



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 682**

51 Int. Cl.:

A61K 31/635 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05024864 .0**

96 Fecha de presentación : **31.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1627639**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

54 Título: **Utilización de inhibidores de la COX-2 para el tratamiento de los trastornos afectivos.**

30 Prioridad: **19.06.2001 DE 101 29 320**
14.03.2002 US 364904 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.04.2010

73 Titular/es: **Norbert Müller**
Magnolienweg 8
81377 München, DE

72 Inventor/es: **Müller, Norbert**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 336 682 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

Utilización de inhibidores de la COX-2 para el tratamiento de los trastornos afectivos.

La presente memoria es una solicitud divisionaria de la patente EP 1 397 145 (nº de solicitud 02 738138.3).

La presente invención se refiere a la utilización de un inhibidor de COX-2 (ciclooxigenasa-2) según las reivindicaciones para el tratamiento de la depresión, los episodios depresivos, los episodios depresivos recurrentes, los episodios maníacos y los trastornos afectivos bipolares.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un inhibidor de COX-2 según las reivindicaciones en combinación con un fármaco neuroléptico o un antidepresivo para el tratamiento de estos trastornos psiquiátricos.

Se ha descrito de forma controvertida durante el último siglo, una relación entre las disfunciones inmunológicas y los trastornos psicóticos, tales como la esquizofrenia o los trastornos afectivos.

En el caso de la esquizofrenia, por ejemplo, la patogénesis todavía es desconocida, pero muchos descubrimientos indican que la esquizofrenia es un síndrome basado en procedimientos patogénéticos diferentes.

Se ha descrito una patogénesis inflamatoria/inmunológica para un subgrupo de pacientes esquizofrénicos (Yolken RH, Torrey EF: Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. Clin Microbiol Rev 1995; 8:131-145; Körschenhausen D, Hampel H, Ackenheil M, Penning R, Müller N: Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes, Schizophr Res 1996; 19:103-109; Müller N, Ackenheil M: Psychoneuroimmunology and the cytokine-network in the CNS: implications for psychiatric disorders. Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat 1998; 22: 1-33). Los estudios demostraron que las citocinas activadoras como la interleucina-1 (IL-1) e IL-2 están incrementadas en el fluido cerebroespinal de pacientes esquizofrénicos comparados con la del control (Sirota P, Schild K, Elizur A, Djaldetti M, Fishman P: Increased Interleukin-1 and Interleukin-3 like activity in schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry 1995; 19: 85-83; Licinio J, Seibyl, JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH: Elevated levels of Interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenics. Am J Psychiatry 1993; 150: 1408-1410), y que los niveles elevados de IL-2 en el fluido cerebroespinal son un indicador de la probabilidad incrementada de una recaída esquizofrénica (McAllister CG, van Kamen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, Yao J, Peters JL: Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. Am J Psychiatry 1995; 152: 1291-1297).

Por otro lado, se ha observado en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos una respuesta inmune disminuida comparada con la de los controles, posiblemente debida a una alteración de la presentación de antígeno o del reconocimiento de antígeno (Schwarz MJ, Riedel M, Ackenheil M, Müller N: Decreased levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Biol Psychiatry 2000; 47: 29-33), por ejemplo, la reacción inmune incrementada en el sistema nervioso central no se puede regular adecuadamente mediante una reacción inmune en el sistema inmune periférico. Esto se observó mayoritariamente en pacientes esquizofrénicos agudos que presentan una aparición reciente del trastorno.

Otro grupo de pacientes esquizofrénicos, sin embargo, parece presentar una sobreactivación del sistema inmune periférico en el sentido de procedimientos autoinmunes (Radaport MH, Müller N: Immunological states associated with schizophrenia. En: Ader R, Felten DL, Cohen N (eds) Psychoneuroimmunology, Third Edition. Vol. 2, San Diego, Academic Press, 2001; págs. 373-382; Radaport MH, McAllister CG, Kim YS, Han JH, Pickar D, Nelson DM, Kirch DG, Paul SM: Increased soluble Interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1994; 35: 767-771). Se observaron en estudios diversos, concentraciones incrementadas de anticuerpos contra las proteínas de choque térmico 60 (Kilidireas K, Latov N, Strauss DH, Aviva DG, Hashim GA, Gorman JM, Sadiq SA: Antibodies to human 60 KD heat-shock protein in patients with schizophrenia. Lancet 1992; 340: 569-572), siendo el incremento acompañado de un incremento de receptores solubles IL-2 en el suero y concentraciones incrementadas de la molécula de adhesión soluble sICAM-1 (Radaport MH, Müller N: Immunological states associated with schizophrenia. En: Ader R, Felten DL, Cohen N (eds) Psychoneuroimmunology, Tercera edición. Vol. 2, San Diego, Academic Press, 2001; págs 373-382; Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Müller N: Antibodies to heat-shock proteins in schizophrenic patients -Implications for disease mechanism. Am J Psychiatry 1999; 156, 1103, 1104. La estrecha relación entre las concentraciones elevadas de sVCAM-1 y los síntomas negativos esquizofrénicos más pronunciados (Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Müller N: Levels of soluble adhesion molecules in schizophrenia: Relation to psychopathology. En: N. Müller (Hrg) Psychiatry, Psychoneuroimmunology, and Viruses. Springer Verlag Viena, 1999; NY, págs. 121-130) además de entre los niveles elevados de IgG en el fluido cerebroespinal y los síntomas negativos más pronunciados apoyan además esta observación (Müller N, Ackenheil M: Immunoglobulin and albumin contents of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: The relationship to negative symptomatology. Schizophrenia Res 1995; 14: 223-228).

Los trastornos afectivos, en particular las enfermedades depresivas, pueden poseer asimismo una génesis inflamatoria. Esto se manifiesta en el hecho de que las enfermedades inflamatorias generales están acompañadas de síndromes depresivos en gran medida, además del hecho de que en las enfermedades depresivas, los signos de inflamación ocurren más frecuentemente que en comparación con las personas saludables psicológicamente. Científicamente, esto se expresó en la hipótesis de depresión monocito/macrófago.

La existencia de tics además de autismo se ha descrito asimismo en muchos casos como una consecuencia de procedimientos inflamatorios.

La presente invención se basa en la idea que las sustancias con propiedades inmunomoduladoras se podrían utilizar para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia, los trastornos delusionales, los trastornos afectivos, el autismo o los trastornos de tic, que están por lo menos parcialmente basados en procedimientos patogénicos inmunológicos.

Por ejemplo, en el tratamiento de la esquizofrenia, ha aparecido un número de fármacos neurolépticos (así denominados neurolépticos clásicos y atípicos), entre los que los neurolépticos atípicos más recientes destacan por una eficacia comparativamente buena con un perfil de efecto secundario más favorable. A diferencia de los neurolépticos clásicos, que son eficaces principalmente en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, los neurolépticos atípicos mejoran tanto los síntomas positivos (alucinaciones, delusiones, y desorganización conceptual) como los síntomas negativos (apatía, retiro social, desánimo afectivo y pobreza de lenguaje) de la esquizofrenia. Además, presumiblemente debido a su perfil de unión al receptor alterado, los atípicos causan síntomas extrapiramidales mínimos y causan raramente discinesias orales tardías.

De cualquier manera, los neurolépticos en general actúan como una terapia orientada al síndrome y menos como una terapia causal.

Por lo tanto, existe una necesidad de medicamentos adicionales para el tratamiento de los trastornos afectivos.

La presente invención se dirige a la utilización de los inhibidores de COX-2 como son identificados en las reivindicaciones para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión, los episodios depresivos, los episodios depresivos recurrentes, los episodios maníacos y los trastornos afectivos bipolares.

En el contexto de la presente invención un tratamiento de una enfermedad o de un trastorno quiere significar cubrir la terapia actual además de la terapia de mantenimiento y la profilaxis contra la recurrencia.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de inhibidores de COX-2 como son identificados en las reivindicaciones en combinación con neurolépticos o antidepresivos para el tratamiento de los trastornos afectivos anteriores.

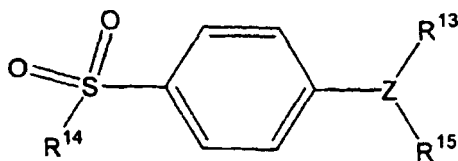
La presente invención se dirige asimismo a un kit de piezas que es adecuado para su utilización en el tratamiento de los trastornos identificados anteriormente, comprendiendo el kit una primera forma de dosificación que comprende un neuroléptico o antidepresivo y una segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de COX-2 según las reivindicaciones para la administración simultánea, separada o secuencial.

