

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 542**

51 Int. Cl.:

C07D 239/96 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06724185 .1**

96 Fecha de presentación: **10.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1871749**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54 Título: **Selurampanel**

30 Prioridad:

11.04.2005 GB 0507298

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

11.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

11.12.2012

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**ALLGEIER, HANS;
AUBERSON, YVES;
CARCACHE, DAVID;
FLOERSHEIM, PHILIPP;
GUIBOURDENICHE, CHRISTEL;
FROESTL, WOLFGANG;
KALLEN, JÖRG;
KOLLER, MANUEL;
MATTES, HENRI;
NOZULAK, JOACHIM;
ORAIN, DAVID y
RENAUD, JOHANNE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 392 542 T3

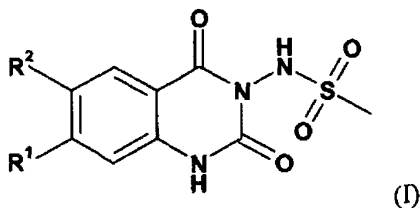
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Selurampanel

La presente invención se refiere a 1H-quinazolin-2,4-dionas, a su preparación, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Se conocen las quinazolin-2,4-dionas y su uso como productos farmacéuticos del documento WO95/19346.

En particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

R¹ representa iso-propilo y

R² representa 2-metil-2H-pirazol-3-ilo;

y sus sales.

Los compuestos de fórmula (I) existen en forma libre, como una sal o como zwitterión. En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, vocabulario tal como "compuestos de fórmula (I)" ha de entenderse que abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo forma de sal de adición de ácido o base libre. También se incluyen sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden emplearse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de fórmula (I), tales como picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en forma de preparaciones farmacéuticas), y por tanto se prefieren. Las sales son preferiblemente sales fisiológicamente aceptables, formadas, según sea aplicable, mediante la adición de un ácido o base.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de diversos tautómeros. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden mostrar ceto-enol-tautomería. En esta memoria descriptiva, el dibujo de un posible tautómero incluye otros posibles tautómeros también. La invención también abarca los tautómeros de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de diversos zwitteriones. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden mostrar grupos amino protonados. Además, el grupo amino de la estructura de sulfonamida puede desprotonarse. En esta memoria descriptiva, el dibujo del compuesto en forma libre incluye otros posibles zwitteriones también. La invención también abarca los zwitteriones de los compuestos de fórmula (I).

Sales: las sales de adición de ácido pueden producirse a partir de las bases libres de manera conocida y viceversa.

Los compuestos de la invención muestran actividad farmacológica y son, por tanto, útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son potentes antagonistas competitivos del receptor de AMPA.

Los compuestos de la invención son especialmente eficaces como productos farmacéuticos en el tratamiento de la epilepsia, especialmente en convulsiones parciales (simples, complejas y parciales que evolucionan a convulsiones generalizadas de manera secundaria) y convulsiones generalizadas [de ausencia (típicas y atípicas), mioclónicas, clónicas, tónicas, tónico-clónicas y atónicas].

Los compuestos de la invención también son especialmente eficaces como productos farmacéuticos en el tratamiento de la psicosis en la esquizofrenia, en el trastorno bipolar, en la enfermedad de Parkinson y en la psicosis inducida por drogas y en la psicosis postictal, así como en la mejora de síntomas positivos y negativos y eficaces en pacientes con resistencia al tratamiento (véase Kalkman HO, Loetscher E GAD67: the link between GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic- and glutamatergic theories of psychosis. J. Neural. Transm. 2003, 1110, 803-812).

Además, los compuestos de la invención son útiles como productos farmacéuticos en el tratamiento de cualquier patología, trastorno o estado clínico que implica función del receptor de AMPA alterada o daño neuronal mediado

5 por el receptor de AMPA, por ejemplo trastornos neurodegenerativos, tales como esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esp. esquizofrenia crónica, ansiedad, depresión, trastornos bipolares del estado de ánimo, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, emesis, acúfenos, dolor, dolor neuronal, migraña, anestésicos, miopía, crecimiento tumoral, síntomas de abstinencia, estados isquémicos e hipóxicos tales como accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, hipoxia perinatal, traumatismo cerebral y de médula espinal, lesión en la cabeza, presión intracraneal alta y cualquier procedimiento quirúrgico asociado potencialmente con hipoxia del sistema nervioso central, y estados producidos por las acciones de neurotoxinas ambientales, exógenas, incluyendo los producidos por infecciones así como los producidos por cambios metabólicos y encefalopatía hepática asociada con insuficiencia hepática.

10 Como formulación intravenosa, los compuestos son útiles para el tratamiento de estados epilépticos y como anestésico, en particular para el tratamiento del traumatismo cerebral agudo y otras lesiones cerebrales que requieren anestesia profunda.

15 Además, los agentes de la invención marcados con isótopos de manera apropiada muestran propiedades valiosas como agentes de marcaje histopatológicos, agentes de obtención de imágenes y/o biomarcadores, a continuación en el presente documento "marcadores", para el marcaje selectivo del receptor de AMPA. Más particularmente, los agentes de la invención son útiles como marcadores para el marcaje de los receptores de AMPA centrales y periféricos *in vitro* o *in vivo*. En particular, los compuestos de la invención que se marcan isotópicamente de manera apropiada son útiles como marcadores de PET. Tales marcadores de PET se marcan con uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F .

20 Los agentes de la invención son por tanto útiles, por ejemplo, para determinar los niveles de ocupación del receptor de un fármaco que actúa en el receptor de AMPA, o para fines de diagnóstico para enfermedades que resultan de un desequilibrio o disfunción de los receptores de AMPA, y para monitorizar la eficacia de farmacoterapias de tales enfermedades.

25 Según lo anterior, también se da a conocer un agente de la invención para su uso como marcador para la obtención de imágenes neuronales.

También se da a conocer una composición para marcaje cerebral y de estructuras del sistema nervioso periférico que implica receptores de AMPA *in vivo* e *in vitro* que comprende un agente de la invención.

30 También se da a conocer un método para marcaje cerebral y de estructuras del sistema nervioso periférico que implica receptores de AMPA *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto tejido cerebral con un agente de la invención.

35 El método puede comprender una etapa adicional dirigida a determinar si el agente de la invención marcó la estructura diana. Dicha etapa adicional puede efectuarse observando la estructura diana usando tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de fotones individuales (SPECT) o cualquier dispositivo que permite la detección de radiaciones radiactivas.

40 Para todas estas indicaciones, la dosificación apropiada variará, por supuesto, dependiendo de, por ejemplo, el compuesto de la invención empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y la gravedad de los estados que están tratándose. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales en dosificaciones diarias de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del animal. En mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 2 g de un compuesto de la invención administrado de manera conveniente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

45 Los principios activos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, preferiblemente por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas o por vía parenteral, por ejemplo en forma de suspensiones o disoluciones inyectables.

Según lo anterior, la presente invención proporciona compuestos para su uso como producto farmacéutico, en particular para su uso en el tratamiento de cualquier patología, trastorno o estado clínico que implica receptores de AMPA en su etiología o que implica daño neuronal mediado por receptor de AMPA, y especialmente para su uso en cualquiera de las indicaciones específicas citadas anteriormente en el presente documento.

50 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéutico. Tales composiciones pueden fabricarse de manera convencional. Las formas farmacéuticas unitarias contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 400 mg de un principio activo según la invención.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto según la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier patología, trastorno o estado clínico que implica receptores de AMPA en su etiología o que implica daño neuronal mediado por receptor de AMPA.

5 También se da a conocer un método para el tratamiento de cualquier patología, trastorno o estado clínico que implica receptores de AMPA en su etiología o que implica daño neuronal mediado por receptor de AMPA, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

Además, los compuestos de la invención pueden combinarse con otros fármacos útiles para las indicaciones mencionadas anteriormente, por ejemplo en el caso de epilepsia con otros fármacos antiepilépticos como barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, lamotrigina, levetiracetam y derivados de los mismos, topiramato, pregabalina, gabapentina, zonisamida, sultiam, felbamato y otros antagonistas de AMPA. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con fármacos neurolépticos seleccionados de la lista que consiste en fármacos antipsicóticos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona y fármacos antipsicóticos típicos tales como haloperidol. Por tanto, en aspectos adicionales, la presente invención se refiere a

- Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) y fármacos antiepilépticos, adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos [cláusula 1]
- Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) para trastornos afectivos y de atención [cláusula 2]
- Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos/psiquiátricos [cláusula 3]
- Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de trastornos oculares, en particular de la miopía [cláusula 4]
- Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) adecuadas para el tratamiento del dolor, especialmente del dolor neuropático [cláusula 5]
- 25 • Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos/neurológicos, en particular de la esquizofrenia [cláusula 6].
- Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular de acúfenos [cláusula 7]
- Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) que comprenden nootrópicos adecuadas para el tratamiento de la demencia [cláusula 8].
- 30 • Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de lesiones cerebrales agudas, por ejemplo de traumatismo cerebral, accidente cerebrovascular, hipoxia [cláusula 9].
- Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) adecuadas como anestésico [cláusula 10].

35 Estas combinaciones y sus usos se explican en más detalle a continuación en el presente documento. En cada caso, el término "antagonista del receptor de AMPA" se refiere a compuestos tal como se define mediante la fórmula (I). Los antagonistas del receptor de AMPA preferidos son los compuestos tal como se identifica en los ejemplos.

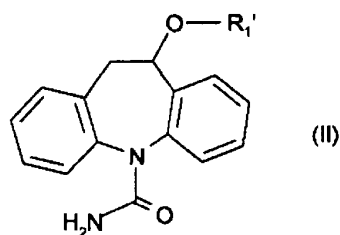
Combinaciones que comprenden fármacos antiepilépticos para el tratamiento de trastornos neurológicos [cláusula 1]

40 La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular epilepsia. La epilepsia se caracteriza por descargas anómalas de neuronas cerebrales y se manifiesta normalmente como diversos tipos de convulsiones. Del 20 al 30% de los pacientes con epilepsia no responden al tratamiento actual.

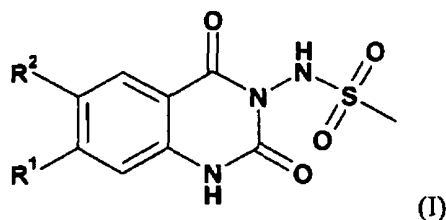
45 De manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprende dos fármacos antiepilépticos seleccionados de la lista que consiste en barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos antiepilépticos es superior al efecto aditivo de los fármacos antiepilépticos combinados. Además, las combinaciones dadas a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar la epilepsia que es resistente a una monoterapia que emplea una de las combinaciones sola.

Por tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende dos antiepilépticos seleccionados de la lista que consiste en barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos antiepilépticos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

El término "barbitúricos y derivados de los mismos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidona. El término "benzodiazepinas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a clonazepam, clobazam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula (II)



en la que R₁' representa alquil C₁-C₃ carbonilo. El término "hidantoínas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, fenitoína. El término "succinimidas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, etosuximida, fensuximida y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, sal sódica de ácido valproico, clorhidrato de tiagabina monohidratado y vigabatrina. El término "otros fármacos antiepilépticos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en el documento EP 114 347, especialmente rufinamida [amida del ácido 1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico] y las 2-aril-8-oxodihidropurinas dadas a conocer en el documento WO99/28320. El término "antagonistas de AMPA" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, las 1H-quinazolin-2,4-dionas de fórmula I



en la que R₁ y R₂ son tal como se definieron anteriormente, y sus sales; CX 691, EGIS 8332 (7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina-8-carbonitrilo), GYKI 47261 (4-(8-cloro-2-metil-11H-imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin-6-il)benzenamina), Irampanel (BIIR 561; N,N-dimetil-2-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]etanamina), KRP 199 (ácido 7-[4-[[[(4-carboxifenil)amino]carbonil]oxi]metil]-1H-imidazol-1-il]-3,4-dihidro-3-oxo-6-(trifluorometil)-2-quinoxalinacarboxílico), NS 1209 (sal monosódica del ácido 2-[[[5-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-1,2,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-oxo-3H-pirrolo[3,2-h]isoquinolin-3-iliden]amino]oxi]-4-hidroxi]butanoico, por ejemplo preparada tal como se describe en el documento WO 98/14447), topiramato (TOPAMAX, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-beta-D-fructopiranososa, preparación, por ejemplo tal como se describe en el documento US 535475) talampanel ((R)-7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina, preparación, por ejemplo tal como se describe en el documento EP 492485 y ácido 1,2,3,4-tetrahidro-7-nitro-2,3-dioxo-5-quinoxalilil)metil]amino]metil]fosfónico deshidratado.

