



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	102015000011788
Data Deposito	14/04/2015
Data Pubblicazione	14/10/2016

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

Uso di un inibitore dell'acetilcolinesterasi e composizioni farmaceutiche contenenti detto inibitore.

- 1 -

Uso di un inibitore dell'acetilcolinesterasi e
composizioni farmaceutiche contenenti detto inibitore

La presente invenzione riguarda l'uso di un
5 inibitore dell'acetilcolinesterasi e le composizioni
farmaceutiche contenenti tale inibitore. Il suddetto
inibitore, in particolare, è utile nel trattamento o
prevenzione degli effetti collaterali causati dalla
somministrazione di un agente antipsicotico ad un
10 paziente affetto da disturbi psichiatrici associati a
una condizione di sclerosi multipla.

La sclerosi multipla, chiamata anche sclerosi a
placche, sclerosi disseminata o polisclerosi, è una
malattia autoimmune cronica demielinizzante, che
15 colpisce il sistema nervoso centrale causando un ampio
spettro di segni e sintomi. La malattia ha una
prevalenza che varia tra i 2 e 150 casi ogni 100000
individui.

La sclerosi multipla colpisce le cellule nervose
20 rendendo difficoltosa la comunicazione tra cervello e
midollo spinale. Le cellule nervose trasmettono i
segnali elettrici, definiti potenziale d'azione,
attraverso lunghe fibre chiamate assoni, i quali sono
ricoperti da una sostanza isolante, la guaina
25 mielinica. Nei soggetti affetti da sclerosi multipla,
il sistema immunitario attacca e danneggia questa
guaina. Quando ciò accade, gli assoni non sono più in
grado di trasmettere efficacemente i segnali.

Il nome sclerosi multipla deriva dalle cicatrici
30 (sclerosi, meglio note come placche o lesioni) che si
formano nella materia bianca del midollo spinale e del
cervello. Anche se il meccanismo con cui la malattia si

manifesta è stato ben compreso, l'esatta eziologia è ancora sconosciuta. Le diverse teorie propongono cause sia genetiche, sia infettive; inoltre sono state evidenziate delle correlazioni con fattori di rischio
5 ambientali.

In passato, la sclerosi multipla era trattata principalmente tramite somministrazione di farmaci antinfiammatori steroidei. Le terapie farmacologiche più comunemente adottate oggi prevedono invece l'uso di
10 farmaci a base di: interferone beta-1a, interferone beta-1b, glatiramer acetato, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod e teriflunomide.

In molti casi, la sclerosi multipla è associata a disturbi psichiatrici, quali ad esempio i disturbi
15 dello spettro bipolare. Nei soggetti affetti da sclerosi multipla associata a disturbi psichiatrici si prevede generalmente la somministrazione di farmaci specifici per il trattamento della patologia psichiatrica e/o dei suoi sintomi (cd. agenti
20 antipsicotici), oltre ai farmaci per il trattamento della sclerosi multipla.

La sclerosi multipla può manifestarsi con un'ampia varietà di sintomi neurologici e può progredire fino alla disabilità fisica e cognitiva del paziente.

25 Il decorso della sclerosi multipla in soggetti affetti da questa malattia in associazione a disturbi psichiatrici è spesso accompagnata da un progressivo peggioramento del quadro clinico complessivo del paziente con la comparsa di disturbi aggiuntivi quali
30 disorientamento, vertigini, disfagia, riduzione e/o assenza di capacità motoria, offuscamento della vista, xerostomia, difficoltà di linguaggio, ipoacusia e

riduzione dell'attenzione.

Questa sintomatologia, sebbene sia talvolta attribuita al peggioramento della condizione patologica di base della sclerosi multipla, è più verosimilmente la manifestazione degli effetti collaterali degli agenti antipsicotici. Poiché questa sintomatologia è generalmente considerata il risultato dell'azione svolta dagli agenti antipsicotici nei confronti dei recettori dell'acetilcolina, gli effetti osservati sono anche indicati come "effetti anticolinergici".