Los inhibidores de COX-2 de la presente invención pertenecen a la clase de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Se conoce desde hace algún tiempo que muchas NSAID modulan las síntesis de prostaglandina comunes por inhibición de las ciclooxigenasas que catalizan la transformación de ácido araquidónico -la primera etapa en la ruta de síntesis de prostaglandina. Sin embargo, la utilización de las dosis elevadas de muchos NSAID comunes puede producir efectos secundarios graves que limitan su potencial terapéutico. En un esfuerzo para reducir los efectos secundarios no deseados de NSAID comunes, se descubrió que dos ciclooxigenasas están implicadas en la transformación de ácido araquidónico como la primera etapa en la ruta de la síntesis de la prostaglandina. Estas enzimas se han denominado ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Needleman, P. *et al.*, *J. Rheumatol.*, 24, Suppl. 49: 6-8 (1997); Fu, J. Y., *et al.*, *J. Biol. Chem.* 265(28): 16737-40 (1990)). La COX-1 ha demostrado ser una enzima producida constitutivamente que está implicada en muchas de las funciones reguladoras no inflamatorias asociadas con las prostaglandinas. La COX-2, por otro lado, es una enzima inducible que posee una implicación significativa en los procedimientos inflamatorios. La inflamación causa la inducción de COX-2, llevando a la liberación de prostanoides, que sensibilizan los terminales del nociceptor periférico y producen hipersensibilidad dolorosa localizada (Samad, T. A. *et al.*, *Nature*, 410 (6827): 471-5 (2001)). Muchos de los NSAID comunes se sabe ahora que son inhibidores de tanto COX-1 como de COX-2. En consecuencia, cuando se administran en niveles suficientemente elevados, estos NSAID no afectan sólo a las consecuencias inflamatorias de la actividad de COX-2, sino también a las actividades beneficiosas de COX-1. Recientemente, se han descubierto compuestos que inhiben selectivamente COX-2 en una mayor medida que la actividad de COX-1. Estos inhibidores *nuevos* de COX-2 se cree que ofrecen ventajas que incluyen la capacidad de prevenir o reducir la inflamación mientras se evitan los efectos secundarios perjudiciales asociados con la inhibición de COX-1, tales como efectos secundarios gastrointestinales y renales, además de la inhibición de la agregación trombocitaria.

Se conoce la utilización de los inhibidores de COX-2 en la terapia de artritis e indicaciones relacionadas. La patente US nº 5.760.068 describe la utilización de inhibidores de COX-2 para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la osteoartritis. El documento WO 00/32189 describe la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen el inhibidor de COX-2 celecoxib y la utilización del celecoxib para el tratamiento de artritis reumatoide o como un analgésico.

El término inhibidor de COX-2 comprende compuestos que inhiben selectivamente la ciclooxigenasa-2 sobre la ciclooxigenasa-1, e incluye asimismo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según la presente invención el inhibidor de la ciclooxigenasa es seleccionado de entre la clase de inhibidores de COX-2 tricíclicos representados por la estructura general de la Fórmula:



en la que:

Z se selecciona de entre el grupo constituido por anillos heterocíclicos parcialmente insaturados o insaturados y anillos carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados;

R¹³ se selecciona de entre el grupo constituido por heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, en la que R¹³ se sustituye parcialmente en una posición de sustitución con uno o más radicales seleccionados de entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcocarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio;

R¹⁴ se selecciona de entre el grupo constituido por metilo o amino; y

R¹⁵ se selecciona de entre el grupo constituido por un radical seleccionado de entre H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterociclilo, alquilo, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcoxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcoxiaralcoxialquilo, alcocarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil-N-arilaminosulfonilo.

En una forma de realización preferida de la presente invención el inhibidor de COX-2 representado por la Fórmula anterior se selecciona de entre el grupo de compuestos, ilustrados en la Tabla 1, que incluye celecoxib (B-18), valdecoxib (B-19), deracoxib (B-20), rofecoxib (B-21), etoricoxib (MK-663, B-22), JTE-522 (B-23).

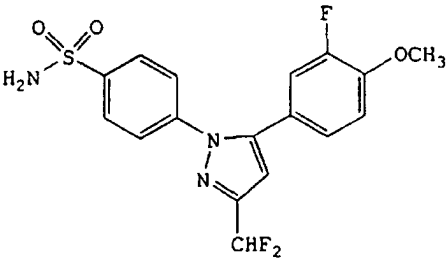
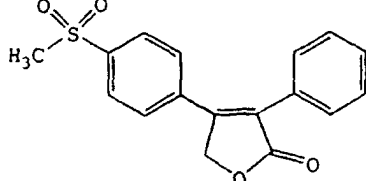
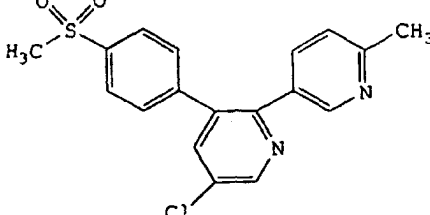
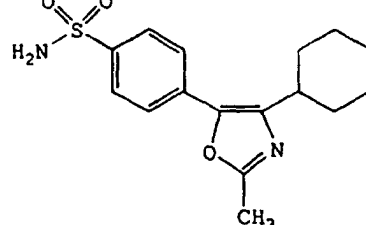
Se puede encontrar información adicional sobre los ejemplos seleccionados de los inhibidores de COX-2 descritos anteriormente como sigue: celecoxib (CAS RN 169590-42-5, C-2779, SC-58653 y en la patente US n° 5.466.823); deracoxib (CAS RN 169590-41-4); rofecoxib (CAS RN 162011-90-7); compuesto B-24 (patente US n° 5.840.924); compuesto B-26 (documento WO 00/25779); y etoricoxib (CAS RN 202409-33-4, MK-663, SC-86218 y en el documento WO 98/03484).

TABLA 1

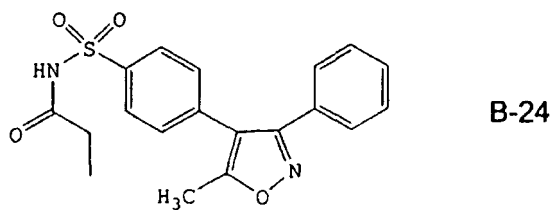
Ejemplos de inhibidores de COX-2 tricíclicos como formas de realización

Número de compuesto	Fórmula estructural
B-18	
B-19	

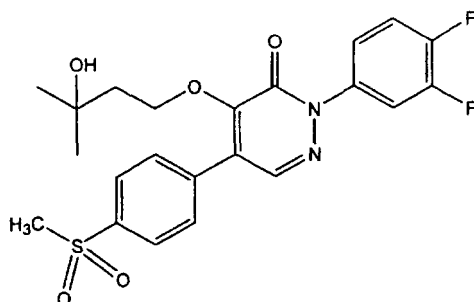
TABLA 1 (continuación)

Número de compuesto	Fórmula estructural
B-20	
B-21	
B-22	
B-23	

En una forma de realización más preferida de la presente invención, el inhibidor de COX-2 se selecciona de entre el grupo constituido por celecoxib, rofecoxib y etoricoxib. En una forma de realización preferida de la presente invención, el parecoxib (patente US nº 5.932.598), que posee la estructura que se muestra en B-24, que es un profármaco eficaz terapéuticamente del inhibidor de COX-2 tricíclico valdecoxib, B-19, (patente US nº 5.633.272), se puede utilizar ventajosamente como una fuente de inhibidor de la ciclooxygenasa. Una forma preferida de parecoxib es parecoxib de sodio.



En otra forma de realización preferida de la presente invención, el compuesto ABT-963 que posee la fórmula B-25 que se ha descrito anteriormente en la publicación internacional número WO 00/24719, es otro inhibidor de COX-2 tricíclico que se puede utilizar ventajosamente.



B-25

Los inhibidores de COX-2 preferidos para su utilización según la presente invención incluyen celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), deracoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib, ABT963, JTE-522, sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos. Los inhibidores de COX-2 más preferidos son celecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib y rofecoxib.

Según una forma de realización preferida, se utiliza celecoxib (Celebrex®) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término sal farmacéuticamente aceptable incluye las sales que se pueden preparar según procedimientos conocidos por los expertos en la materia a partir del compuesto correspondiente de la presente invención, por ejemplo, sales de iones metálicos convencionales y sales orgánicas.

Celecoxib se puede administrar a una dosis de 50 a 1.600 mg por día, preferentemente de 200 a 600 mg, más preferentemente 400 mg por día. La administración se puede llevar a cabo una vez o diversas veces al día, preferentemente dos veces. La cantidad de celecoxib se puede adaptar dependiendo de la edad, peso corporal y/o otras posibles enfermedades del paciente. Preferentemente, celecoxib se utiliza en forma de comprimidos (Celebrex®) para la administración oral.

Sin pretender establecer una teoría cierta como explicación para el efecto observado de los inhibidores de COX-2, se tienen en consideración los mecanismos de acción siguientes.