Puede administrarse fenobarbital, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Luminal™. Puede administrarse primidona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Mylepsinum™. Puede administrarse clonazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Anteplepsin™. Puede administrarse diazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Diazepam Desitin™. Puede administrarse lorazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Tavor™. Puede administrarse carbamazepina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Tegretal™ o Tegretol™. Puede administrarse oxcarbazepina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Trileptal™. La oxcarbazepina se conoce bien de la bibliografía [véase por ejemplo Schuetz H. *et al.*, *Xenobiotica* (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La preparación del compuesto de

fórmula II en la que R₁' es alquil C₁-C₃ carbonilo y sus sales farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en el documento US 5.753.646, Puede prepararse 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina tal como se da a conocer en el documento US 3.637.661. Puede administrarse 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina, por ejemplo, en la forma tal como se describe en el documento US 6.316.417. Puede administrarse fenitoína, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Epanutin™. Puede administrarse etosuximida, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Suxinutin™. Puede administrarse mesuximida, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Petinutin™. Puede administrarse sal sódica de ácido valproico, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Leptilan™. Puede administrarse clorhidrato de tiagabina monohidratado, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Gabitril™. Puede administrarse vigabatrina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Sabril™. Puede administrarse levetiracetam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Keppra™. Puede administrarse lamotrigina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Lamictal™. Puede administrarse gabapentina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Neurontin™. Puede administrarse sultiam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Ospolot™. Puede administrarse felbamato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Taloxa™. Puede administrarse topiramato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Topamax™. Pueden administrarse los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en el documento EP 114 347, por ejemplo, en la forma tal como se describe en el documento US 6.455.556. Pueden administrarse las 2-aryl-8-oxodihidropurinas dadas a conocer en el documento WO99/28320, por ejemplo, en la forma tal como se describe en el documento WO99/28320. Los compuestos de fórmula I así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos se conocen por ejemplo por el documento WO 98/17672.

La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Se facilita completamente a cualquier experto en la técnica identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, se facilita igualmente fabricar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", tal como se usa en el presente documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido en que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que van a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que van a tratarse o a las necesidades del paciente individual, necesidades diferentes que pueden deberse a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto del primer y del segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un ejemplo más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no eficaz de uno o de ambos del primer y del segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte entre el primer y el segundo principio activo.

Se entenderá que en la explicación de los métodos, las referencias a los principios activos también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. También puede usarse el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de hidrato o incluir otros disolventes usados para cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprende dos antiepilépticos seleccionados de la lista que consiste en barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos antiepilépticos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos está presente un grupo formador de sal, se denominará a continuación en el presente documento combinación de la invención de la cláusula 1.

De manera sorprendente, la administración de una combinación de la invención de la cláusula 1 da como resultado

un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia que aplica sólo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención de la cláusula 1.

5 La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 1 puede evidenciarse, por ejemplo, en estudios preclínicos conocidos tales como, por ejemplo la prueba de convulsión audiogénica o los métodos descritos en los ejemplos.

10 La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 1 también puede demostrarse, por ejemplo, en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con epilepsia. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de las combinaciones de la invención de la cláusula 1. Los efectos beneficiosos sobre la epilepsia pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto la técnica. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención de la cláusula 1.

15 Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 1, por ejemplo, que a menudo las dosificaciones no sólo necesitan ser más pequeñas sino que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse. Las combinaciones de la invención de la cláusula 1 pueden usarse, en particular, para el tratamiento de la epilepsia que es resistente a monoterapia.

20 Se prefiere mucho una combinación de la invención de la cláusula 1 que comprende como principios activos dos fármacos antiepilépticos, en la que un primer antiepiléptico se selecciona de carboxamidas, especialmente carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina, un compuesto de fórmula II en la que R₁' representa acetoxilo, clorhidrato de tiagabina monohidratado, fenobarbital, levetiracetam, pregabalina, brivaracetam y lamotrigina y un segundo antiepiléptico es un antagonista de AMPA.

25 Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la epilepsia, que comprende al menos dos antiepilépticos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y el segundo principio activo pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una combinación fijada.

30 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse de una manera en sí conocida y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas farmacéuticas de la presente invención es por vía oral.

35 La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%, preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60% de los principios activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios y además ampollas. Si no se indica lo contrario, éstas se preparan de una manera en sí conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario del principio o principios activos contenidos en una dosis individual de cada forma farmacéutica constituya por sí mismo una cantidad eficaz puesto que puede alcanzarse la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

40 En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención de la cláusula 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene epilepsia que comprende administrar al animal una combinación de la invención de la cláusula 1 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la epilepsia y en la que también pueden estar presentes los compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como principios activos la combinación de la invención de la cláusula 1, junto con instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en el tratamiento de epilepsia.

En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 1, puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y pueden administrarse los componentes por separado o como combinación fijada. Por ejemplo, el método de tratamiento de enfermedades según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención de la cláusula 1 pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se convierte *in vivo* en el principio activo. Por tanto, ha de entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia.

En una realización preferida de la invención, la combinación de la invención de la cláusula 1 se usa para el tratamiento de la epilepsia que es resistente a monoterapia.

La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención de la cláusula 1 puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, del modo de administración, de la gravedad del estado que esté tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación para la combinación de la invención de la cláusula 1 se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, médico práctico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. Una precisión óptima a la hora de conseguir una concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos para los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 1 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

En particular, puede administrarse fenobarbital a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, dividido en dos unidades separadas.

Puede administrarse primidona a un paciente adulto y a niños de al menos 9 años de edad en una dosificación diaria total de 0,75 a 1,5 g. Puede administrarse clonazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3 mg, dividido en tres o cuatro unidades separadas. Puede administrarse diazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 mg. Puede administrarse lorazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0,044 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse carbamazepina a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 600 y aproximadamente 2000 mg y a un paciente pediátrico de más de 6 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y aproximadamente 600 mg. Puede administrarse oxcarbazepina a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 600 y aproximadamente 2400 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 46 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse fenitoína a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 mg. Puede administrarse etosuximida a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de

aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse sal sódica de ácido valproico a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse clorhidrato de tiagabina monohidratado a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 15 y 5 aproximadamente 70 mg. Puede administrarse vigabatrina a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 g. Puede administrarse levetiracetam a un paciente mayor de 16 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 3000 mg. Puede administrarse lamotrigina a un paciente mayor de 12 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 mg. Puede administrarse gabapentina a un paciente en una dosificación diaria total de 10 entre aproximadamente 900 y aproximadamente 2400 mg. Puede administrarse sultiam a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse felbamato a un paciente mayor de 14 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2400 y aproximadamente 3600 mg. Puede administrarse topiramato a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg.

15 Combinaciones para trastornos afectivos y de atención [cláusula 2]

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos/psiquiátricos, en particular trastornos afectivos y de atención.

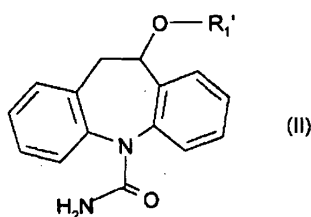
De manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en litio, sal sódica de ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato, antidepresivos y antiepilépticos es superior al efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones dadas a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar trastornos afectivos y de atención que son resistentes a una monoterapia que emplea uno de los componentes de combinación solo.

Por tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en litio, sal sódica de ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato, antidepresivos y antiepilépticos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

30 El término "trastornos afectivos y de atención" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, trastorno bipolar, por ejemplo psicosis maniaco-depresiva, manía con o sin característica psicótica, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), y otros trastornos de atención, por ejemplo autismo, así como aquellos estados del comportamiento caracterizados por aislamiento social, por ejemplo, síntomas negativos.

35 El término "litio" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, acetato de litio, carbonato de litio, cloruro de litio, citrato de litio y sulfato de litio. El término "antipsicóticos convencionales" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, haloperidol y flufenazina. El término "antipsicóticos atípicos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, olanzapina, quetiapina y risperidona. El término "antidepresivos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI-s). Un antidepresivo tricíclico adecuado para la presente invención se selecciona especialmente de amitriptilina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dibenzepina, dotiepinina, doxepina, imipramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina, maprotilina, mianserina y mirtazepina. Un SSRI adecuado para la presente invención se selecciona especialmente de fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram, y un SNRI seleccionado de venlafaxina y duloxetina. El término "antiepilépticos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos antiepilépticos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

50 El término "barbitúricos y derivados de los mismos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidona. El término "benzodiazepinas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula II



en la que R₁' representa alquil C₁-C₃ carbonilo. El término "hidantoínas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, fenitoína. El término "succinimidas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, etosuximida, fensuximida y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, sal sódica de ácido valproico, clorhidrato de tiagabina monohidratado y vigabatrina. El término "otros fármacos antiepilépticos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en el documento EP 114 347, especialmente rufinamida [amida del ácido 1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico] y las 2-aryl-8-oxodihidropurinas dadas a conocer en el documento WO99/28320.

Puede administrarse acetato de litio, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Quilonorm™. Puede administrarse carbonato de litio, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Eskalith™. Puede administrarse citrato de litio, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Litarex™. Puede administrarse sulfato de litio, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Litio-Duriles™, o, por ejemplo, mediante liberación transdérmica (documento US 6.375.990). Puede administrarse sal sódica de ácido valproico, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Divalproex Sodium™. Puede administrarse haloperidol, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Haloperidol STADA™. Puede administrarse olanzapina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Zyprexa™. Puede administrarse risperidona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Risperdal™. Puede administrarse quetiapina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Seroquel™. Puede administrarse flufenazina, por ejemplo, en forma de su diclorhidrato en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Prolixin™. Puede administrarse lamotrigina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Lamictal™. Puede administrarse fluoxetina, por ejemplo, en forma de su clorhidrato en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Prozac™. Puede administrarse paroxetina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Paxil™. Puede administrarse metilfenidato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Ritalin™. Metilfenidato es la medicación psicotrópica más comúnmente prescrita para niños en los Estados Unidos, principalmente para el tratamiento de niños diagnosticados con trastorno por déficit de atención (ADD) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), y por tanto, está ampliamente disponible. El metilfenidato se describe en las patentes estadounidenses n^{os}. 2.838.519 y 2.957.880. Las patentes estadounidenses n^{os}. 5.922.736; 5.908.850; 5.773.478; 6.113.879 describen la administración de d-treometilfenidato para tratar trastornos del sistema nervioso. Las patentes estadounidenses n^{os}. 6.100.401; 6.121.453 y 6.162.919 9 describen procedimientos para preparar sustancialmente el enantiómero individual d-treometilfenidato. Las patentes estadounidenses n^{os}. 5.874.090 y 5.837.284 describen formulaciones de liberación sostenida de metilfenidato. Todas estas referencias se incluyen en el presente documento como referencia.

Puede administrarse topiramato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Topamax™. Los compuestos de fórmula I así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos se conocen por ejemplo por el documento WO 98/17672.

La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales y su preparación pueden tomarse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" (por ejemplo M. J. O'Neil *et al.*, ed., 'The Merck Index', 13^a ed., Merck Research Laboratories, 2001) o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitado para fabricar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", tal como se usa en el presente documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas cronológicamente, es decir en

diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que van a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que va a tratarse o a las necesidades del paciente individual, necesidades diferentes que pueden deberse a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto del primer y del segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no eficaz de uno o de ambos del primer y del segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte entre el primer y el segundo principio activo.

Se entenderá que en la explicación de los métodos, las referencias a los principios activos también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. También puede usarse el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de hidrato o incluir otros disolventes usados para cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en litio, sal sódica de ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato y antidepresivos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos está presente un grupo formador de sal, se denominará a continuación en el presente documento combinación de la invención de la cláusula 2.

De manera sorprendente, la administración de una combinación de la invención de la cláusula 2 da como resultado un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia que aplica sólo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención de la cláusula 2.