È noto che il trattamento con agenti antipsicotici di soggetti affetti da disturbi psichiatrici in associazione con malattie neurodegenerative presenta diversi effetti collaterali.

Nella pubblicazione *Curr. Med. Chem.* 2012; 19(30): 5214-8 è stato evidenziato, ad esempio, che la somministrazione di agenti antipsicotici in pazienti affetti da schizofrenia o malattie schizofrenia-simili determina effetti collaterali anticolinergici (es. offuscamento della vista, xerostomia e costipazione) sul medio e lungo periodo. Lo studio ha messo a confronto l'incidenza di effetti anticolinergici provocati da antipsicotici di prima (c.d. antipsicotici convenzionali o tipici) e seconda generazione (c.d. antipsicotici atipici), portando alla conclusione che gli effetti anticolinergici dei farmaci antipsicotici sono abbastanza comuni e in grado di avere un potenziale impatto sulla qualità della vita del paziente. È stato inoltre osservato che non ci sono sostanziali differenze nell'indurre sintomatologia anticolinergica tra antipsicotici di prima e seconda generazione nel medio e lungo termine, con l'eccezione

che con antipsicotici di prima generazione, sembrerebbe associata una significativa prevalenza della visione offuscata.

Un altro studio (*Rev. Neurol. (Paris)*, maggio 2008; 164(5):472-6) ha evidenziato che potrebbe esserci una correlazione tra disturbo bipolare e sclerosi multipla. È stato osservato un gruppo di pazienti con sindrome maniaco-depressiva in trattamento con antipsicotici, prima dello sviluppo della sclerosi multipla. Le lesioni visualizzate mediante immagini di risonanza magnetica suggeriscono una possibile implicazione del danno a livello del lobo frontale responsabile esso stesso dei disturbi di tipo psichiatrico; un'altra ipotesi suggerisce una suscettibilità genetica per l'associazione di entrambe le patologie. L'esordio di una patologia psicotica sembrerebbe predittiva di un primo stadio della malattia neurodegenerativa (sclerosi multipla). Ciò potrebbe quindi implicare che un paziente affetto da entrambe le patologie, e in trattamento con antipsicotici, possa sviluppare più facilmente e rapidamente una sintomatologia anticolinergica rispetto ad un paziente affetto soltanto da disturbo psichiatrico.

Alla luce del suddetto stato della tecnica, il Richiedente si è posto l'obiettivo principale di fornire un medicamento in grado di trattare o prevenire la sintomatologia associata agli effetti collaterali dell'uso degli agenti antipsicotici in pazienti affetti da disturbi psichiatrici associati a una condizione di sclerosi multipla.

Il Richiedente ha ora trovato che questo e altri

scopi che appariranno più evidenti nel seguito possono essere raggiunti somministrando ad un paziente affetto da disturbi psichiatrici in associazione a una condizione di sclerosi multipla l'agente antipsicotico
5 necessario per far fronte al disturbo psichiatrico in combinazione con un inibitore dell'acetilcolinesterasi (di seguito indicato anche come "inibitore AChEI").

È stato infatti osservato che l'inibitore dell'acetilcolinesterasi, potenziando la stimolazione
10 colinergica a livello centrale e in parte anche a livello periferico, produce effetti vantaggiosi sul paziente, prevenendo, alleviando o riducendo la sintomatologia associata agli effetti collaterali dell'uso degli agenti antipsicotici.

15 In accordo a un primo aspetto, la presente invenzione concerne quindi un inibitore dell'acetilcolinesterasi per l'uso nel trattamento o prevenzione degli effetti collaterali causati dalla somministrazione di un agente antipsicotico in un
20 paziente affetto da disturbi psichiatrici associati a una condizione di sclerosi multipla.

In accordo a un secondo aspetto, la presente invenzione concerne una composizione farmaceutica comprendente almeno un agente antipsicotico, almeno un
25 agente inibitore dell'acetilcolinesterasi e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili per l'uso nel trattamento o prevenzione dei disturbi psichiatrici associati a una condizione di sclerosi multipla.