No existe duda de que la activación de COX-2 media los procedimientos inflamatorios y que COX-2 se expresa en el tejido del cerebro. El COX-2 se puede activar mediante citocinas como IL-2, IL-6 e IL-10, y la expresión de COX-2 activada por citocina media procedimientos inflamatorios adicionales. Se publicó que los receptores IL-2, los IL-2 solubles (Licino J, Seibyl, JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH: Elevated levels of Interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1408-1410) (McAllister CG, van Kemmen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, Yao J, Peters JL: Increases in CSF levels of Interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1291-1297) y los receptores IL-6 solubles como una parte funcional del sistema IL-6 (Müller N, Dobmeier P, Empel M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M: Soluble IL-6 Receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 294-299) e IL-10 (Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME: Relationship between immune and behavioral measures in schizophrenia. En: G. Wieselmann (ed.) *Current Update in Psychoimmunology*, Springer Verlag 1997; Viena, NY, págs. 51-55) se incrementan en el fluido cerebrospinal de los pacientes esquizofrénicos -el aumento de citocinas en el CNS puede estar acompañado de un incremento de la expresión de COX-2. La eficacia de los inhibidores de COX-2, tales como el celecoxib, en el tratamiento de la esquizofrenia, se podría basar en el descubrimiento que el celecoxib infrarregula la activación de COX-2 en el CNS inducida por citocina.

Además, la inhibición de COX-2 parece regular la expresión de las moléculas de adhesión (Schwarz MJ, Ackenheil M, Riedel M, Müller N: Blood-CSF-Barrier impairment as indicator for an immune process in schizophrenia. *Neurosci Letters* 1998; 253: 201-203). Desde que la regulación de la molécula de adhesión se ve afectada en la esquizofrenia, llevando a un desequilibrio y falta de comunicación entre el sistema CNS inmune y periférico, los efectos de los inhibidores de COX-2, tales como el celecoxib, en el tratamiento de la esquizofrenia, se pueden asimismo relacionar con las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, especialmente en referencia a los síntomas negativos (Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Müller N: Levels of soluble adhesion molecules in schizophrenia: Relation to psychopathology. En: N. Müller (Hrg) *Psychoneuroimmunology, and Viruses*. Springer Verlag Viena, 1999, NY, págs. 121-130; Müller N, Ackenheil M: Immunoglobulin and albumin contents of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: The relationship to negative symptomatology. *Schizophrenia Res* 1995; 14: 223-228).

Según una forma de realización adicional de la presente invención, se utiliza un inhibidor de COX-2 como se define anteriormente y en las reivindicaciones en combinación con un fármaco neuroléptico o un antidepresivo para

la preparación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos afectivos. Las combinaciones pueden incluir asimismo una mezcla de uno o más inhibidores de COX-2 con uno o más agentes neurolépticos o antidepresivos. En particular, la combinación de un inhibidor de COX-2 con un fármaco neuroléptico es útil para el tratamiento de la esquizofrenia, mientras que la combinación de un inhibidor de COX-2 con un antidepresivo puede aplicarse para el tratamiento de los trastornos depresivos.

Se pueden utilizar tanto los neurolépticos clásicos como los atípicos para su uso de adición según la presente invención, siendo preferidos los neurolépticos atípicos.

Los ejemplos de fármacos neurolépticos que resultan útiles en la presente invención comprenden: butirofenonas, tales como haloperidol, pimozida, y droperidol; fenotiazinas, tales como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, ferfenazina, flufenazina, tifulpromazina, proclorperazina, y acetofenazina; tioxantenos, tales como tiotixeno y clorprotixeno; tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; benzisoxazoles; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; benzisotiazolil-piperazinas; dibenzoxazepinas, tales como loxapina; dihidroindolonas, tales como molindona; aripripazol; y sus derivados que presentan actividad antipsicótica.

Los ejemplos de fármacos neurolépticos que resultan preferidos para la utilización en la presente invención están representados en la Tabla 2.

TABLA 2

Fármacos neurolépticos

Nombre común	Denominación comercial	Ruta de administración	Forma	Intervalo de dosificación y (Mediana)
Clozapina	CLOZARIL	oral	comprimidos	12,5-900 mg/día (300-900 mg/día)
Olanzapina	ZYPREXA	oral	comprimidos	5-25 mg/día (10-25 mg/día)
Ziprasidona	GEODON	oral	cápsulas	20-80 mg/dos veces día (80-160 mg/día)
Risperidona	RISPERDAL	oral	solución comprimidos	2-16 mg/día (4-12 mg/día)
Fumarato de quetiapina	SEROQUEL	oral	comprimidos	50-900 mg/día (300-900 mg/día)
Sertindol	SERLECT			(4-24 mg/día)
Amisulprida				
Haloperidol	HALDOL	oral	comprimidos	1-100 mg/día (1-15 mg/día)
Decanoato de haloperidol	HALDOL decanoato	parenteral	inyección	
lactato de haloperidol	HALDOL INTENSOL	oral	solución	
		parenteral	inyección	
		rectal	supositorios	
Clorpromazina	THORAZINE	oral	cápsulas solución comprimidos	30-800 mg/día (200-500 mg/día)
		parenteral	inyección	
Flufenazina	PROLIXIN			0,5-40 mg/día (1-5 mg/día)
Decanoato de flufenazina	PROLIXIN decanoato	parenteral	inyección	(aproximadamente una mitad de la dosificación que se muestra para la oral)
Enantato de flufenazina	PROLIXIN	parenteral	inyección	(igual que el anterior)

ES 2 336 682 T3

TABLA 2 (Continuación)

	Nombre común	Denominación comercial	Ruta de administración	Forma	Intervalo de dosificación y (Mediana)
5					
10	Clorhidrato de flufenazina	PROLIXIN	oral	elixir solución comprimidos	
			parenteral	inyección	
15	Tiotixeno	NAVANE	oral	cápsulas	6-60 mg/día (8-30 mg/día)
	Clorhidrato de tiotixeno	NAVANE	oral	solución	
			parenteral	inyección	
	Trifluoperazina	STELAZINE			(2-40 mg/día)
20	Perfenazina	TRILAFON	oral	comprimidos solución	12-64 mg/día (16-64 mg/día)
			parenteral	inyección	
25	Perfenazina e hidrocloreuro de amitriptilina	ETRAFON TRIAVIL	oral	comprimidos	
	Tioridazina	MELLARIL	oral	suspensión solución comprimidos	150-800 mg/día (100-300 mg/día)
30	Mesoridazina				(30-400 mg/día)
	Molindona	MOBAN			50-225 mg/día (15 -150 mg/día)
35	Clorhidrato de molindona	MOBAN	oral	solución	
	Loxapina	LOXITANE			20-250 mg/día (60-100 mg/día)
40	Clorhidrato de loxapina	LOXITANE	oral	solución	
			parenteral	inyección	
	Succinato de loxapina	LOXITANE	oral	cápsulas	
45	Pimozida				(1-10 mg/día)
	Flupentixol				
	Promazina	SPARINE			
	Triflupromazina	VESPRIN			
50	Clorprotixeno	TARACTAN			
	Droperidol	INAPSINE			
	Acetofenazina	TINDAL			
	Proclorperazina	COMPAZINE			
55	Metotrimeprazina	NOZINAN			
	Pipotiazina	PIPOTRIL			
	Ziprasidona				
	Hoperidona				
60	Zuclopentixol				

Ejemplos de denominaciones comerciales y suministradores de fármacos neurolépticos seleccionados son los siguientes: clozapina (disponible bajo la denominación comercial de CLORAZIL[®], de Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible bajo la denominación comercial de ZYPREXA[®], de Lilly); ziprasidona (disponible bajo la denominación comercial de GEODON[®], de Pfizer); risperidona (disponible bajo la denominación comercial de RISPERDAL[®], de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible bajo la denominación comercial de SEROQUEL[®], de

AstraZeneca); haloperidol (disponible bajo la denominación comercial de HALDOL[®], de Ortho-McNeil); clorpromazina (disponible bajo la denominación comercial de THORAZINE[®], de SmithKline Beecham); flufenazina (disponible bajo la denominación comercial de PROLIXIN[®], de Apothecon, Copley, Schering, Teva y American Pharmaceutical Partners, Pasadena); tiotixeno (disponible bajo la denominación comercial de NAVANE[®], de Pfizer); trifluoperazina (diclorhidrato de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-trifluorometil)fenotiazina (disponible bajo la denominación comercial de STELAZINE[®], de SmithKline Beecham); perfenazina (disponible bajo la denominación comercial de TRILAFON[®], de Schering); tioridazina (disponible bajo la denominación comercial de MELLARIL[®], de Novartis, Roxane Hi-Tech, Teva y Alpharma); molindona (disponible bajo la denominación comercial de MOBAN[®], de Endo); y loxapina (disponible bajo la denominación comercial de LOXITANE[®], de Watson). Además, se pueden utilizar benperidol (Glianimon[®]), perazina (Taxilan[®]) o melperona (Eunerpan[®]).