La actividad de la combinación de la invención de la cláusula 2 en el tratamiento de trastornos afectivos se evidencia, por ejemplo, en las pruebas preclínicas adecuadas para detectar fármacos que invierten los efectos estimulantes psicomotores.

Prueba 1: Locomoción inducida por antagonista de NMDA:

Se usan ratas macho. En principio, se forman 8 grupos de tratamiento:

1) Antagonista del receptor de AMPA seguido por disolvente 2 y disolvente 3 para estudiar los efectos del antagonista del receptor de AMPA sobre la actividad locomotriz.

2) Disolvente 1, componente de combinación y disolvente 3 para estudiar los efectos del componente de combinación sobre la actividad locomotriz.

3) Disolvente 1, disolvente 2, seguido por el antagonista de receptor de NMDA competitivo ácido (S)-2-amino-3-(2'-cloro-5-fosfonometil-bifenil-3-il)-propiónico, a continuación en el presente documento SDZ 220-581 (10 mg/kg) para estudiar la inducción de la actividad hiperlocomotriz.

4) Antagonista del receptor de AMPA seguido por disolvente 2 y SDZ 220-581.

5) Disolvente 1 seguido por componente de combinación y SDZ 220-581.

6) La combinación de la invención de la cláusula 2 (dosis de cada principio activo en dosis próximas a la umbral) seguido por disolvente 3.

7) La combinación de la invención de la cláusula 2 (dosis de cada principio activo en dosis próximas a la umbral) seguido por SDZ 220-581 (10 mg/kg).

8) Disolvente 1 - disolvente 2 - disolvente 3.

Se asignan aleatoriamente las ratas a estos grupos de pretratamiento (n=10 / grupo de dosis). Se administran

fármacos por vía subcutánea (s.c.), 15 min. antes de SDZ 220-581. Inmediatamente después de que los animales recibieron SDZ 220-581, se colocan en el monitor de actividad durante un periodo de 60 min. Se analiza la actividad locomotriz durante los 30 minutos iniciales.

5 Se registra la locomoción con un sistema de videorastreo. Los animales están en un ciclo día-noche de 12/12 h normal, con luz encendida a las 06:00 H. Se realizan los experimentos en una habitación escasamente iluminada entre las 07:00 H y las 15:00 H. Se colocan los animales en un espacio redondo (diámetro 42 cm, altura 32 cm) hecho de plástico de poli(cloruro de vinilo) gris.

Prueba 2: El bloqueante de los canales de NMDA indujo balanceo de cabeza y vueltas:

10 Se usan ratas macho adultas. Se aleatorizaron los animales a los siguientes grupos de tratamiento (n= 10 por grupo):

1) Antagonista del receptor de AMPA (t = -15 min.) seguido por disolvente 2 (t = -15 min.) y disolvente 3 (t = 0 min.) para estudiar si el balanceo de cabeza y las vueltas están inducidos por el antagonista del receptor de AMPA administrado solo.

15 2) Disolvente 1 (t = -15 min.), componente de combinación (t = -15 min.) y disolvente 3 (t = 0 min.) para estudiar si el balanceo de cabeza y las vueltas están inducidos por el componente de combinación administrado solo.

3) Disolvente 1 (t = -15 min.), disolvente 2 (t = -15 min.), seguido por fenciclidina (PCP; un bloqueante de los canales de NMDA, dosificado en 3 y 10 mg/kg, t = 0 min.) para inducir las vueltas y el balanceo de cabeza.

4) Antagonista del receptor de AMPA (t = -15 min.) seguido por disolvente 2 (t = -15 min.) y PCP (t = 0 min.).

5) Disolvente 1 (t = -15 min.) seguido por componente de combinación (t = -15 min.) y PCP (t = 0 min.).

20 6) La combinación de la invención de la cláusula 2 (dosis de cada principio activo en dosis próximas a la umbral (t = -15 min.)) seguido por disolvente 3 (t = 0 min.).

7) La combinación de la invención de la cláusula 2 (dosis de cada principio activo en dosis próximas a la umbral (t = -15 min.)) seguido por PCP (3 y 10 mg/kg, t = 0 min.).

8) Disolvente 1 (t = -15 min.), disolvente 2 (t = -15 min.), disolvente 3 (t = 0 min.).

25 Se administran la combinación de la invención de la cláusula 2 (a t = -15 min.) y PCP (a t = 0 min.) por vía s.c. en un volumen de 1 ml/kg. Se puntúan registros en vídeo del comportamiento de los animales durante el periodo 0 - 30 min. tras PCP por un observador que no conoce el pretratamiento de los animales. Se puntúan el balanceo de cabeza (medir la cabeza repetidamente al menos 2 cm de izquierda y derecha) y las vueltas (girar alrededor usando las patas delanteras, mientras que las patas traseras permanecen más o menos en la posición original) como presentes (1) o ausentes (0), cada cinco minutos durante la duración de 1 min. Se suman las puntuaciones para animales individuales y se usan las puntuaciones de grupo para el análisis estadístico (prueba de la t con corrección de Bonferroni).

30

35 Las respuestas locomotrices inducidas por el antagonista de NMDA reflejan un estado similar a psicosis / manía. El bloqueo de esta actividad indica una actividad antipsicótica, antimaniaca. Además, la potenciación del balanceo de cabeza y las vueltas sugiere una desinhibición de comportamiento (= de tipo ansiolítica / antidepresiva) y actividad sociotrópica. Por tanto, los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos afectivos incluyendo trastornos bipolares, por ejemplo psicosis maniaco-depresiva, estados psicóticos extremos por ejemplo manía con característica psicótica y cambios del estado de ánimo excesivos en los que se desea estabilización del comportamiento. Además, la combinación de la invención de la cláusula 2 está indicada en ADHD (trastornos por déficit de atención con hiperactividad) y otros trastornos de atención, por ejemplo autismo, así como aquellos estados del comportamiento caracterizados por aislamiento social por ejemplo síntomas negativos.

40

45 La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 2 también puede demostrarse en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con trastornos afectivos y de atención. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de las combinaciones de la invención de la cláusula 2. Los efectos beneficiosos sobre los trastornos afectivos y de atención pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto en la técnica. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención de la cláusula 2.

5 Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 2, por ejemplo, que a menudo las dosificaciones no sólo necesitan ser más pequeñas sino que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse. Las combinaciones de la invención de la cláusula 2 pueden usarse, en particular, para el tratamiento de los trastornos afectivos y de atención que son resistentes a monoterapia.

10 Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra los trastornos afectivos y de atención, comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en litio, sal sódica de ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato y antidepresivos y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y el segundo principio activo pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una combinación fijada.

15 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse de una manera en sí conocida y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas farmacéuticas de la presente invención es por vía oral.

20 La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%, preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60% de los principios activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios y además ampollas. Si no se indica lo contrario, éstas se preparan de una manera en sí conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario del principio o principios activos contenidos en una dosis individual de cada forma farmacéutica constituya por sí mismo como una cantidad eficaz puesto que puede alcanzarse la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

25 En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

35 Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención de la cláusula 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos y de atención.

40 Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene trastornos afectivos y de atención que comprende administrar al animal una combinación de la invención de la cláusula 2 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra los trastornos afectivos y de atención y en la que también pueden estar presentes los compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como principios activos la combinación de la invención de la cláusula 2, junto con instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en el tratamiento de trastornos afectivos y de atención.

50 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 2 puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y pueden administrarse los componentes por separado o como combinación fijada. Por ejemplo, el método de tratamiento de trastornos afectivos y de atención según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención de la cláusula 2 pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se

convierte *in vivo* en el principio activo. Por tanto, ha de entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término “administrar” ha de interpretarse en consecuencia.

En una realización preferida de la invención, la combinación de la invención de la cláusula 2 se usa para el tratamiento de trastornos afectivos y de atención que son resistentes a monoterapia.

5 La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención de la cláusula 2 puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, del modo de administración, de la gravedad del estado que esté tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación para la combinación de la invención de la cláusula 2 se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, médico práctico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. Una precisión óptima a la hora de conseguir una concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos para los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

15 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 2 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

20 En particular, puede administrarse topiramato a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg. Puede administrarse haloperidol a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 30 mg. Puede administrarse litio a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 g. Puede administrarse olanzapina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 20 mg. Puede administrarse quetiapina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 600 mg. Puede administrarse risperidona a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 mg. Puede administrarse sal sódica de ácido valproico a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2000 y aproximadamente 3000 mg. Puede administrarse amitriptilina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 300 mg. Puede administrarse clomipramina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150 mg. Puede administrarse desipramina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 200 mg. Puede administrarse ácido $\{[(7\text{-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-ilmetil})\text{-amino}]\text{-metil}\}$ -fosfónico a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg.

35 Combinaciones para la ansiedad [cláusula 3]

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos/psiquiátricos, en particular trastornos de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente.

40 De manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), buspirona y pregabalina es superior al efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones dadas a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar trastornos de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente que son resistentes a una monoterapia que emplea uno de los componentes de combinación solo.

45 Por tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepinas, SSRI, SNRI, buspirona y pregabalina, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

55 El término “ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a trastornos de ansiedad, tales como trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, pánico y ansiedad que se produce tras la interrupción de psicoestimulantes o la ingesta de otros psicotrópicos con posible

abuso.

Un SSRI adecuado para la presente invención se selecciona especialmente de fluoxetina, fuvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram.

Un SNRI adecuado para la presente invención se selecciona especialmente de venlafaxina y duloxetina.

- 5 El término "benzodiazepinas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, clonazepam, diazepam y lorazepam.

Puede administrarse bupiriona en forma libre o como una sal, por ejemplo como su clorhidrato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Anxut™, Buspar™ o Bespar™. Puede prepararse y administrarse, por ejemplo, tal como se describe en el documento US 3.717.634. Puede administrarse topiramato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Topamax™. Los compuestos de fórmula I así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos se conocen por ejemplo por el documento WO 98/17672. Puede administrarse fluoxetina, por ejemplo, en forma de su clorhidrato en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Prozac™. Puede prepararse y administrarse, por ejemplo, tal como se describe en el documento CA 2002182. Puede administrarse paroxetina ((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina), por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Paxil™. Puede prepararse y administrarse, por ejemplo, tal como se describe en el documento US 3.912.743. Puede administrarse sertralina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Zoloft™. Puede prepararse y administrarse, por ejemplo, tal como se describe en el documento US 4.536.518. Puede administrarse clonazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Antelepsin™. Puede administrarse diazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Diazepam Desitin™. Puede administrarse lorazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Tavor™. Puede administrarse citalopram en forma libre o como una sal, por ejemplo como su bromhidrato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Cipramil™. Puede administrarse escitalopram, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Cipralextm. Puede prepararse y administrarse, por ejemplo, tal como se describe en el documento AU623144. Puede administrarse venlafaxina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Trevilor™. Puede administrarse duloxetina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Cymbalta™. Puede prepararse y administrarse, por ejemplo, tal como se describe en el documento CA 1302421.

- 30 La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitado para fabricar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", tal como se usa en el presente documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que van a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que van a tratarse o a las necesidades del paciente individual, necesidades diferentes que pueden deberse a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto del primer y del segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no eficaz de uno o de ambos del primer y del segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte entre el primer y el segundo principio activo.

Se entenderá que en la explicación de los métodos, las referencias a los principios activos también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. También puede usarse el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de hidrato o incluir otros disolventes usados para cristalización.

5 Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepinas, SSRI, SNRI, buspirona y pregabalina en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos está presente un grupo formador de sal, se denominará a continuación en el presente documento combinación de la invención de la cláusula 3.

De manera sorprendente, la administración de una combinación de la invención de la cláusula 3 da como resultado un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia que aplica sólo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención de la cláusula 3.

10 La actividad farmacológica de la combinación de la invención de la cláusula 3 en el tratamiento de patologías de ansiedad se evidencia, por ejemplo, en estudios preclínicos conocidos tales como, por ejemplo el modelo de hipertermia inducido por estrés.

El ejemplo siguiente sirve para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance.

