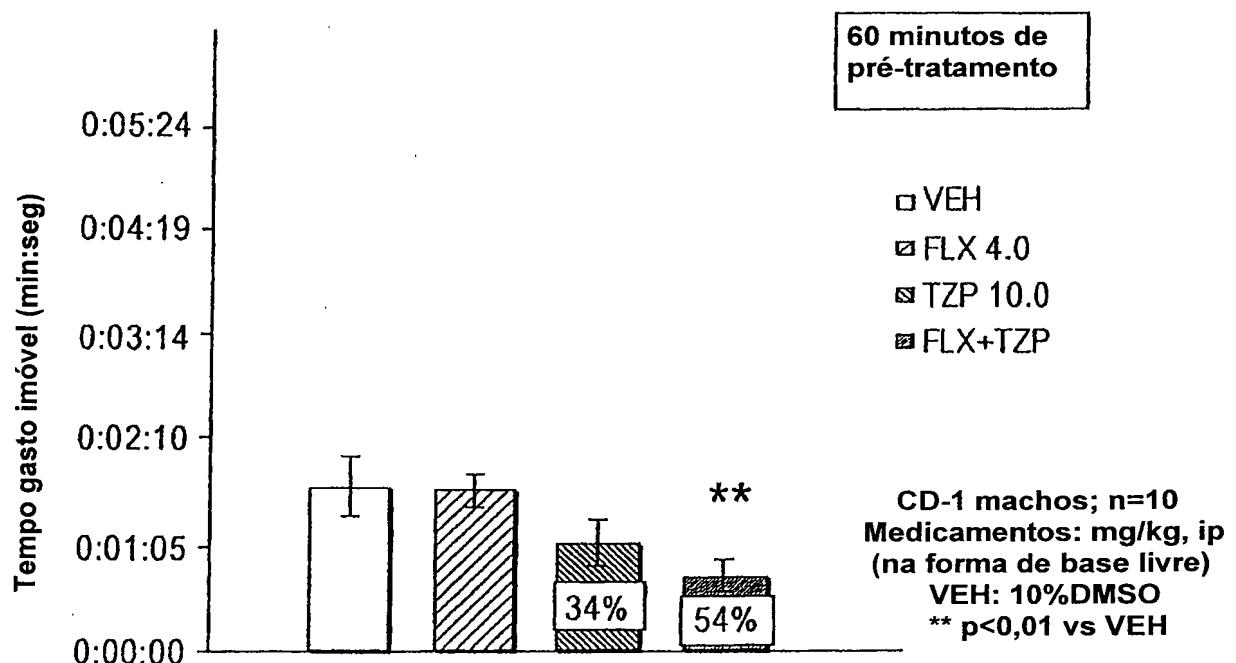


FIG. 6

Efeito de fluoxetina (FLX), telenzepina (TZP), FLX + TZP
nos tempos de imobilidade de camundongos CD-1
submetidos ao teste de suspensão da cauda



RESUMO

“MÉTODOS PARA DIMINUIR OS SINTOMAS DE DEPRESSÃO E PARA TRATAR UMA OU MAIS CONDIÇÕES PSICOLÓGICAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E KIT”

5 São fornecidos métodos de tratar doenças e condições psicológicas pela administração de um antagonista do receptor muscarínico de acetilcolina M_1 preferencial, opcionalmente com pelo menos um antidepressivo a não ser um antagonista do receptor M_1 de acetilcolina muscarínico seletivo. A invenção também fornece composições e estojos 10 farmacêuticos para administração de pelo menos um antagonista do receptor M_1 de acetilcolina muscarínico seletivo em combinação com pelo menos um antidepressivo a não ser um antagonista do receptor M_1 de acetilcolina muscarínico seletivo.