Otros fármacos neurolépticos preferidos comprenden promazina (disponible bajo la denominación comercial de SPARINE[®]), trifluopromazina (disponible bajo la denominación comercial de VESPRIN[®]), clorprotixeno (disponible bajo la denominación comercial de TARACTAN[®]), droperidol (disponible bajo la denominación comercial de INAPSINE[®]), acetofenazina (disponible bajo la denominación comercial de TINDAL[®]), proclorperazina (disponible bajo la denominación comercial de COMPAZINE[®]), metotrimeprazina (disponible bajo la denominación comercial de NOZINAN[®]), pipotiazina (disponible bajo la denominación comercial de PIPOTRIL[®]), ziprasidona y hoperidona.

Los fármacos neurolépticos preferidos comprenden risperidona y aripiprazol (de Bristol Myers Squibb Company, ver, por ejemplo, Stahl SM; Dopamine-system stabilizers, aripiprazole and the next generation of antipsychotics, part I, "goldilocks"-actions at dopamine receptors; J. Clin. Psychiatry 2001, 62, 11:841-842).

El fármaco neuroléptico más preferido dentro de la presente invención es risperidona (Risperdal[®]), su preparación y su actividad farmacológica se describe en el documento EP 0 196 132. La risperidona actúa como un antagonista a los neurotransmisores, en particular la dopamina, y se utiliza para el tratamiento de la psicosis.

Dentro de la presente invención, el neuroléptico risperidona se puede administrar a una dosis de 2 a 6 mg/día, preferentemente 4 a 5 mg. La dosis de celecoxib puede estar en el intervalo comprendido entre 50 y 1.600 mg, preferentemente entre 200 y 600, más preferentemente 400 mg. Preferentemente, la administración ocurre dos veces al día (por la mañana y por la noche).

Pueden ser utilizados diversos tipos de antidepresivos para la utilización de complemento según la presente invención. Los ejemplos de antidepresivos que resultan útiles en la presente invención comprenden: antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina (5-(3-dimetilamino propilideno)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno), óxido de amitriptilina, desipramina (10,11-dihidro-5-(3-propil metilamino)-5H-dibenz[b,f]azepina), dibenzepina (10-(2-etil dimetilamino)-5,11-dihidro-5-metil-11H-dibenzo[b,e][1,4]diacepin-11-ona), dosulepina (3-6H-dibenzo[b,e]tiepina-11-iliden)-N,N-dimetilpropil amina), doxepina (3-(6H-dibenz[b,e]oxepin-11-iliden)-dimetilpropil amina), cloroimipramina, imipramina (5-(3-propil dimetilamino)-5,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina), nortriptileno (3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-iliden)-N-metil-1-propano amina), mianserina (1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metil-dibenzo[c,f]pirazino[1,2-a]azepina), maprotilina (N-metil-9,10-etanoantraceno-9(10H)-propano amina), trimipramina (5-[3-dimetilamino]-2-metilpropil]-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]-azepina) o viloxacina (RS)-2-(2-etoxi fenoxi metil)-morfolina), antidepresivos actuales tales como trazodona (2-{3-[4-(3-clorofenil)-1-piperacilil]-propil}-1,2,4-triazol [4,3- α]piridina-3(2H)-ona, nefazodona (2-{3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]propil}-5-etil-2,4-dihidro-4-(2-fenoxietil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona, mirtazapina ((\pm)-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepin), venlafaxina ((\pm)-1-2(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-etil)ciclohexanol) o reboxetina ((\pm)-(2RS)-2-[(α SR)- α -(2-etoxifenoxi)benzil]morfolina), inhibidores de las monoaminooxidasa tales como tranilcipromina (*trans*-2-fenil ciclopropil amina), brofaromina o moclobemida (4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida), inhibidores selectivos de la captación de la serotonina tales como citalopram, paroxetina, fluoxetina ((RS)-N-metil-3-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil amina, disponible bajo la marca registrada PROZAC[®]), fluvoxamina ((E)-5-metoxi-4'-(trifluorometil)-valerofenon-O-(2-aminoetil) oxima) o sertralina ((1S-*cis*)-(+)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalinamina), y antidepresivos vegetales tales como el hipérico (hierba de San Juan).

La presente invención se dirige asimismo a un kit de piezas adecuado para su utilización en el tratamiento de los trastornos expuestos en las reivindicaciones, comprendiendo una primera forma de dosificación que comprende un agente neuroléptico o un antidepresivo y una segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de COX-2 como es reivindicado, para la administración simultánea, separada o secuencial.

Según una forma de realización preferida, se administran simultáneamente la forma de dosificación que comprende un agente neuroléptico o un antidepresivo y la segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de COX-2.

El kit de piezas farmacéutico objetivo se puede administrar enteral (oral) o parenteralmente. La administración parenteral incluye procedimientos subcutáneos, intramusculares, intradérmicos, intramamarios, intravenosos, y otros procedimientos administrativos conocidos en la técnica. La administración enteral incluye soluciones, comprimidos, cápsulas de liberación continua, cápsulas recubiertas entéricas y jarabes. Preferentemente la administración de un kit farmacéutico que comprende un inhibidor de COX-2 y un neuroléptico ocurre enteralmente (oralmente), en forma de comprimidos.

El tratamiento de los trastornos reivindicados con inhibidores de COX-2, solos o en combinación con un neuroléptico o antidepresivo, puede darse junto con terapias de fármacos alternativas. De este modo, se pueden utilizar los tranquilizantes para el tratamiento de la agitación, ansiedad o alteraciones del sueño. Preferentemente se utiliza lorazepam, que pertenece a la clase de las benzodiazepinas.

A continuación, la utilización de los inhibidores de COX-2 en el tratamiento de la esquizofrenia será (no forma parte de la invención) expuesta con mayor detalle haciendo referencia a un estudio de paciente. Los resultados del estudio de paciente que son ilustrativos de la presente invención, son representados gráficamente en las figuras adjuntas, se expondrán con mayor detalle a continuación.

La figura 1 muestra la comparación de la escala PANSS durante el tratamiento con risperidona-celecoxib o risperidona-placebo.

La figura 2 muestra la comparación de la escala negativa PANSS durante el tratamiento con risperidona-celecoxib o risperidona-placebo.

La figura 3 muestra la comparación de la escala global PANSS durante el tratamiento con risperidona-celecoxib o risperidona-placebo.

La figura 4 muestra los niveles de plasma de risperidona y 9-OH-risperidona durante el tratamiento con risperidona-celecoxib o risperidona-placebo.

La figura 5 muestra la utilización de biperiden y de benzodiazepina durante el tratamiento con risperidona-celecoxib o risperidona-placebo.

El estudio se llevó a cabo como una evaluación de grupos paralelos, aleatoria, controlada con placebo, doble ciega, centrada única de la combinación de la terapia con celecoxib y risperidona versus una monoterapia con risperidona y placebo en pacientes esquizofrénicos. El estudio incluyó a 50 pacientes que cumplían los criterios del diagnóstico de la esquizofrenia según DSM IV (American Psychiatric Association (1994), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1ª Edición, American Psychiatric Press, Washington, DC), de los cuales 25 pertenecían a la risperidona-placebo y 25 al grupo risperidona-celecoxib. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con respecto a la edad, sexo, duración o gravedad de la enfermedad o psicopatología, dosis de risperidona o niveles de risperidona-plasma.

Los pacientes recibieron 2 a 6 mg/día de risperidona (Risperdal®), y dependiendo del grupo al que pertenecían, 400 mg/día de celecoxib (2 x 200 mg de Celebrex®, mañanas y noches) o placebo durante 5 semanas después de un breve periodo de suspensión de la medicación antipsicótica anterior. Durante el periodo de suspensión, se prescribía una preparación de benzodiazepina (mayoritariamente lorazepam), si era necesario. Los pacientes con agitación, ansiedad o problemas de sueño se medicaron asimismo con lorazepam durante el estudio.

La psicopatología de los pacientes se evaluó utilizando la escala de sintomatología positiva y negativa (PANSS) (Kay *et al.*, Schizophr. Bull. 1987, 13:261-276).

Los efectos secundarios extrapiramidales se evaluaron mediante la escala EPS (Simpson y Angus, Acta Psychiat. Scand. 1970 (Suppl.), 212). La utilización de biperiden se monitorizó como un posible indicador de efectos secundarios de la medicación antipsicótica.

Para excluir la posibilidad de que posibles diferencias en la eficacia terapéutica entre los dos grupos se podrían deber a la no conformidad durante la terapia de risperidona o a diferencias en el metabolismo de risperidona, se monitorizaron los niveles de plasma de risperidona o de 9-OH-risperidona durante el estudio.