15 Se usan ratones macho. Los animales tratados se colocaron en su jaula de alojamiento durante 1 h. Este intervalo de tiempo puede depender del componente de combinación y por tanto puede ser más largo o más corto. Tras este tiempo de pretratamiento, se mide la temperatura corporal interna usando una sonda rectal. Posteriormente, se coloca al animal de nuevo en la jaula y se repite la medición tras 15 min. La primera medición rectal incluyendo el manejo es una situación estresante para el animal lo que hace que la temperatura corporal se eleve. Se sabe que los compuestos ansiolíticos previenen el aumento en la temperatura corporal interna en respuesta a la primera medición. En principio, se forman 4 grupos de tratamiento:

1) Disolvente seguido por disolvente.

2) Pretratamiento con disolvente seguido por el componente de combinación.

3) Antagonista del receptor de AMPA seguido por disolvente.

4) La combinación de la invención de la cláusula 3 (dosis bajas de cada principio activo)

25 Se asignan aleatoriamente los ratones a estos grupos de pretratamiento (n=10 / grupo de dosis). Se administran fármacos por vía subcutánea (s.c.) o por vía oral (v.o.) en dosis próximas a la umbral cuando se administran solos.

30 La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 3 también puede demostrarse, por ejemplo, en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con patologías de ansiedad subyacente. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de las combinaciones de la invención de la cláusula 3. Los efectos beneficiosos sobre la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con patologías de ansiedad subyacente pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto en la técnica. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención de la cláusula 3.

35 Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 3, por ejemplo, que a menudo las dosificaciones no sólo necesitan ser más pequeñas sino que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse. Las combinaciones de la invención de la cláusula 3 pueden usarse, en particular, para el tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con patologías de ansiedad subyacente que son resistentes a monoterapia.

40 Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la ansiedad y otros trastornos psiquiátricos con patologías de ansiedad subyacente, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), buspirona y pregabalina y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y el segundo principio activo pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una combinación fijada.

45 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse de una manera en sí conocida y son las

5 adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas farmacéuticas de la presente invención es por vía oral.

10 La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%, preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60%, de los principios activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios y además ampollas. Si no se indica lo contrario, éstas se preparan de una manera en sí conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario del principio o principios activos contenidos en una dosis individual de cada forma farmacéutica constituya por sí mismo una cantidad eficaz puesto que puede alcanzarse la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

15 En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

20 Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención de la cláusula 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente.

25 Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene ansiedad modelada en un paradigma particular que comprende administrar al animal una combinación de la invención de la cláusula 3 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente y en la que también pueden estar presentes los compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como principios activos la combinación de la invención de la cláusula 3, junto con instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en el tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente.

35 En particular, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 3 simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y pueden administrarse los componentes por separado o como combinación fijada. Por ejemplo, el método de tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención de la cláusula 3 pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se convierte *in vivo* en el principio activo. Por tanto, ha de entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia.

45 En una realización preferida de la invención, la combinación de la invención de la cláusula 3 se usa para el tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente que son resistentes a monoterapia.

50 La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención de la cláusula 3 puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, del modo de administración, de la gravedad del estado que esté tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación la combinación de la invención de la cláusula 3 se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, médico práctico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. Una precisión óptima a la hora de conseguir una

concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos para los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

5 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 3 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

10 En particular, puede administrarse topiramato a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg. Puede administrarse buspirona en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 mg. Puede administrarse clonazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3 mg, dividido en tres o cuatro unidades separadas. Puede administrarse diazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 mg. Puede administrarse lorazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0,044 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse citalopram en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 60 mg. Puede administrarse paroxetina en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 mg. Puede administrarse venlafaxina en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 70 y aproximadamente 150 mg. Puede administrarse ácido $\{[(7\text{-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil\}$ -fosfónico a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg.

Combinaciones para miopía [cláusula-4]

25 La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos oculares, en particular miopía.

30 Miopía (vista corta) es un error del enfoque visual que hace que los objetos distantes aparezcan borrosos. Una persona con vista corta puede leer fácilmente la tabla de Jaeger (la tabla para la lectura a corta distancia), pero encuentra la tabla de Snellen (la tabla para la distancia) difícil de leer. Esta visión borrosa se produce cuando la longitud física del ojo es superior a la longitud óptica. Por este motivo, la vista corta a menudo se desarrolla en el niño o adolescente en edad escolar que crecen rápidamente, y avanza durante los años de crecimiento, requiriendo frecuentes cambios en las gafas o las lentes de contacto. Habitualmente el avance se detiene cuando se completa el crecimiento al inicio de la veintena. La vista corta afecta a hombres y mujeres por igual, y es más probable que la desarrollen aquellos con una historia familiar de vista corta. La vista corta puede compensarse a menudo mediante el uso de gafas o lentes de contacto, que desvía el punto de enfoque hacia la retina. Además, hay varias intervenciones quirúrgicas que remodelan la córnea, desviando el punto de enfoque delante de la retina hacia la retina. La mayoría de los ojos con vista corta son completamente sanos, pero un pequeño número de personas con miopía desarrolla una forma de degeneración de la retina.

40 De manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y antagonistas de GABA es superior al efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones dadas a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar miopía que es resistente a una monoterapia que emplea uno de los componentes de combinación solo.

45 Por tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y antagonistas de GABA, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

50 Puede administrarse topiramato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Topamax™. Los compuestos de fórmula I así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos se conocen por ejemplo por el documento WO 98/17672.

Pueden aplicarse pirenzepina, telenzepina y orto-metoxi-sila-hexociclo tal como se describe en el documento US 5.122.522.

El término "ácido gamma-aminobutírico (GABA) y antagonistas de GABA" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, los compuestos dados a conocer en el documento WO03/032975.

5 La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitado para fabricar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

10 El término "una preparación combinada", tal como se usa en el presente documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. 15 Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que van a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que va a tratarse o a las necesidades del paciente individual, necesidades diferentes que pueden deberse a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto del primer y del segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticamente combinado en una dosificación no eficaz de uno o de ambos del primer y del segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte entre el primer y el 25 segundo principio activo.

Se entenderá que en la explicación de los métodos, las referencias a los principios activos también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. También puede usarse el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de hidrato o incluir otros disolventes usados para cristalización. 30

Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y agonistas de GABA, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos está presente un grupo formador de sal, se denominará a continuación en el presente documento combinación de la invención de la cláusula 4. 35

De manera sorprendente, la administración de una combinación de la invención de la cláusula 4 da como resultado un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia que aplica sólo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención de la cláusula 4. 40

La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 4 puede evidenciarse, por ejemplo, en estudios preclínicos conocidos tales como, por ejemplo los métodos descritos en el presente documento.

45 La actividad contra la miopía de los compuestos se indica, por ejemplo, en pruebas convencionales, por ejemplo en el modelo según R.A. Stone *et al.* [Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 86, 704-706 (1989)] en el que se produce miopía experimental en pollos, con la administración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de una combinación de la invención de la cláusula 4 en colirios.

Además, la actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 4 puede demostrarse, por ejemplo, en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con miopía. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de las combinaciones de la invención de la cláusula 4. Los efectos beneficiosos sobre la miopía pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto en la técnica. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención de la cláusula 4. 50

Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 4, por ejemplo, que a menudo las dosificaciones no sólo necesitan ser más pequeñas sino 55

que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse. Las combinaciones de la invención de la cláusula 4 pueden usarse, en particular, para el tratamiento de la miopía que es resistente a monoterapia.

- 5 En una realización de la invención, los antagonistas del receptor de AMPA usados en la presente invención son antagonistas de receptor de AMPA competitivos.

10 Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la miopía, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en pirenzepina, telenzepina, orto-metoxisila-hexociclo, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y agonistas de GABA y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y el segundo principio activo pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una combinación fijada.

15 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse de una manera en sí conocida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Las combinaciones de la invención de la cláusula 4 se aplican preferiblemente por vía tópica al ojo en soluciones oftalmológicas a de aproximadamente el 0,002 a aproximadamente el 0,02%. El vehículo oftálmico es de modo que la combinación de la invención de la cláusula 4 se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente como para permitir que la combinación de la invención de la cláusula 4 penetre en la córnea y las regiones internas del ojo. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser por ejemplo una pomada, aceite vegetal o material de encapsulación.

Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención de la cláusula 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la miopía.

- 25 Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene miopía que comprende administrar al animal una combinación de la invención de la cláusula 4 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la miopía y en la que también pueden estar presentes los compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de control del crecimiento postnatal de un ojo de un animal de sangre caliente en periodo de maduración, especialmente un ser humano, comprendiendo el método administrar una combinación de la invención de la cláusula 4 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta para controlar el crecimiento postnatal.

35 Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como principios activos la combinación de la invención de la cláusula 4, junto con instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en el tratamiento de la miopía.

40 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 4 puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y pueden administrarse los componentes por separado o como combinación fijada. Por ejemplo, el método de tratamiento de la miopía según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención de la cláusula 4 pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se convierte *in vivo* en el principio activo. Por tanto, ha de entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" puede interpretarse en consecuencia.

50 En una realización preferida de la invención, la combinación de la invención de la cláusula 4 se usa para el tratamiento de la miopía que es resistente a monoterapia.

La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención de la cláusula 4 puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, del modo de administración, de la gravedad del estado que esté tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación para la combinación de la invención de la cláusula 4 se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de

5 administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, médico práctico, oftalmólogo o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. Una precisión óptima a la hora de conseguir una concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos para los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

10 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 4 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

En particular, puede administrarse topiramato a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg.

15 **Ejemplo 1:** Colirios: Se preparan colirios que contienen los componentes indicados a continuación mediante técnicas convencionales:

Composición	mg/ml
Combinación de la invención de la cláusula 4	1,0
Glicerol	25,0
Cloruro de benzalconio	0,105
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,0
Agua para inyección	1,0 ml

20 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 4 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

Combinaciones para dolor neuropático [cláusula-5]

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento del dolor, especialmente del dolor neuropático.

25 La presente invención se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento del dolor de diversa génesis o etiología.

30 El término "dolor de diversa génesis o etiología" incluye, pero no se limita a, dolor inflamatorio, hiperalgesia y, en particular, dolor crónico, y medios en particular para el dolor consecuencia de traumatismo, por ejemplo asociado con quemaduras, esguinces, fractura o similares, posterior a intervención quirúrgica, por ejemplo como analgésicos posoperatorios, así como dolor inflamatorio de diversa génesis, por ejemplo dolor en huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor miofascial (por ejemplo lesión muscular), dolor en la parte baja de la espalda, dolor inflamatorio crónico, fibromialgia, dolor neuropático crónico, por ejemplo neuropatía diabética, dolor en extremidad fantasma y dolor perioperatorio (cirugía general, cirugía ginecológica) así como dolor asociado con, por ejemplo, angina, menstruación o cáncer.

35 El término "dolor neuropático" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, dolor que acompaña frecuentemente a lesiones nerviosas que resultan de una variedad de patologías incluyendo amputación o estados tales como diabetes, neuralgia post-herpética o neuralgia del trigémino. La hiperalgesia y la alodinia asociadas con dolor neuropático son particularmente intratables y escasamente tratadas en el hospital mediante tratamientos tales como opioides.

40 De manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un componente de combinación seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, antagonistas del receptor vaniloide, opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores

de catepsina S y agonistas del receptor de GABA_B es superior al efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones dadas a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar dolor, que es resistente a una monoterapia que emplea uno de los componentes de combinación solo.

5 Por tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un componente de combinación seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, antagonistas del receptor vaniloide, opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de catepsina S y agonistas del receptor de GABA_B, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso
10 simultáneo, por separado o secuencial.

El término “dolor” se refiere en particular, pero no se limita a, dolor neuropático.

El término inhibidores de ciclooxigenasa tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de COX-2 específicos, por ejemplo celecoxib y rofecoxib, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), por ejemplo derivados de ácido propiónico y ácido acetilsalicílico.

15 El término “antidepresivos tricíclicos” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil® y Tofranil-PM®.

El término “anticonvulsivos” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, oxcarbazepina y gabapentina.

20 El término “inhibidores de catepsina S” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, los compuestos dados a conocer en el documento WO03/020287.

El término “agonistas del receptor de GABA_B” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, L-baclofeno.