In accordo a un terzo aspetto, la presente
30 invenzione concerne un kit di parti comprendente un agente inibitore dell'acetilcolinesterasi insieme con istruzioni per l'uso simultaneo, separato o sequenziale

di detto agente inibitore con un agente antipsicotico nel trattamento o prevenzione degli effetti collaterali causati dalla somministrazione di un agente antipsicotico in un paziente affetto da disturbi
5 psichiatrici associati a una condizione di sclerosi multipla.

Ai fini della presente invenzione, per "sclerosi multipla" si intende una malattia neurodegenerativa causata dall'insorgere di placche (o sclerosi) nella
10 materia bianca del midollo spinale e del cervello; questa malattia è caratterizzata da diversi sintomi, tra cui un certo grado di paralisi, tremore, nistagmo, diplopia e disturbi della parola. I sintomi della sclerosi multipla dipendono dalla specifica
15 localizzazione delle placche nella materia bianca.

Ai fini della presente invenzione, per "disturbi psichiatrici associati a una condizione di sclerosi multipla" si intendono le patologie con sintomi neuropsichiatrici che tipicamente affliggono i malati
20 di sclerosi multipla, quali ad esempio: disfunzioni cognitive (es. deficit di memoria, deficit di attenzione, deficit nelle abilità visuo-spaziali), disturbi neuro-comportamentali (disturbo dello spettro bipolare, demenza, psicosi), depressione, ansia e
25 alterazioni dell'alvo (costipazione).

Ai fini della presente invenzione, per "effetti collaterali causati dalla somministrazione di un agente antipsicotico" si intendono gli effetti indesiderati derivanti dalla somministrazione di agenti
30 antipsicotici, in particolare in pazienti affetti da disturbi psichiatrici in associazione con la sclerosi multipla. In via esemplificativa, tali effetti

collaterali comprendono uno o più dei seguenti sintomi:
disorientamento, disfagia, costipazione, riduzione e/o
assenza di capacità motoria, offuscamento della vista,
diplopia, xerostomia, difficoltà di linguaggio, e
5 riduzione dell'attenzione.

La presente invenzione origina dall'osservazione
del Richiedente che i "normali" regimi di dosaggio
terapeutico degli antipsicotici, ossia i regimi di
dosaggio terapeutico consigliati dalle linee guida per
10 il trattamento dei disturbi psichiatrici, sono
accompagnati da livelli di tollerabilità accettabile
degli effetti collaterali nei pazienti affetti
esclusivamente da disturbi psichiatrici (cioè, in
assenza di sclerosi multipla). Nei pazienti affetti da
15 disturbi psichiatrici in associazione a sclerosi
multipla, invece, i medesimi regimi di dosaggio
aggravano, talvolta anche pesantemente, la situazione
neurologica già compromessa dalla sclerosi multipla. In
particolare, si è osservato che la somministrazione di
20 agente antipsicotico ai normali dosaggi terapeutici in
pazienti affetti da disturbi psichiatrici in
associazione alla sclerosi multipla può causare ad
esempio un peggioramento della disfagia (con aumento
della possibilità di soffocamento), un peggioramento
25 della diplopia, una riduzione della capacità motoria e
del tono muscolare del paziente nonché del suo stato di
attenzione con conseguenti effetti negativi sulla sua
partecipazione alla vita quotidiana.

È stato inoltre osservato che in pazienti affetti
30 da disturbi psichiatrici associati alla sclerosi
multipla, la somministrazione degli antipsicotici a
regimi di dosaggio bassi al punto tale da indurre nel

paziente effetti collaterali tollerabili risulta inefficace nei confronti dei disturbi psichiatrici.

Un dosaggio più equilibrato dell'antipsicotico, ossia un dosaggio tale da produrre apprezzabili effetti terapeutici nei confronti del disturbo psichiatrico
5 senza indurre eccessivi effetti collaterali, non è quindi una strategia terapeutica adeguata.

Il Richiedente ha quindi osservato che nei pazienti affetti da sclerosi multipla e sottoposti
10 trattamento con agenti antipsicotici è possibile ottenere effetti benefici se la somministrazione dell'agente antipsicotico è effettuata in combinazione con almeno un inibitore dell'acetilcolinesterasi (AChEI).