Se realizaron estadísticas según el criterio de "la última observación llevada a cabo" (LOCF), es decir, las últimas escalas PANSS de pacientes que abandonaron el estudio antes de su fin que se llevaron a cabo todos los días de observación posteriores. Para la comparación del parámetro de eficacia principal, el cambio de la media en la PANSS entre los dos grupos de tratamiento, se utilizaron ensayos t para muestras independientes. En referencia a la hipótesis subyacente de un mejor resultado del grupo celecoxib-risperidona, se calculó una significación de $p < 0,05$ en un ensayo t de una cola y se utilizó como base para la estimación del tamaño de muestra (poder estadístico) y para la comparación de los grupos. Para todas las otras comparaciones, se utilizaron ensayos t de dos colas.

Al inicio del estudio, en el grupo risperidona-celecoxib (edad promedio $35,9 \pm 12,8$ años), la puntuación PANSS total fue $71,8 \pm 17,1$, la puntuación PANSS global fue $34,0 \pm 8,5$, la puntuación PANSS positiva fue $19,0 \pm 5,9$ y la puntuación PANSS negativa fue $18,7 \pm 6,3$. En el grupo de risperidona-placebo (edad promedio $35,5 \pm 13,6$ años), la puntuación PANSS total fue $75,4 \pm 12,9$, la puntuación PANSS global fue $37,2 \pm 7,1$, la puntuación PANSS positiva fue $17,2 \pm 4,6$ y la puntuación PANSS negativa fue $21,1 \pm 5,5$. En consecuencia, no hubo una diferencia significativa en la puntuación PANSS total de ninguna de las subescalas.

Durante la terapia de cinco semanas, se observó una mejora significativa de la puntuación PANSS total y de las subescalas en ambos grupos de pacientes esquizofrénicos. Los resultados de la puntuación PANSS total se muestran

en la figura 1, de la puntuación PANSS negativa en la figura 2, de la puntuación PANSS global en la figura 3 y de la puntuación PANSS positiva en la Tabla 3.

TABLA 3

Comparación de la puntuación PANSS positiva

tiempo	celecoxib y risperidona	placebo y risperidona	t ¹	p ²
semana 0	19,0 ± 5,9	17,2 ± 4,6	1,22	n.s. ³
semana 1	16,7 ± 5,5	16,2 ± 4,6	0,36	n.s.
semana 2	14,4 ± 5,0	15 ± 4,5	0,42	n.s.
semana 3	14,0 ± 4,7	14,5 ± 4,6	0,36	n.s.
semana 4	12,8 ± 4,4	14,2 ± 4,4	1,16	n.s.
semana 5	13,4 ± 5,6	13,3 ± 4,4	0,11	n.s.

¹ t representa la distribución de muestra aleatoria estadística

² p representa el poder estadístico (probabilidad)

³ n.s. significa sin significación estadística

En el grupo de celecoxib-risperidona, los ensayos t de dos colas entre la línea de base y la semana 5 proporcionaron los valores siguientes: puntuación de PANSS total p < 0,0001, puntuación PANSS global p < 0,0001, puntuación PANSS positiva p < 0,0001, puntuación PANSS negativa p < 0,001. En el grupo placebo-risperidona, los ensayos de t entre la línea de base y la semana 5 proporcionaron los valores siguientes: puntuación PANSS total p < 0,002, puntuación PANSS global p < 0,003, puntuación PANSS positiva p < 0,002, puntuación PANSS negativa p < 0,02.

La eficacia mejorada de la terapia de combinación con celecoxib-risperidona en comparación con la monoterapia de risperidona se muestra claramente mediante las puntuaciones PANSS globales inferiores significativamente después de 2, 3, 4 y 5 semanas de tratamiento (figura 3). Con respecto a la puntuación total y negativa, las puntuaciones inferiores significativamente se grabaron después de 2, 3 y 4 semanas en el grupo de celecoxib-risperidona (figuras 1 y 2).

La dosis diaria media de risperidona se muestra en la Tabla 4; no se encontró diferencia significativa estadísticamente entre los dos grupos de tratamiento.

TABLA 4

Dosis media de risperidona mg/día

tiempo	celecoxib y risperidona	placebo y risperidona	diferencia
semana 1	4,1 ± 0,6	4,0 ± 0,8	n.s.
semana 2	4,5 ± 0,6	4,4 ± 1,1	n.s.
semana 3	4,8 ± 0,8	4,9 ± 1,4	n.s.
semana 4	5,0 ± 1,0	4,9 ± 1,4	n.s.
semana 5	4,9 ± 1,0	5,1 ± 1,5	n.s.

¹ n.s. significa sin significación estadística

Las diferencias en los niveles de plasma de risperidona o del metabolito 9-OH-risperidona que se muestran en la figura 4 fueron asimismo sin significación estadística (la figura 4 actual difiere de la figura 4 del documento prioritario de la solicitud de patente alemana debido a un error de cálculo en dicho documento prioritario).

Por lo tanto, se podría excluir que las diferencias observadas en la eficacia terapéutica entre los dos grupos son debidas a la incompatibilidad durante la terapia de risperidona o a diferencias en el metabolismo de risperidona. El beneficio terapéutico de la terapia combinada se ha atribuido al inhibidor de COX-2, celecoxib.

Con respecto a los efectos secundarios extrapiramidales, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente en la escala EPS. La utilización de biperiden se muestra en la figura 5 y se calculó como una dosis semanal acumulativa. Los valores fueron inferiores en el grupo de celecoxib-risperidona y alcanzaron significación estadística en la semana 2 (p < 0,02).

ES 2 336 682 T3

Un análisis detallado de los puntos de la escala PANSS que discrimina buenos respondedores de celecoxib del grupo de placebo reveló que los efectos terapéuticos de celecoxib se encuentran especialmente en los puntos “pérdida de contacto” (punto 3 de la subescala negativa), “aislamiento emocional” (punto 2 de la subescala negativa), “aislamiento pasivo-apático” (punto 4 de la subescala negativa), “retiro social” (punto 16 de la subescala de la psicopatología general), “depresión” (punto 6 de la subescala de la psicopatología general) y “retardo motor” (punto 6 de la subescala de la psicopatología general).

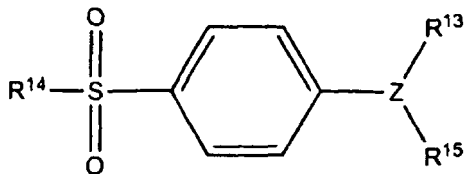
Además, un análisis factorial mostró especialmente que los puntos que se pueden incluir bajo la etiqueta “agitación” muestran una buena respuesta terapéutica al celecoxib, pero no al placebo. Todos estos puntos reflejan síntomas psicopatológicos que se encuentran típicamente en estados depresivos. Por lo tanto, este análisis detallado indica una eficacia terapéutica en los estados depresivos.

Además, el “aislamiento pasivo-apático”, el “retardo motor”, el “retiro social”, la “pérdida de contacto” son asimismo -a menudo expresados más gravemente que en los estados depresivos- síntomas comunes del autismo infantil.

La combinación de celecoxib y risperidona según la presente invención muestra de este modo resultados mejorados comparados con la monopreparación de risperidona con respecto a la eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia. Además, se observó que los efectos beneficiosos de la terapia de adición se dieron más rápido en pacientes con una aparición reciente del trastorno y que la terapia de celecoxib fue útil en el tratamiento de estados depresivos.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un inhibidor de COX-2 tricíclico de fórmula:



en la que:

Z se selecciona de entre el grupo constituido por anillos heterocíclicos parcialmente insaturados o insaturados y anillos carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados;

R¹³ se selecciona de entre el grupo constituido por heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, en la que R¹³ se sustituye opcionalmente en una posición de sustitución con uno o más radicales seleccionados de entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcóxialquilo, alquilsulfonilo, halo, alcoxi y alquiltio;

R¹⁴ se selecciona de entre el grupo constituido por metilo o amino; y

R¹⁵ se selecciona de entre el grupo constituido por un radical seleccionado de entre H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterociclilo, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcóxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcóxiaralcoxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil-N-arilaminosulfonilo.

en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, los episodios depresivos, los episodios depresivos recurrentes, los episodios maníacos y los trastornos afectivos bipolares.

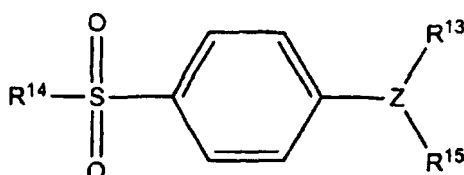
2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el inhibidor de COX-2 se selecciona de entre celecoxib, rofecoxib, deracoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib, ABT963 o JTE-522, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

3. Utilización según la reivindicación 2, **caracterizada** porque el celecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza como un inhibidor de COX-2.

4. Utilización según la reivindicación 3, **caracterizada** porque el celecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe administrar en una cantidad de 50 a 1.600 mg por día, preferentemente de 200 a 600 mg, más preferentemente 400 mg.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el medicamento se debe administrar oralmente.