25 El término “opioides” tal como se usa en el presente documento se refiere a todos los fármacos, tanto naturales como sintéticos, con acciones de tipo morfina. Un opioide adecuado para la presente invención se selecciona especialmente del grupo que comprende alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclorfano, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, eptazocina, etilmorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, levofenacilmorfano, levorfanol, lofentanilo, metilmorfina, morfina, necomorfina, normetadona, normorfina, opio, oxicodona, oximorfona, folcodina, profadol y sufentanilo.
30

Por ejemplo, puede administrarse alfentanilo, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Rapifen™; puede administrarse alilprodina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Alperidine™; puede administrarse anileridina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Leritine™; puede administrarse bencilmorfina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Peronine™; puede administrarse bezitramida, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Burgodin™; puede administrarse buprenorfina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Buprenex™; puede administrarse butorfanol, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Torate™; puede administrarse dextromoramida, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Palfium™; puede administrarse dezocina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Dalgan™; puede administrarse dihidrocodeína, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Novicodin™; puede administrarse dihidromorfina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Paramorphan™; puede administrarse eptazocina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Sedapain™; puede administrarse etilmorfina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Dionin™; puede administrarse fentanilo, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Fentanest™ o Leptanal™; puede administrarse hidrocodona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Bekadid™ o Calmodid™; puede administrarse hidromorfona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Novolaudon™; puede administrarse hidroxipetidina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Bemidone™; puede administrarse levorfanol, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Dromoran™; puede administrarse normetadona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Ticarda™; puede administrarse oxicodona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Dihidrone™ y puede administrarse oximorfona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por
55

ejemplo con la marca comercial Numorphan™.

Puede administrarse topiramato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Topamax™. Los compuestos de fórmula I así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos se conocen por ejemplo por el documento WO 98/17672.

5 La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitado para fabricar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

15 El término "una preparación combinada", tal como se usa en el presente documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que van a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que van a tratarse o a las necesidades del paciente individual, necesidades diferentes que pueden deberse a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto del primer y del segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticamente combinado en una dosificación no eficaz de uno o de ambos del primer y del segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte entre el primer y el segundo principio activo.

20 Se entenderá que en la explicación de los métodos, las referencias a los principios activos también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. También puede usarse el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de hidrato o incluir otros disolventes usados para cristalización.

35 Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un componente de combinación seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, antagonistas del receptor vaniloide, opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de catepsina S y agonistas del receptor de GABA_B, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos está presente un grupo formado de sal, se denominará a continuación en el presente documento combinación de la invención de la cláusula 5.

40 De manera sorprendente, la administración de una combinación de la invención de la cláusula 5 da como resultado un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia que aplica sólo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención de la cláusula 5.

45 La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 5 puede evidenciarse, por ejemplo, en estudios preclínicos conocidos tales como, por ejemplo los métodos descritos en los ejemplos.

50 La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 5 puede demostrarse, por ejemplo, en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con dolor. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de las combinaciones de la invención de la cláusula 5. Los efectos beneficiosos sobre el dolor pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto en la técnica. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención de la cláusula 5.

55 Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 5, por ejemplo, que a menudo las dosificaciones no sólo necesitan ser más pequeñas sino que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos

secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse. Las combinaciones de la invención de la cláusula 5 pueden usarse, en particular, para el tratamiento del dolor que es resistente a monoterapia.

5 En una realización de la invención, los antagonistas del receptor de AMPA usados en la presente invención son antagonistas de receptor de AMPA competitivos.

En otra realización de la presente invención, los antagonistas del receptor de AMPA se seleccionan de EG1S 8332 (7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina-8-carbonitrilo), GYKI 47261 4-(7-cloro-2-metil-4H-3,10,10a-triaza-benzo[f]azulen-9-il)-fenilamina), irampanel (BI1R 561; N,N-dimetil-2-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]etanamina), KRP 199 (ácido 7-[4-[[[(4-carboxifenil)-amino]carbonil]oxi]metil]-1H-imidazol-1-il]-3,4-dihidro-3-oxo-6-(trifluorometil)-2-quinoxalinacarboxílico), NS 1209 (sal monosódica del ácido 2-[[[5-[4-[[dimetilamino]-sulfonil]fenil]-1,2,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-oxo-3H-pirrolol[3,2-h]isoquinolin-3-iliden]amino]oxi]-4-hidroxi]butanoico, por ejemplo preparada tal como se describe en el documento WO 98/14447), topiramato (TOPAMAX, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-beta-D-fructopiranososa, preparación, por ejemplo tal como se describe en el documento US 535475), talampanel (LY-300164, (R)-7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina, preparación, por ejemplo tal como se describe en el documento EP 492485), YM90K (6-imidazol-1-il-7-nitro-1,4-dihidro-quinoxalin-2,3-diona), S-34730 (ácido 7-cloro-6-sulfamoil-2-(1H)-quinolinona-3-fosfónico), Zonampanel (YM-872; (ácido 7-imidazol-1-il-6-nitro-2,3-dioxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-acético), GYKI-52466 (4-(8-metil-9H-1,3-dioxo-6,7-diazaciclohepta[f]inden-5-il)-fenilamina), ZK-200775 (MPQX, (ácido 7-morfolin-4-il-2,3-dioxo-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilmetil)-fosfónico), CP-465022 (3-(2-cloro-fenil)-2-[2-(6-dietilaminometil-piridin-2-il)-vinil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona), SYM-2189 (propilamida del ácido 4-(4-amino-fenil)-6-metoxi-1-metil-1H-ftalazina-2-carboxílico), SYM-2206 (propilamida del ácido 8-(4-amino-fenil)-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]ftalazina-6-carboxílico, RPR-117824 (ácido (4-oxo-2-fosfono-5,10-dihidro-4H-imidazo[1,2-a]indeno[1,2-e]pirazin-9-il)-acético), LY-293558 (ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico) y ácido 1,2,3,4-tetrahidro-7-nitro-2,3-dioxo-5-quinoxalinil]metil]amino]metil]fosfónico deshidratado.

25 Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra el dolor, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un componente de combinación seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, antagonistas del receptor vaniloide, opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de catepsina S y agonistas del receptor de GABA_B, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta
30 composición, el primer y el segundo principio activo pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una combinación fijada.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse de una manera en sí conocida y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas farmacéuticas de la presente invención es por vía oral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%, preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60%, de los principios activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios y además ampollas. Si no se indica lo contrario, éstas se preparan de una manera en sí conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento con
45 azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario del principio o principios activos contenidos en una dosis individual de cada forma farmacéutica constituya por sí mismo una cantidad eficaz puesto que puede alcanzarse la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

55 Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención de la cláusula 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que

tiene dolor que comprende administrar al animal una combinación de la invención de la cláusula 5 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra el dolor y en la que también pueden estar presentes los compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como principios activos la combinación de la invención de la cláusula 5, junto con instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en el tratamiento del dolor.

10 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 5 puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y pueden administrarse los componentes por separado o como combinación fijada. Por ejemplo, el método de tratamiento del dolor según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención de la cláusula 5 pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se convierte *in vivo* en el principio activo. Por tanto, ha de entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia.

20 En una realización preferida de la invención, la combinación de la invención de la cláusula 5 se usa para el tratamiento del dolor que es resistente a monoterapia.

25 La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención de la cláusula 5 puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, del modo de administración, de la gravedad del estado que esté tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación para la combinación de la invención de la cláusula 5 se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, médico práctico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. Una precisión óptima a la hora de conseguir una concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos para los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

35 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 5 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

En particular, puede administrarse topiramato a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg.

40 La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 5 puede demostrarse, por ejemplo, en un modelo preclínico tal como el "modelo de dolor neuropático crónico": Se anestesian ratas Wistar con enflurano y se practica una pequeña incisión en la zona media de la parte superior del muslo para exponer el nervio ciático. Se separa el nervio del tejido conjuntivo y se liga estrechamente de modo que de 1/3 a 1/2 de la parte dorsal del espesor del nervio se mantiene dentro de la ligadura. Se cierran el músculo y la piel con hilos de sutura y grapas y se espolvorea la herida con polvo de antibiótico. Este procedimiento produce una hiperalgesia mecánica que se desarrolla en el plazo de 2-3 días y se mantiene durante al menos 4 semanas. Se evalúa la hiperalgesia mecánica midiendo los umbrales de retirada de la pata tanto en la pata trasera ipsilateral (ligada) como en la contralateral (no ligada) a un estímulo de presión creciente aplicado a la pata usando un analgesímetro (Ugo-Basile) con una sonda con forma de cuña (área 1,75 mm²) y un umbral de punto de corte de 250 g. El punto final se toma como el primer signo de respuesta al dolor (forcejeo, vocalización o retirada de la pata). La hiperalgesia se indica mediante la diferencia en los umbrales de retirada ipsilateral y contralateral. Se mide la inversión de la hiperalgesia establecida por los compuestos administrados 12-14 días tras la cirugía, usando 6 animales por grupo de tratamiento. Principalmente se forman 4 grupos de tratamiento:

1) Disolvente seguido por disolvente.

2) Pretratamiento con disolvente seguido por el componente de combinación.

3) Antagonista del receptor de AMPA seguido por disolvente.

4) La combinación de la invención de la cláusula 5 (dosis bajas de cada principio activo).

5 Se miden los umbrales de retirada de la pata antes y después de hasta 6 horas tras la administración de fármaco o disolvente. Se lleva a cabo el análisis estadístico sobre las lecturas de umbral de retirada usando ANOVA seguido por prueba de HSD de Tukey que compara los animales tratados con fármaco y los tratados con vehículo en tiempos correspondientes.

10 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 5 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

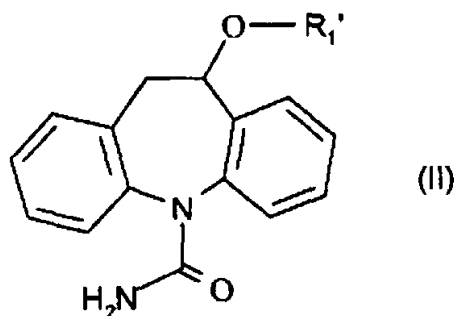
Combinaciones para esquizofrenia [cláusula 6]

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos/neurológicos, en particular esquizofrenia.

15 De manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (a) fármacos antiepilépticos seleccionados de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidias, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos y otros fármacos antiepilépticos, (b) antipsicóticos convencionales y (c) antipsicóticos atípicos es superior al efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones dadas a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar esquizofrenia que es resistente a una monoterapia que emplea uno de los componentes de combinación solo.

25 Por tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (a) fármacos antiepilépticos seleccionados de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidias, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos y otros fármacos antiepilépticos, (b) antipsicóticos convencionales y (c) antipsicóticos atípicos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

30 El término "barbitúricos y derivados de los mismos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidona. El término "benzodiazepinas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula II



35 en la que R₁' representa alquil C₁-C₃ carbonilo. El término "hidantoínas" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, fenitoína. El término "succinimidias" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, etosuximida, fensuximida y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, sal sódica de ácido valproico, clorhidrato de tiagabina monohidratado y vigabatrina. El término "otros fármacos antiepilépticos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en el documento EP 114 347 y las 2-aril-8-oxodihidropurinas dadas a conocer en el documento WO99/28320.

El término “antipsicóticos convencionales” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, haloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol.

El término “antipsicóticos atípicos” tal como se usa en el presente documento se refiere a Clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

5 La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales y su preparación pueden tomarse de la edición actual del compendio convencional “The Merck Index” (por ejemplo M. J. O’Neil et al., ed., “The Merck Index”, 13ª ed., Merck Research Laboratories, 2001) o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitado para
10 fabricar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Puede administrarse fenobarbital, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Luminal™. Puede administrarse primidona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Mylepsinum™. Puede administrarse clonazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Anteplepsin™. Puede administrarse diazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Diazepam Desitin™. Puede administrarse lorazepam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Tavor™. Puede administrarse carbamazepina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Tegretal™ o Tegretol™. Puede administrarse oxcarbazepina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Trileptal™. La oxcarbazepina se conoce bien de la bibliografía [véase por ejemplo Schuetz H. *et al.*, Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La preparación del compuesto de fórmula II en la que R₁’ es alquil C₁-C₃ carbonilo y sus sales farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en el documento US 5.753.646. Puede prepararse 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina tal como se da a conocer en el documento US 3.637.661. Puede administrarse 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina, por ejemplo, en la forma tal como se describe en el documento US 6.316.417. Puede administrarse fenitoína, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Epanutin™. Puede administrarse etosuximida, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Suxinutin™. Puede administrarse mesuximida, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Petinutin™. Puede administrarse sal sódica de ácido valproico, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Leptilan™. Puede administrarse clorhidrato de tiagabina monohidratado, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Gabitril™. Puede administrarse vigabatrina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Sabril™. Puede administrarse levetiracetam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Keppra™. Puede administrarse lamotrigina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Lamictal™. Puede administrarse gabapentina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Neurontin™. Puede administrarse sultiam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Ospolot™. Puede administrarse felbamato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Taloxa™. Puede administrarse topiramato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Topamax™. Pueden administrarse los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en el documento EP 114 347, por ejemplo, en la forma tal como se describe en el documento US 6.455.556. Pueden administrarse las 2-aril-8-oxodihidropurinas dadas a conocer en el documento WO99/28320, por ejemplo, en la forma tal como se describe en el documento WO99/28320. Puede administrarse haloperidol, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Haloperidol STADA™. Puede administrarse flufenazina, por ejemplo, en forma de su diclorhidrato en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Prolixin™. Puede administrarse tiotixeno, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Navane™. Puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en el documento US 3.310.553. Puede administrarse flupentixol por ejemplo en forma de su diclorhidrato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Emergil™ o en forma de su decanoato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Depixel™. Puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en el documento BP 925,538. Puede administrarse Clozaril, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Leponex™. Puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en el documento US 3.539.573. Puede administrarse risperidona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Risperdal™. Puede administrarse olanzapina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Zyprexa™. Puede administrarse quetiapina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Seroquel™. Puede administrarse ziprasidona, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Geodon™. Puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en el documento GB 281.309. Puede administrarse aripiprazol, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Abilify™. Puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en el documento US 5.006.528. Puede administrarse topiramato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Topamax™. Los compuestos de fórmula I así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos se conocen por ejemplo por el documento WO 98/17672.

El término “una preparación combinada”, tal como se usa en el presente documento define especialmente un “kit de partes” en el sentido de que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que van a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que van a tratarse o a las necesidades del paciente individual, necesidades diferentes que pueden deberse a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto del primer y del segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticamente combinado en una dosificación no eficaz de uno o de ambos del primer y del segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte entre el primer y el segundo principio activo.

Se entenderá que en la explicación de los métodos, las referencias a los principios activos también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. También puede usarse el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de hidrato o incluir otros disolventes usados para cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (a) fármacos antiepilépticos seleccionados de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos y otros fármacos antiepilépticos, (b) antipsicóticos convencionales y (c) antipsicóticos atípicos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos está presente un grupo formador de sal, se denominará a continuación en el presente documento combinación de la invención de la cláusula 6.

De manera sorprendente, la administración de una combinación de la invención de la cláusula 6 da como resultado un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia que aplica sólo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención de la cláusula 6. El potencial antipsicótico de una combinación de la invención de la cláusula 6 puede evidenciarse, por ejemplo, en estudios preclínicos conocidos tales como, por ejemplo los métodos descritos en el presente documento.

El potencial antipsicótico de la combinación de la invención de la cláusula 6 se indica en pruebas convencionales, por ejemplo en la prueba de hiperlocomoción inducida por anfetaminas. El bloqueo de la hiperlocomoción inducida por anfetaminas se conoce bien como paradigma de selección para determinar la actividad anti-esquizofrénica.

Se usan ratas macho. En principio, se forman 4 grupos de tratamiento:

1) Antagonista del receptor de AMPA seguido por disolvente 2 y disolvente 3 para estudiar los efectos del antagonista del receptor de AMPA sobre la actividad locomotriz.

2) Disolvente 1, componente de combinación y disolvente 3 para estudiar los efectos del componente de combinación sobre la actividad locomotriz.

3) Disolvente 1, disolvente 2, seguido por anfetamina para estudiar la inducción de actividad hiperlocomotriz.

4) Antagonista del receptor de AMPA seguido por disolvente 2 y anfetamina.

5) Disolvente 1 seguido por componente de combinación y anfetamina.

6) La combinación de la invención de la cláusula 6 (dosis de cada principio activo en dosis próximas a la umbral) seguido por disolvente 3.

7) La combinación de la invención de la cláusula 6 (dosis de cada principio activo en dosis próximas a la umbral) seguido por anfetamina.

8) Disolvente 1 - disolvente 2 - disolvente 3.

Se asignan aleatoriamente las ratas a estos grupos de pretratamiento (n=10 / grupo de dosis). Se administran fármacos por vía subcutánea (s.c.), 15 min. antes de SDZ 220-581. Inmediatamente después de que los animales recibieron Anfetamina, se colocan en el monitor de actividad durante un periodo de 60 min. Se analiza la actividad locomotriz durante los 30 minutos iniciales.

Se usan dosis umbral de cada principio activo de los componentes de combinación. Se dosifica la Anfetamina a 1 mg/kg s.c. Se registra la locomoción con un sistema de videorastreo. Los animales están en un ciclo día-noche de 12/12 h normal, con luz encendida a las 06:00 H. Se realizan los experimentos en una habitación escasamente iluminada entre las 07:00 H y las 15:00 H. Se colocan los animales en un espacio redondo (diámetro 42 cm, altura 32 cm) hecho de plástico de poli(cloruro de vinilo) gris. La cámara se coloca de manera que pueden grabarse simultáneamente cuatro animales (uno por espacio).

Se realiza la comparación entre los grupos con la prueba de la t de Student, corregida para múltiples pruebas usando el procedimiento de Bonferroni.

Además, puede demostrarse la actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 6, por ejemplo, en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con esquizofrenia. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de las combinaciones de la invención de la cláusula 6. Los efectos beneficiosos sobre la esquizofrenia pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto en la técnica. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención de la cláusula 6.

Las combinaciones de la invención de la cláusula 6 proporcionan, en particular, beneficios en el tratamiento de síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas en el estado de ánimo y/o síntomas cognitivos de la esquizofrenia y/o la psicosis. Además, algunas de las combinaciones de la invención de la cláusula 6 muestran efectos beneficiosos en el control del comportamiento impulsivo y/o violento de los pacientes esquizofrénicos.

Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 6, por ejemplo, que a menudo las dosificaciones no sólo necesitan ser más pequeñas sino que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse. Las combinaciones de la invención de la cláusula 6 pueden usarse, en particular, para el tratamiento de la esquizofrenia que es resistente a monoterapia.

Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la esquizofrenia, comprende al menos un antagonista de AMPA, al menos un compuesto seleccionado del grupo especificado anteriormente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y el segundo principio activo pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una combinación fijada.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse de una manera en sí conocida y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas farmacéuticas de la presente invención es por vía oral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%, preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60%, de los principios activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios y además ampollas. Si no se indica lo contrario, éstas se preparan de una manera en sí conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario del principio o principios activos contenidos en una dosis individual de cada forma farmacéutica constituya por sí mismo una cantidad eficaz puesto que puede alcanzarse la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios

5 farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención de la cláusula 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

10 Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene esquizofrenia que comprende administrar al animal una combinación de la invención de la cláusula 6 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la esquizofrenia y en la que también pueden estar presentes los compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como principios activos la combinación de la invención de la cláusula 6, junto con instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en el tratamiento de la esquizofrenia.

15 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 6 puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y pueden administrarse los componentes por separado o como combinación fijada. Por ejemplo, el método de tratamiento de la esquizofrenia según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención de la cláusula 6 pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se convierte *in vivo* en el principio activo. Por tanto, ha de entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia.

En una realización preferida de la invención, la combinación de la invención de la cláusula 6 se usa para el tratamiento de la esquizofrenia que es resistente a monoterapia.

30 La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención de la cláusula 6 puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, del modo de administración, de la gravedad del estado que esté tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación para la combinación de la invención de la cláusula 6 se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, médico práctico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. Una precisión óptima a la hora de conseguir una concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos para los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

40 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 6 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

45 En particular, puede administrarse fenobarbital a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, dividido en dos unidades separadas.

50 Puede administrarse primidona a un paciente adulto y a niños de al menos 9 años de edad en una dosificación diaria total de 0,75 a 1,5 g. Puede administrarse clonazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3 mg, dividido en tres o cuatro unidades separadas. Puede administrarse diazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 mg. Puede administrarse lorazepam a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente

0,044 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse carbamazepina a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 600 y aproximadamente 2000 mg y a un paciente pediátrico de más de 6 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y aproximadamente 600 mg. Puede administrarse oxcarbazepina a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 600 y aproximadamente 2400 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 46 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse fenitoína a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 mg. Puede administrarse etosuximida a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse sal sódica de ácido valproico a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse clorhidrato de tiagabina monohidratado a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 70 mg. Puede administrarse vigabatrina a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 g. Puede administrarse levetiracetam a un paciente mayor de 16 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 3000 mg. Puede administrarse lamotrigina a un paciente mayor de 12 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 mg. Puede administrarse gabapentina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 900 y aproximadamente 2400 mg. Puede administrarse sultiam a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Puede administrarse felbamato a un paciente mayor de 14 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2400 y aproximadamente 3600 mg. Puede administrarse topiramato a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg. Puede administrarse Clozaril a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 300 y aproximadamente 900 mg. Puede administrarse haloperidol a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 30 mg. Puede administrarse olanzapina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 20 mg. Puede administrarse quetiapina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 600 mg. Puede administrarse risperidona a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 mg. Puede administrarse ácido {[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil}-fosfónico a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 60 y aproximadamente 400 mg. Puede administrarse talampanel a un paciente en una dosificación diaria total de entre 25 y aproximadamente 75 mg.

Combinaciones para acúfenos [cláusula 7]

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular acúfenos.

Acúfenos es el término médico para un estruendo, murmullo, chasquido, silbido, siseo o zumbido de tono agudo en los oídos o dentro de la cabeza. Los acúfenos pueden ser constantes o producirse de manera intermitente en uno o ambos oídos. Aunque hay muchas teorías acerca de cómo se producen los acúfenos, no existe consenso científico sobre su origen. Algunas causas de acúfenos resultan de un golpe en la cabeza, dosis grandes de aspirina, anemia, exposición a ruido, estrés, cera impactada, hipertensión y determinados tipos de medicaciones y tumores.

De manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ansiolíticos, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos es superior al efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones dadas a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar acúfenos que son resistentes a una monoterapia que emplea uno de los componentes de combinación solo.

Por tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ansiolíticos, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

El término "ansiolítico" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, alprazolam.

El término "antidepresivos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, nortriptilina (N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)propilamina).

El término "anticonvulsivos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, oxcarbazepina.

El término “anestésicos” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, lidocaína.

El término “vasodilatadores” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, pentoxifilina.

El término “sales de zinc” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, sulfato de zinc.

5 Puede administrarse topiramato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Topamax™. Los compuestos de fórmula I así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos se conocen, por ejemplo, por el documento WO 98/17672. Puede administrarse alprazolam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Xanax™. Puede administrarse nortriptilina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Nortrilen™. Puede administrarse oxcarbazepina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Trileptal™. Puede administrarse lidocaína en forma de su clorhidrato, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa como solución para inyección, por ejemplo con la marca comercial Heweneural™. Puede administrarse sulfato de zinc, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Zink-Sandoz™. Puede administrarse pentoxifilina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Trental™.

15 La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitado para fabricar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

25 El término “una preparación combinada”, tal como se usa en el presente documento define especialmente un “kit de partes” en el sentido de que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que van a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que van a tratarse o a las necesidades del paciente individual, necesidades diferentes que pueden deberse a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciación mutua del efecto del primer y del segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticamente combinado en una dosificación no eficaz de uno o de ambos del primer y del segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte entre el primer y el segundo principio activo.

40 Se entenderá que en la explicación de los métodos, las referencias a los principios activos también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. También puede usarse el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de hidrato o incluir otros disolventes usados para cristalización.