6. Utilización de un inhibidor de COX-2 tricíclico representado por la estructura general de la fórmula:



en la que:

Z se selecciona de entre el grupo constituido por anillos heterocíclicos parcialmente insaturados o insaturados y anillos carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados;

R¹³ se selecciona de entre el grupo constituido por heterocíclico, cicloalquilo, cicloalqueno y arilo, en la que R¹³ se sustituye opcionalmente en una posición de sustitución con uno o más radicales seleccionados de entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcóxialquilo, alquilsulfonilo, halo, alcoxi y alquiltio;

R¹⁴ se selecciona de entre el grupo constituido por metilo o amino; y

R¹⁵ se selecciona de entre el grupo constituido por un radical seleccionado de entre H, halo, alquilo, alqueno, alquino, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocíclico, alquilo, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterocíclico, cicloalqueno, aralquilo, heterocíclico, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralqueno, alcóxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcóxiaralcoxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil-N-arilaminosulfonilo.

en combinación con un fármaco neuroléptico o un antidepresivo en la preparación de un medicamento o medicamentos para el tratamiento de los episodios depresivos, los episodios depresivos recurrentes, los episodios maníacos y los trastornos afectivos bipolares.

7. Utilización según la reivindicación 6, **caracterizada** porque el inhibidor de COX-2 se selecciona de entre celecoxib, rofecoxib, deracoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib, ABT963 o JTE-522, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

8. Utilización según la reivindicación 7, **caracterizada** porque el celecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es utilizado como inhibidor de COX-2.

9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizada** porque el neuroléptico se selecciona de entre clozapina, olanzapina, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, quetiapina, fumarato de quetiapina, sertindol, amisulprida, haloperidol, decanoato de haloperidol, lactato de haloperidol, clorpromazina, flufenazina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, tiotixeno, clorhidrato de tiotixeno, trifluoperazina, perfenazina, amitriptilina, tioridazina, mesoridazina, molindona, clorhidrato de molindona, loxapina, clorhidrato de loxapina, succinato de loxapina, pimozida, flupentixol, promazina, trifluopromazina, clorprotixeno, droperidol, acetofenazina, proclorperazina, metotrimeprazina, pipotiazina, ziprasidona, hoperidona, zuclopentixol, y sus mezclas.

10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizada** porque el antidepresivo es seleccionado de entre amitriptilina, óxido de amitriptilina, desipramina, dibenzepina, dosulepina, doxepina, cloroimipramina, imipramina, nortriptilina, mianserina, maprotilina, trimipramina, viloxazina, trazodona, nefazodona, mirtazapina, venlafaxina, reboxetina, tranilcipromina, brofaromina, moclobemida, citalopram, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, hipérico (hierba de San Juan), y sus mezclas.

11. Utilización según la reivindicación 9, **caracterizada** porque la risperidona o el aripiprazol se utilizan como un neuroléptico.

12. Utilización según la reivindicación 11, **caracterizada** porque el celecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la risperidona se deben administrar en una cantidad de 50 a 1.600 mg, preferentemente 200 a 600 mg y 2 a 6 mg, respectivamente.

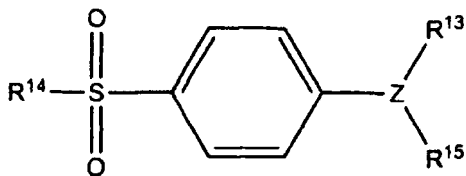
13. Utilización según la reivindicación 12, **caracterizada** porque el celecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la risperidona se deben administrar en una cantidad de 400 mg y 4 a 5 mg, respectivamente.

14. Utilización según la reivindicación 10, **caracterizada** porque la reboxetina es utilizada como antidepresivo.

15. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 14, **caracterizada** porque el medicamento se debe administrar oralmente.

16. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque un tranquilizante, preferentemente el lorazepam, debe administrarse adicionalmente.

17. Kit de piezas adecuado para su utilización en el tratamiento de la depresión, los episodios depresivos, los episodios depresivos recurrentes, los episodios maníacos y los trastornos afectivos bipolares, que comprende una primera forma de dosificación que comprende un fármaco neuroléptico o un antidepresivo y una segunda forma de dosificación que comprende un inhibidor de COX-2 tricíclico representado por la estructura general de la fórmula:



en la que:

Z se selecciona de entre el grupo constituido por anillos heterocíclicos parcialmente insaturados o insaturados y anillos carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados;

R¹³ se selecciona de entre el grupo constituido por heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, en la que R¹³ se sustituye opcionalmente en una posición de sustitución con uno o más radicales seleccionados de entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcóxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio;

R¹⁴ se selecciona de entre el grupo constituido por metilo o amino; y

R¹⁵ se selecciona de entre el grupo constituido por un radical seleccionado de entre H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcóxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcóxialcoxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil-N-arilaminosulfonilo;

para la administración simultánea, separada o secuencial.

18. Kit de piezas según la reivindicación 17, **caracterizado** porque el neuroléptico se selecciona de entre clozapina, olanzapina, ziprasidona, risperidona, quetiapina, fumarato de quetiapina, sertindol, amisulprida, haloperidol, decanoato de haloperidol, lactato de haloperidol, clorpromazina, flufenazina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, tiotixeno, clorhidrato de tiotixeno, trifluoperazina, perfenazina, amitriptilina, tioridazina, mesoridazina, molindona, clorhidrato de molindona, loxapina, clorhidrato de loxapina, succinato de loxapina, pimozida, flupentixol, promazina, triflupromazina, clorprotixeno, droperidol, acetofenazina, proclorperazina, metotrimeprazina, pipotiazina, ziprasidona, hoperidona, zuclopentixol, y sus mezclas.

19. Kit de piezas según la reivindicación 17, **caracterizado** porque el antidepresivo se selecciona de entre amitriptilina, óxido de amitriptilina, desipramina, dibenzepina, dosulepina, doxepina, cloroimipramina, imipramina, nortriptilina, mianserina, maprotilina, trimipramina, viloxazina, trazodona, nefazodona, mirtazapina, venlafaxina, reboxetina, tranilcipromina, brofaromina, moclobemida, citalopram, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, hipérico (hierba de San Juan), y sus mezclas.

20. Kit de piezas según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, **caracterizado** porque el inhibidor de COX-2 se selecciona de entre celecoxib, rofecoxib, deracoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib, ABT963 o JTE-522, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

21. Kit de piezas según la reivindicación 18, **caracterizado** porque comprende celecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y risperidona como fármaco neuroléptico.

22. Kit de piezas según la reivindicación 19, **caracterizado** porque comprende celecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y reboxetina como antidepresivo.

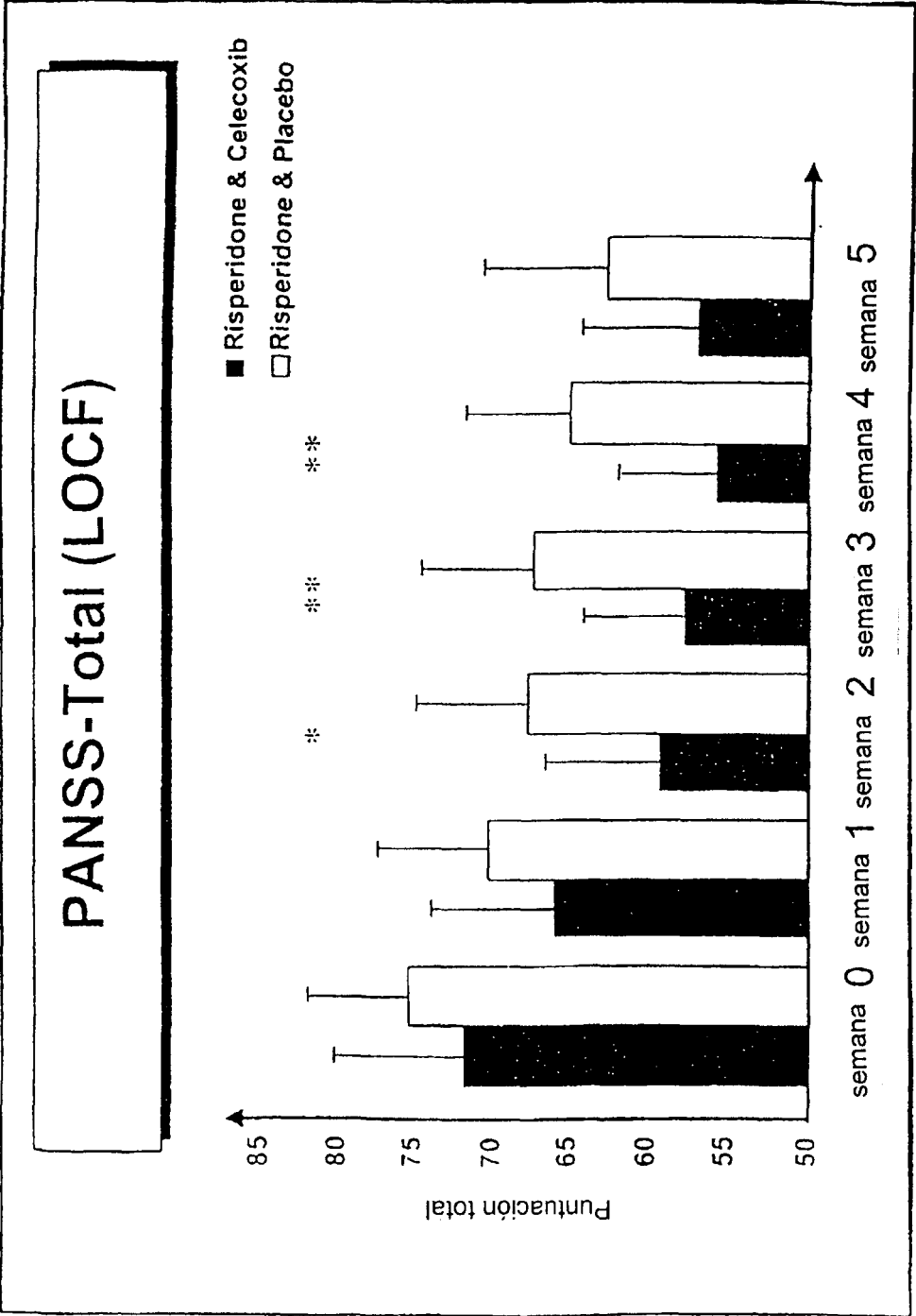


Figura 1: Comparación de la puntuación PANSS total durante el curso de tratamiento de risperidona y de celecoxib o risperidona y placebo.

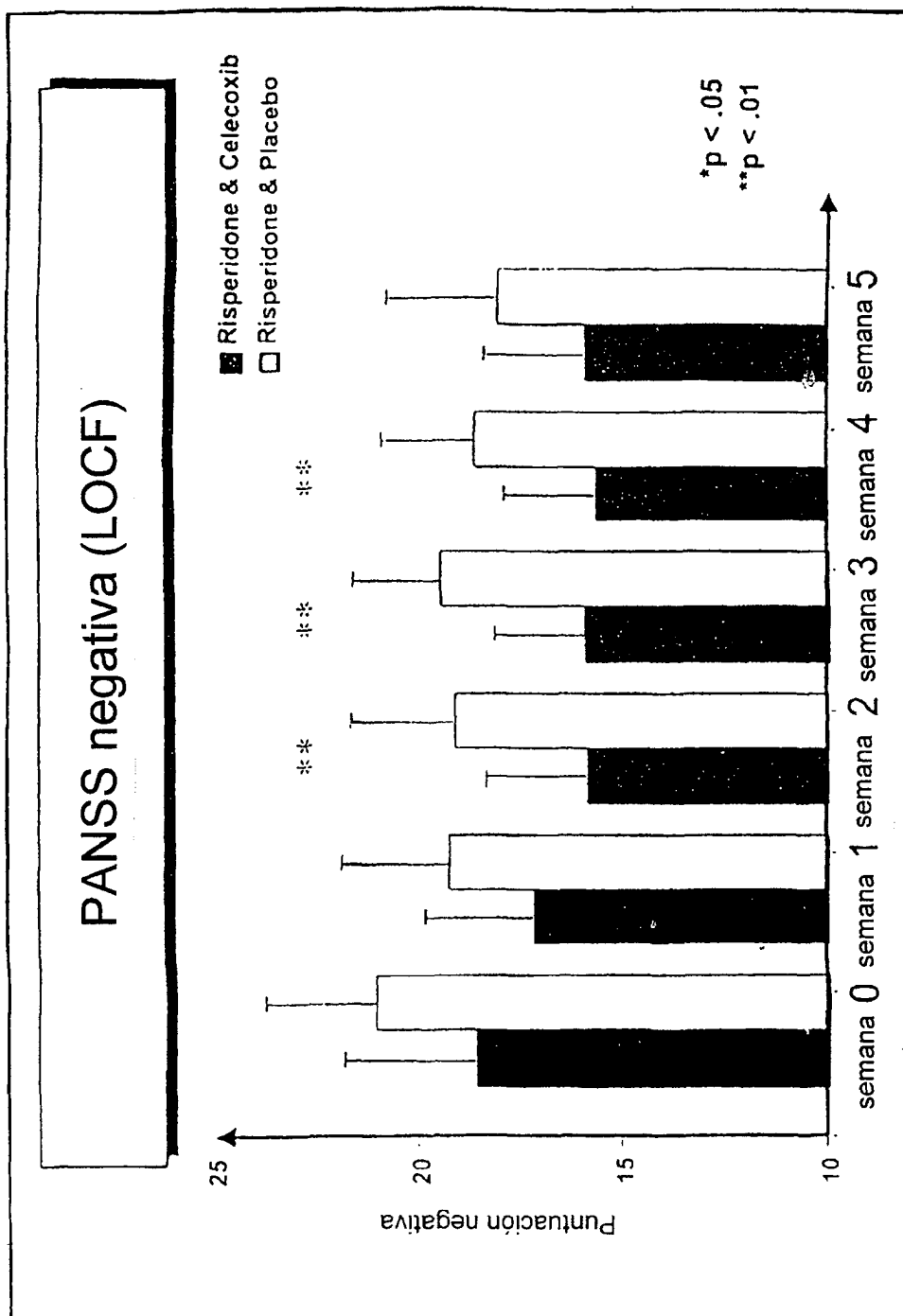


Figura 2: Comparación de la puntuación PANSS negativa durante el curso de tratamiento de risperidona y de celecoxib o risperidona y placebo.

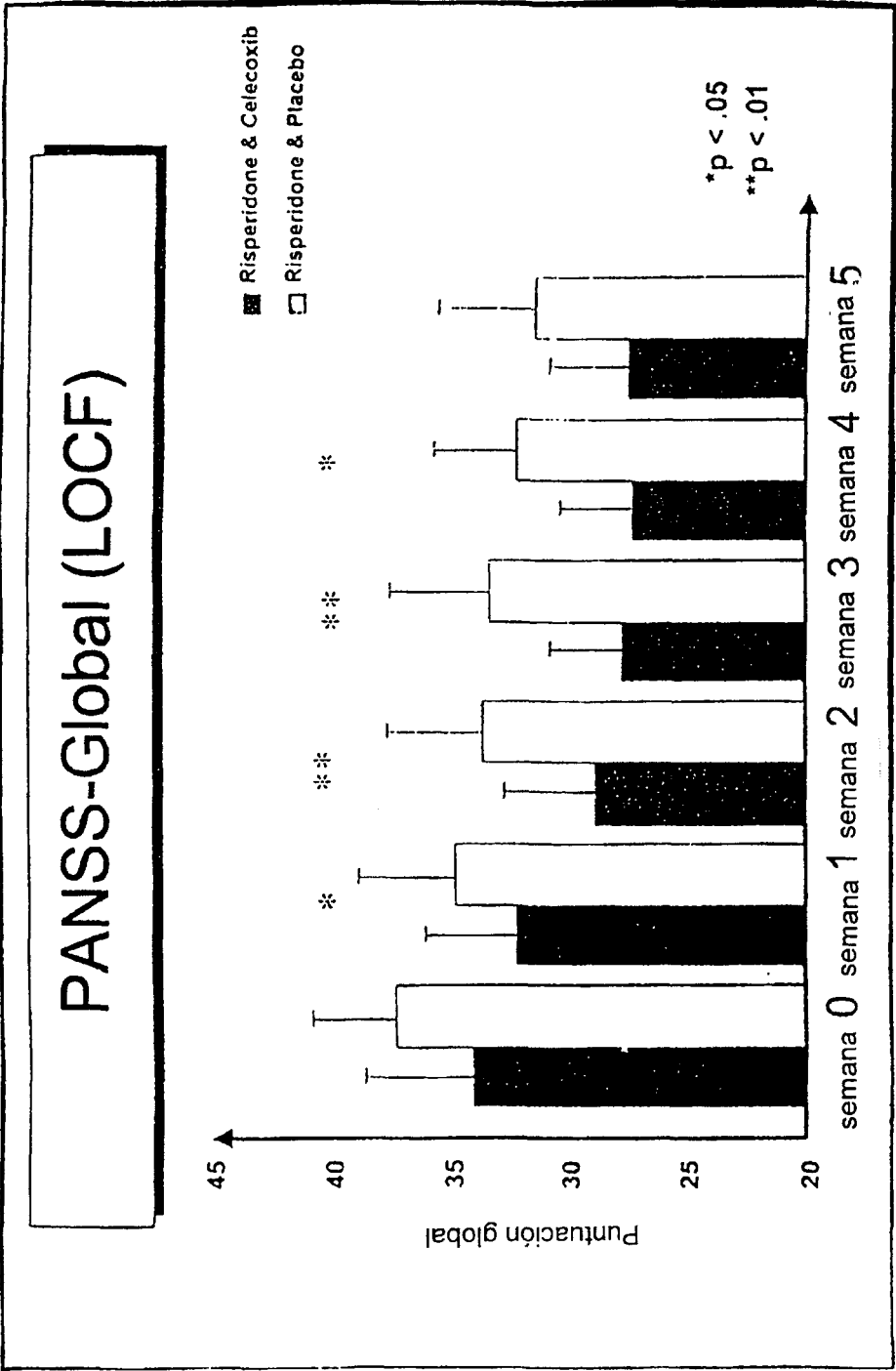


Figura 3: Comparación de la puntuación PANSS global durante el curso de tratamiento de risperidona y de celecoxib o de risperidona y placebo.