45 Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ansiolíticos, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos está presente un grupo formador de sal, se denominará a continuación en el presente documento combinación de la invención de la cláusula 7.

50 De manera sorprendente, la administración de una combinación de la invención de la cláusula 7 da como resultado un efecto terapéutico beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia que aplica sólo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención de la cláusula 7.

La actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 7 puede evidenciarse, por ejemplo, en estudios preclínicos conocidos tales como, por ejemplo, los métodos descritos en el presente documento.

La actividad en acúfenos de la combinación de la invención de la cláusula 7 puede mostrarse en pruebas convencionales, por ejemplo en el modelo de acúfenos inducidos por salicilato.

Se ha demostrado [C.A. Bauer *et al.*, Hearing Research 147 (2000) 175-182] que la exposición crónica a salicilato provoca una regulación por incremento de la expresión de ácido glutámico descarboxilasa (GAD) en el tubérculo cuadrigémino inferior (IC) de rata, asociada con el desarrollo de acúfenos. Además, registros electrofisiológicos de neuronas auditivas usando técnicas de registro de fijación de voltaje [D. Peruzzi *et al.* Neuroscience 101 (2000) 403-416, X. Lin *et al.*, Journal of Neurophysiology 79 (1998) 2503-2512] y registros de neuronas individuales [J.J. Eggermont y M. Kenmochi, Hearing Research 117 (1998) 149-160] mostraron que la capacidad de excitación de las neuronas cambia tras el tratamiento con salicilato y quinina.

La administración de salicilato o quinina provocó un aumento en la tasa de disparo de neuronas auditivas medida mediante técnicas de registro electrofisiológico extracelulares. Usando técnicas de registro electrofisiológico *in vitro*, la superfusión con salicilato aumenta la capacidad de excitación de las neuronas registradas. Al administrar las combinaciones de la invención de la cláusula 7 a concentraciones de aproximadamente 1 nM a 100 µM, se invirtieron los efectos del salicilato.

Además, la actividad farmacológica de una combinación de la invención de la cláusula 7 puede demostrarse, por ejemplo, en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con acúfenos. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de las combinaciones de la invención de la cláusula 7. Los efectos beneficiosos sobre los acúfenos pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto en la técnica. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención de la cláusula 7.

Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 7, por ejemplo, que a menudo las dosificaciones no sólo necesitan ser más pequeñas sino que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse. Las combinaciones de la invención de la cláusula 7 pueden usarse, en particular, para el tratamiento de los acúfenos que son resistentes a monoterapia.

Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra los acúfenos, que comprende al menos un antagonista de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ansiolíticos, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y el segundo principio activo pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una combinación fijada.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse de una manera en sí conocida y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral o aplicación local al oído que presente los acúfenos. La vía de administración preferida de las formas farmacéuticas de la presente invención es por vía oral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%, preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60%, de los principios activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios y además ampollas. Si no se indica lo contrario, éstas se preparan de una manera en sí conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario del principio o principios activos contenidos en una dosis individual de cada forma farmacéutica constituya por sí mismo una cantidad eficaz puesto que puede alcanzarse la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y

comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Las formas farmacéuticas unitarias pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 500 mg de los principios activos.

5 Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención de la cláusula 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los acúfenos.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene acúfenos que comprende administrar al animal una combinación de la invención de la cláusula 7 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra los acúfenos y en la que también pueden estar presentes los compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como principios activos la combinación de la invención de la cláusula 7, junto con instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en el tratamiento de los acúfenos.

15 En particular, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 7 simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y pueden administrarse los componentes por separado o como combinación fijada. Por ejemplo, el método de tratamiento de los acúfenos según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención de la cláusula 7 pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se convierte *in vivo* en el principio activo. Por tanto, ha de entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia.

En una realización preferida de la invención, la combinación de la invención de la cláusula 7 se usa para el tratamiento de los acúfenos que son resistentes a monoterapia.

30 La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención de la cláusula 7 puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, del modo de administración, de la gravedad del estado que esté tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación para la combinación de la invención de la cláusula 7 se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, médico práctico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. Una precisión óptima a la hora de conseguir una concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos para los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

40 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 7 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

45 En particular, puede administrarse topiramato a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 mg. Puede administrarse ácido {[7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolaxin-5-ilmetil]-amino}-metil}-fosfónico a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg.

Combinaciones que comprenden nootrópicos adecuadas para el tratamiento de la demencia [cláusula 8]

50 La presente invención también se refiere a combinaciones que comprenden nootrópicos adecuados para el tratamiento de la demencia.

De manera sorprendente, la demencia puede tratarse mediante la administración de un antagonista del receptor de AMPA en combinación con nootrópicos. Por tanto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento

y/o prevención de la demencia que comprende la etapa de administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano, con necesidad del mismo, una cantidad eficaz de antagonista del receptor de AMPA en combinación con nootrópicos.

5 El término “demencia” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, demencia por Alzheimer con o sin síntomas psicóticos. En particular, los métodos y materiales descritos en el presente documento son adecuados para el tratamiento de alteraciones del comportamiento observadas con tales tipos de demencia.

10 El término “nootrópicos” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, extractos de plantas nootrópicas, antagonistas de calcio, inhibidores de colinesterasa, dihidroergotoxina, nicergolina, piracetam, derivados de purina, piritinol, vincamina y vinpocetina. En una realización preferida de la invención, el componente de combinación es un inhibidor de colinesterasa.

15 El término “extractos de plantas nootrópicas” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, extractos de hojas de Ginkgo. El término “antagonistas de calcio” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, cinnarizina y nimodipina. El término “inhibidores de colinesterasa” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, clorhidrato de donepezilo, rivastigmina y bromhidrato de galantamina. El término “derivados de purina” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, pentifilina.

20 Pueden administrarse extractos de hojas de Ginkgo, por ejemplo, en la forma en la que se comercializan, por ejemplo con la marca comercial Ginkodilat™ según la información proporcionada por el prospecto. Puede administrarse cinnarizina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Cinnarizin forte-ratiopharm™. Puede administrarse nimodipina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Nimotop™. Puede administrarse clorhidrato de donepezilo, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Aricept™. Puede prepararse rivastigmina tal como se da a conocer en el documento US 5.602.176. Puede administrarse, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Exelon™. Puede administrarse bromhidrato de galantamina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Reminyl™. Puede administrarse dihidroergotoxina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Hydergin™. Puede administrarse nicergolina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Sermion™. Puede administrarse piracetam, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Cerebroforte™. Puede administrarse pentifilina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Cosaldon™. Puede administrarse piritinol, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Encephabol™. Puede administrarse vinpocetina, por ejemplo, en la forma en la que se comercializa, por ejemplo con la marca comercial Cavinton™.

35 La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales mencionados en el presente documento puede tomarse de la edición actual del compendio convencional “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, igualmente capacitado para fabricar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

40 Por tanto, en un aspecto la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un nootrópico, en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

45 El término “una preparación combinada”, tal como se usa en el presente documento define especialmente un “kit de partes” en el sentido de que el primer y el segundo principio activo tal como se definió anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijadas con cantidades diferenciadas de los componentes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o escalonadas cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los principios activos. La razón de las cantidades totales del principio activo 1 con respecto al principio activo 2 que van a administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que va a tratarse o a las necesidades del paciente individual, necesidades diferentes que pueden deberse a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes.

50 Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto del primer y del segundo principio activo, en particular una sinergia, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no eficaz de uno o de ambos del primer y del segundo principio activo, y especialmente una sinergia fuerte entre el primer y el segundo

principio activo.

Se entenderá que en la explicación de los métodos, las referencias a los principios activos también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. También puede usarse el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de hidrato o incluir otros disolventes usados para cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un nootrópico en la que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos está presente un grupo formador de sal, se denominará a continuación en el presente documento combinación de la invención de la cláusula 8.

La actividad farmacológica de un antagonista del receptor de AMPA o una combinación de la invención de la cláusula 8 también puede demostrarse, por ejemplo, en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de las combinaciones de la invención de la cláusula 8. Los efectos beneficiosos sobre la enfermedad de Alzheimer pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para un experto en la técnica. Los estudios son adecuados, en particular, para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención de la cláusula 8.

Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 8, por ejemplo, que a menudo las dosificaciones no sólo necesitan ser más pequeñas sino que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto es según los deseos y requisitos de los pacientes que van a tratarse. Las combinaciones de la invención de la cláusula 8 pueden usarse, en particular, para el tratamiento de la demencia que es resistente a monoterapia.

Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la demencia, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA, al menos un nootrópico y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y el segundo principio activo pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una combinación fijada.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden prepararse de una manera en sí conocida y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas farmacéuticas de la presente invención es por vía oral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%, preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60%, de los principios activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios y además ampollas. Si no se indica lo contrario, éstas se preparan de una manera en sí conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario del principio o principios activos contenidos en una dosis individual de cada forma farmacéutica constituya por sí mismo una cantidad eficaz puesto que puede alcanzarse la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención de la cláusula 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la demencia.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene demencia que comprende administrar al animal una combinación de la invención de la cláusula 8 en una cantidad que es terapéuticamente eficaz de manera conjunta contra la demencia y en la que también pueden estar presentes los compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como principios activos la combinación de la invención de la cláusula 8, junto con instrucciones para el uso simultáneo, por separado o secuencial de la misma en el tratamiento de la demencia.

En una realización preferida de la invención, la combinación de la invención de la cláusula 8 se usa para el tratamiento de la demencia que es resistente a monoterapia.

- 10 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los principios activos de la combinación de la invención de la cláusula 8 puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y pueden administrarse los componentes por separado o como combinación fijada. Por ejemplo, el método de tratamiento de la demencia según la invención puede comprender (i) la administración del primer principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo principio activo en forma libre o de la sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en el presente documento. Los principios activos individuales de la combinación de la invención de la cláusula 8 pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un principio activo que se convierte *in vivo* en el principio activo. Por tanto, ha de entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia.

- 15 La dosificación eficaz de cada uno de los principios activos empleados en la combinación de la invención de la cláusula 8 puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, del modo de administración, de la gravedad del estado que esté tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación para la combinación de la invención de la cláusula 8 se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, médico práctico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. Una precisión óptima a la hora de conseguir una concentración de los principios activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos para los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

- 20 Cuando los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención de la cláusula 8 se aplican en forma de fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar según la información proporcionada en el prospecto del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en el presente documento, si no se menciona lo contrario en el presente documento.

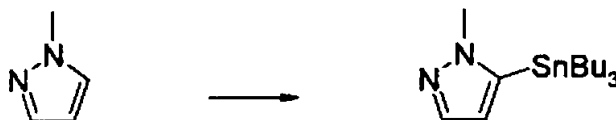
- 25 En particular, puede administrarse cinnarizina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 75 y aproximadamente 150 mg. Puede administrarse nimodipina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 60 y aproximadamente 120 mg. Puede administrarse clorhidrato de donepezilo a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 mg y 10 mg. Puede administrarse rivastigmina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 mg. Puede administrarse galantamina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 12 y 24 mg, por ejemplo 12 mg dos veces al día.

- 30 Puede administrarse dihidroergotoxina en forma de su metanosulfonato a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 mg y 10 mg, por ejemplo aproximadamente 8 mg. Puede administrarse nicergolina en forma de su tartrato mediante inyección intramuscular a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 mg y 8 mg. Puede administrarse piracetam a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1200 y 5000 mg, por ejemplo 4800 mg/día. Puede administrarse pentifilina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y 800 mg. Puede administrarse piritinol en forma de su clorhidrato a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 600 mg. Puede administrarse vinpocetina a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 10 y 15 mg.

Los ejemplos siguientes ilustran, sin limitación, la invención tal como se describe a lo largo de toda esta memoria descriptiva.