Nivel de plasma de risperidona y de 9-OH-risperidona durante la adición de celecoxib y placebo

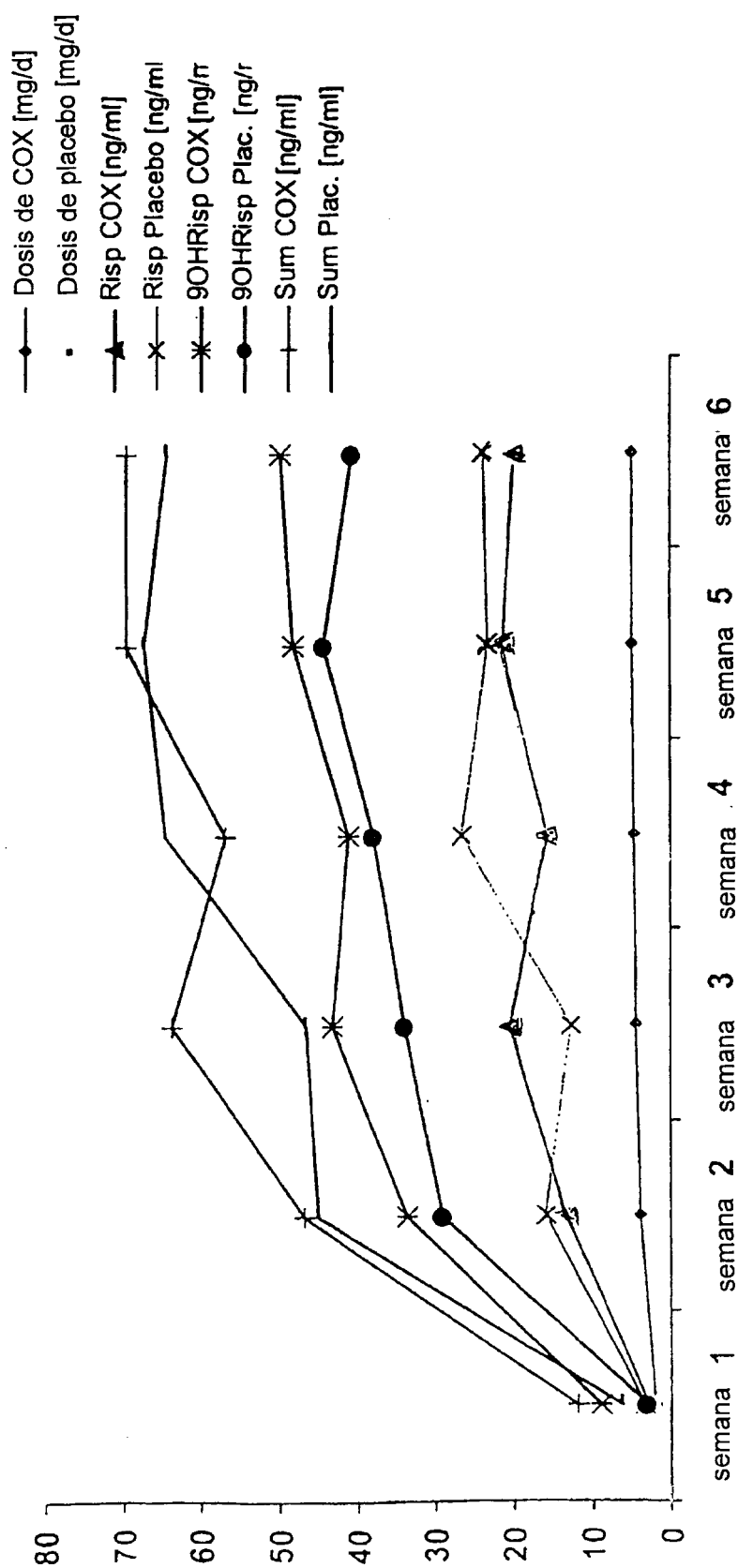


Figura 4: Niveles de plasma de risperidona y de 9-OH-risperidona durante la adición de celecoxib y placebo.

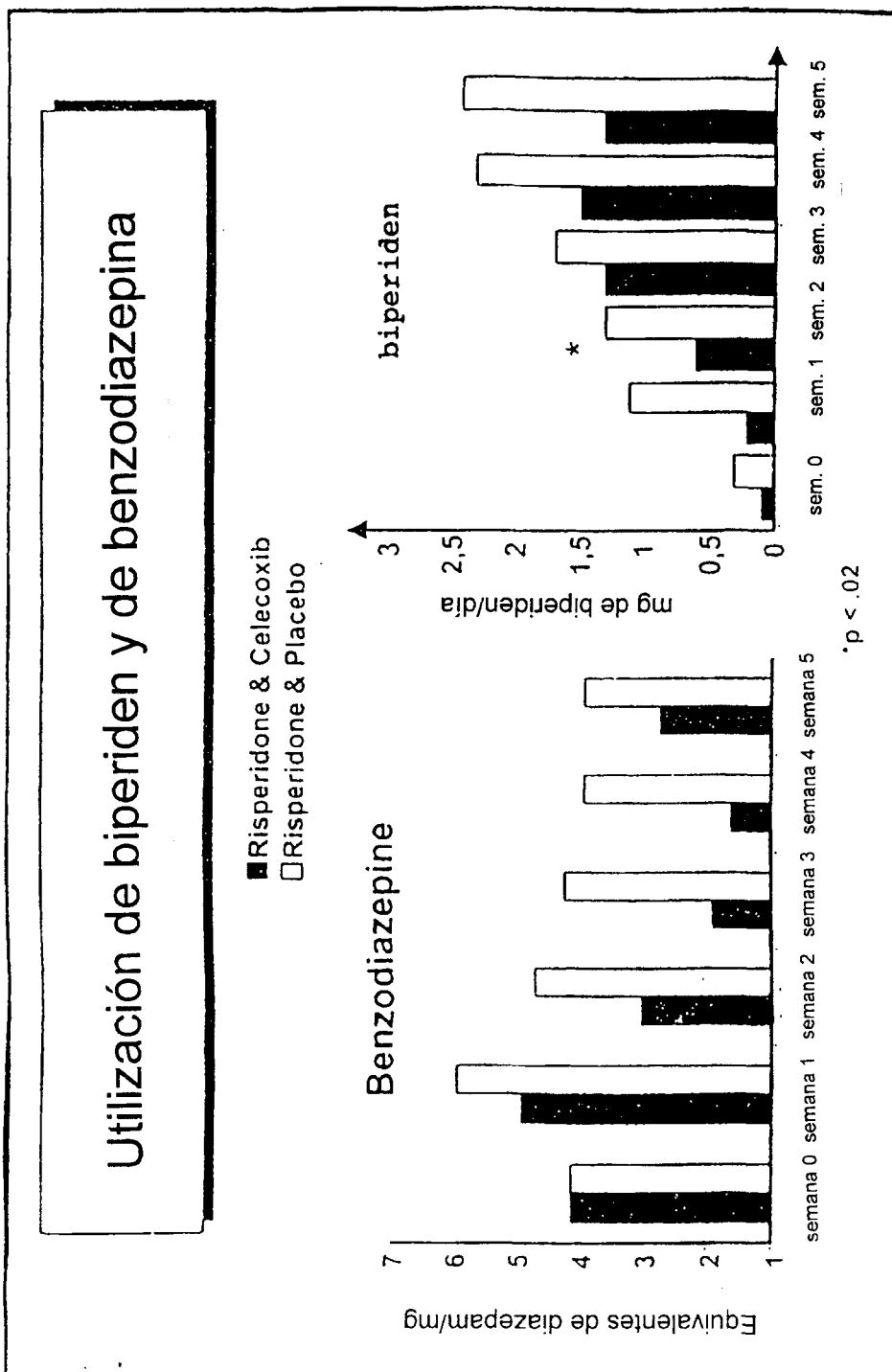


Figura 5: utilización de biperiden y de benzodiazepinas durante el tratamiento con risperidona-celecoxib o risperidona-placebo.