- 35 Se usan las siguientes abreviaturas:

- CNQX 7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonitrilo
- d día
- DAST trifluoruro de (dietilamino)azufre
- DCM diclorometano
- 5 DME 1,2-dimetoxietano
- DMSO dimetilsulfóxido
- equiv equivalente
- EM-ESI espectro de masas de ionización por electrospray
- EtOAc acetato de etilo
- 10 EtOH etanol
- HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
- H hora
- HPLC Cromatografía de líquidos de alta resolución
- IR Espectroscopía infrarroja
- 15 MeOH metanol
- min. minuto
- p.f. punto de fusión
- MPLC Cromatografía de líquidos de media presión
- m/z razón de masa con respecto a carga
- 20 RP fase inversa
- tr tiempo de retención
- t.a. temperatura ambiente
- SPL Nivel de presión sonora
- TFA ácido trifluoroacético
- 25 El 1-metil-5-tributilestanil-1H-pirazol requerido para la reacción de acoplamiento descrita a continuación se preparó según el siguiente procedimiento:

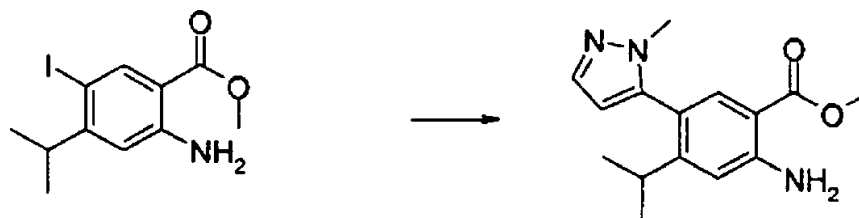


- 30 A una disolución de diisopropilamina (4,2 ml, 1,2 equiv) en THF (70 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (18,6 ml, 1,6 M en hexanos, 1,2 equiv). Se agitó la mezcla durante 15 min. antes de la adición de una disolución de metilpirazol (2 ml, 24,36 mmol) en THF. Tras 30 min., se añadió Bu_3SnCl (7,9 ml, 1,2 equiv) y entonces se dejó que la mezcla alcanzara la t.a. durante 30 min. y se agitó durante la noche a esta temperatura. Se vertió la mezcla en agua (250 ml) y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaHCO_3 saturado y

se secaron (Na_2SO_4). La concentración a vacío y el secado dieron un aceite amarillo (9,1 g) que se usó sin purificación adicional. (Yagi y coll. *Heterocycles* 1997, 45(8), 1643-1646.)

Ejemplo 1: N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida

Éster metílico del ácido 2-amino-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico



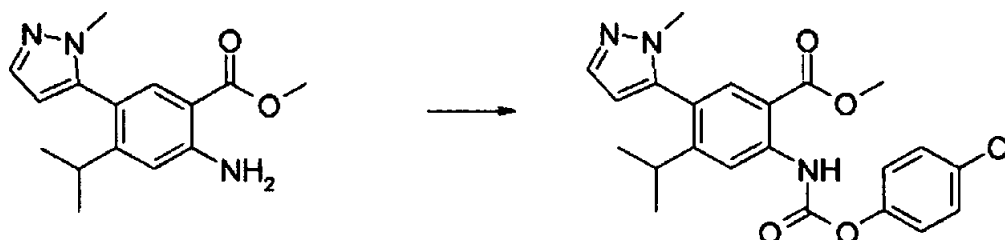
5

El éster metílico del ácido 2-amino-5-yodo-4-isopropil-benzoico requerido para la reacción de acoplamiento descrita a continuación se preparó según los procedimientos descritos en el documento WO 2004/033435 A1.

El 1-metil-5-tributilestananil-1H-pirazol requerido para la reacción de acoplamiento se preparó según el procedimiento descrito anteriormente.

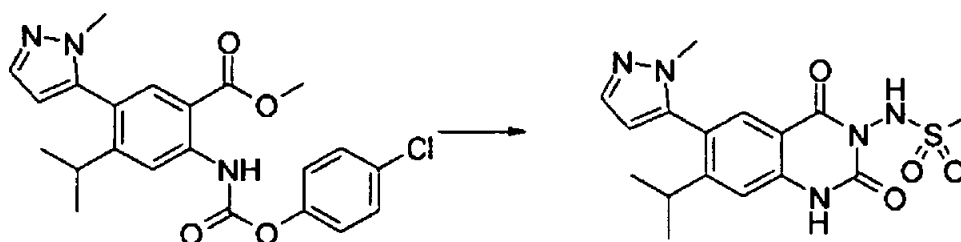
- 10 Se pesaron éster metílico del ácido 2-amino-5-yodo-4-isopropil-benzoico (300 mg, 0,94 mmol) y 1-metil-5-tributilestananil-1H-pirazol (523 mg, 1,5 equiv) en aire y se añadieron a un matraz secado a la llama. Se añadió [bistrifenilfosfina]dicloropaladio (67,3 mg, 0,1 equiv) y se cerró el matraz mediante un septo. Se añadió dioxano (1 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h (control mediante CCF) a 100°C. Se disolvió la mezcla con EtOAc, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos con respecto a EtOAc / hexanos (4:6)) para dar éster metílico del ácido 2-amino-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (169 mg, 66%) como un sólido amarillo. (EM-ESI: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tr 5,20 min.).
- 15

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenoxicarbonilamino)-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico



- 20 Se añadió cloroformiato de 4-clorofenilo (88 μl , 1,1 equiv) a una disolución de éster metílico del ácido 2-amino-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (156 mg, 0,57 mmol) en dioxano (1,5 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h (control mediante CCF) a 80°C. Se evaporó la mezcla hasta la sequedad. Se usó el sólido amarillo obtenido en la siguiente etapa sin purificación adicional. (tr 6,77 min.)

N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida



- 25 Se añadieron $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$ (79,5 mg, 1,1 equiv) e $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (225 μl , 2 equiv) a una disolución de éster metílico del ácido 2-(4-clorofenoxicarbonilamino)-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (281 mg, 0,65 mmol) en dioxano (8 ml). Se agitó la mezcla durante 16 h (control mediante CCF) a 80°C. Se evaporó la mezcla hasta la sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH / DCM (1:9)) para proporcionar N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida como un sólido blanco (120 mg, 48%) (EM-ESI: m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]$ tr 4,20 min.).
- 30

Ensayos biológicos

Unión al receptor de AMPA

Esto puede demostrarse mediante pruebas convencionales, por ejemplo la prueba de unión a [³H]-CNQX (Honoré *et al.* Biochem. Pharmacol. 1989, 38: 3207-3212). Esta prueba se realiza de la siguiente forma:

- 5 Membranas cerebrales: se decapita a los animales, se extrae el cerebro y se homogeneiza en 10 volúmenes de sacarosa al 10% helada con un homogenizador de vidrio/teflón en la posición 5 durante 30 s. Se centrifugan las membranas a 1000 x g durante 10 min., y se centrifuga el sobrenadante a 20.000 x g durante 15 min. Se resuspende el sedimento resultante en 10 volúmenes de agua fría con un homogeneizador tisular (Brinkman Polytron) en la posición 5 durante 15 s y se centrifuga la suspensión a 8000 x g durante 10 min. Se centrifuga el sobrenadante incluyendo la capa leucocítica a 40.000 x g durante 20 min., se resuspende el sedimento en 5 volúmenes de agua y se congela la suspensión (20-30 min. en hielo seco/MeOH) y se descongela (baño de agua a 37°C) dos veces. Se centrifuga la suspensión a 40.000 x g durante 20 min., se resuspende el sedimento en HEPES 50 mM/KOH, pH 7,5, y se centrifuga a 40.000 x g durante 10 min. Se resuspende el sedimento final con un homogeneizador de vidrio/teflón en 5 volúmenes de tampón HEPES/KOH; se congelan alícuotas de 2 ml y se almacenan en nitrógeno líquido.

Pretratamiento de las membranas: se descongelan las membranas a 35°C y se lavan una vez con HEPES 50 mM/KOH mediante centrifugación a 39.000 x g durante 10 min. Se resuspende el sedimento final con un homogeneizador de vidrio/teflón en el mismo tampón.

- 20 Ensayo de unión a radioligando: se realiza usando placas de microtitulación de 96 pocillos en un volumen de 0,3 ml de HEPES 50 mM/KOH, pH 7,2, 100 µg de proteína de membrana, [³H]-CNQX (NEN) 5 nM y el compuesto que va a someterse a prueba. Se realiza la incubación a 4°C durante 40 min. y se termina la reacción mediante centrifugación (Sigma 4K10) a 3700 x g durante 30 min. Se lava el sedimento una vez con tampón frío y luego se disuelve en 0,02 ml de solubilizador tisular Soluene durante 20 min. Se añaden doscientos µl de líquido de centelleo Microscint 20 (Packard) y se cuenta la radiactividad en un contador de centelleo Topcount de Packard a una eficiencia del 40 - 45%. Se define la unión no específica mediante CNQX 10 µM. Los ensayos se realizan por triplicado.

Prueba funcional para determinar la actividad del receptor de AMPA

- 30 Para la determinación del agonismo o antagonismo funcional en el receptor de AMPA, pueden realizarse experimentos en ovocitos de *Xenopus* tal como se ha descrito previamente en detalle (Urwiler *et al.*, Mol. Pharmacol. 2001, 60, 963-971). En resumen, se realizan dos registros de fijación de voltaje con electrodos con ovocitos de *Xenopus laevis* que expresan receptores de AMPA GluR3. Se linealizan plásmidos para GluR3-(flop) de rata (Hollmann *et al.*, Science 1991, 252, 851-853) y se transcriben en ARNc con extremos ocupados usando un kit de síntesis de ARN *in vitro* (Ambion, Texas) con polimerasa de T7. Se mantienen las disoluciones madre en EtOH al 70%. Antes de su uso, se precipita el ARNc y se resuspende en agua tratada con DEPC. Se inyecta a los ovocitos ARN que codifica para el receptor de AMPA GluR3-(flop) de rata. Para los registros, se colocan los ovocitos en una cámara de perfusión con flujo por gravedad continuo de solución de Ringer para rana. Para los registros con ovocitos que expresan receptores rGluR3-(flop), se usa solución de Ringer para rana que contiene Mg²⁺ (NaCl 81 mM; KCl 2,5 mM; CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, NaHCO₃ 2,5 mM, HEPES 5 mM, pH 7,4). Se lavan los compuestos de prueba con flujo por gravedad.

Modelo de convulsiones audiogénicas

- 40 Por ejemplo los compuestos de la invención tienen marcadas propiedades anticonvulsivas que se determinan *in vivo*, por ejemplo en ratones, con referencia a su marcada acción protectora con respecto a convulsiones desencadenadas por sonido, descarga eléctrica o metrazol. Se provocaron convulsiones inducidas por sonido en ratones DBA/2 (Collins RL en: Experimental models of epilepsy, eds Pupura, Penry Tower, Woodbury Walter; Raven Press, Nueva York, 1972). Para las pruebas se colocan animales de 20 días de edad en una cámara con sonido atenuado. Tras un periodo de habituación de 60 s, se estimula a los animales usando ruido limitado en banda (14-20 kHz, 118 dB SPL) que dura un máximo de 60 s. Los ratones DBA/2 responden con una secuencia de correr de manera descontrolada, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas y parada respiratoria al estímulo acústico. Para el análisis de los datos, se mide la aparición así como la duración de las diferentes fases de comportamiento. Se calculan los valores de DE50 para las diferentes fases de comportamiento. Los valores de DE50 tras aplicaciones sistémicas de fármaco (intraperitoneal, subcutánea, oral) oscilan entre 0,5 mg/kg y 100 mg/kg.

Además, los compuestos de la invención muestran efectos pronunciados en el modelo de ratón sometido a descarga eléctrica bien establecido o el modelo de ratón para convulsiones inducidas por metrazol según Schmutz *et al.*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1990, 342, 61-66. Los valores de DE50 oscilan entre 1 mg/kg y 200 mg/kg.

La actividad anti-esquizofrénica de los compuestos de la invención puede demostrarse, por ejemplo en la prueba de hiperlocomoción inducida por anfetaminas. El bloqueo de la hiperlocomoción inducida por anfetaminas se conoce bien como paradigma de selección para determinar la actividad anti-esquizofrénica.

REIVINDICACIONES

1. N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 2. N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida según la reivindicación 1 en forma libre.
3. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 2, para su uso como producto farmacéutico.
4. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en el tratamiento de epilepsia o esquizofrenia.
5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.
- 10 6. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia o esquizofrenia.
7. Combinación que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2 y un fármaco antiepiléptico.
8. Combinación que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2 y un fármaco neuroléptico seleccionado de clozapina, olanzapina, risperidona y haloperidol.