15 In questi pazienti, si è infatti osservato che la stimolazione colinergica tramite la somministrazione di un AChEI a livello centrale e, almeno in parte, anche a livello periferico porta a un'attenuazione degli effetti collaterali indotti dall'agente antipsicotico.

20 Si ritiene che gli effetti benefici osservati possano essere legati alla capacità dell'inibitore anticolinergico di potenziare le vie di trasmissione dei segnali neuronali che risultano bloccate direttamente o indirettamente dall'agente
25 antipsicotico, con conseguente riduzione degli effetti collaterali di quest'ultimo.

In accordo con la presente invenzione, l'inibitore AChEI è scelto preferibilmente fra: donepezil, rivastigmina, galantamina, e loro combinazioni.
30 Preferibilmente, l'inibitore AChEI è donepezil.

Preferibilmente, il donepezil è usato nella forma cloridrata, la rivastigmina in forma di idrogeno

tartrato e la galantamina in forma bromidrata.

Gli inibitori AChEI possono essere preparati secondo le tecniche note nell'arte e sono disponibili in commercio.

5 L'agente antipsicotico può essere un antipsicotico tipico (antipsicotico di prima generazione) o atipico (antipsicotico di seconda generazione), preferibilmente è un agente antipsicotico atipico.

Quando si usa un agente antipsicotico tipico, esso
10 è preferibilmente scelto fra: clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, levomepromazina, loxapina, molindone, perfenazina, tiotixene, trifluoperazina, aloperidolo, flufenazina, droperidolo, zuclopentixolo e procloperazina.

15 Quando si usa un agente antipsicotico atipico, esso è preferibilmente scelto fra: amisulpride, aripiprazolo, asenapina, blonanserina, clotiapina, clozapina, iloperidone, lurasidone, mosapramina, olanzapina, paliperidone, perospirone, quetiapina,
20 remoxipride, risperidone, sertindole, sulpiride, ziprasidone, zotepina e loxapina. Preferibilmente, l'antipsicotico atipico è quetiapina.

Gli agenti antipsicotici possono essere eventualmente impiegati in associazione con altri
25 principi attivi. Ad esempio, nel caso del disturbo bipolare, gli agenti antipsicotici sono usati frequentemente in associazione a carbolitio avente funzione di stabilizzatore dell'umore e acido valproico.

30 In una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, l'inibitore AChEI donepezil è impiegato per ridurre gli effetti collaterali derivanti

dalla somministrazione dell'antipsicotico quetiapina.

I regimi di dosaggio dell'inibitore AChEI e dell'agente antipsicotico sono scelti in funzione di diversi fattori, tra cui: età, peso, sesso e condizione medica del paziente; forma di somministrazione; considerazioni farmacologiche come attività, efficacia, profili farmacocinetici e tossicologici del particolare inibitore o agente antipsicotico.

Preferibilmente, l'inibitore AChEI è somministrato in dosi nell'intervallo 0,1 - 100 mg/die, preferibilmente nell'intervallo 1 - 50 mg/die, ancor più preferibilmente nell'intervallo 2 - 15 mg/die. Le dosi possono essere somministrate in una o più porzioni nel corso della giornata, ad esempio da 1 a 4 porzioni.

Preferibilmente, l'agente antipsicotico è somministrato in dosi nell'intervallo 50 - 800 mg/die, preferibilmente nell'intervallo 75 - 600 mg/die, ancor più preferibilmente nell'intervallo 100 - 500 mg/die. Le dosi possono essere somministrate in una o più porzioni nel corso della giornata, ad esempio da 1 a 4 porzioni.

Vantaggiosamente, quando si somministra l'inibitore AChEI in accordo con la presente invenzione, il dosaggio dell'antipsicotico può essere effettuato ai normali livelli terapeutici indicati dalle linee guida per il trattamento dei disturbi psichiatrici, in quanto esso è accompagnato da ridotti effetti collaterali.

In accordo con la presente invenzione, pertanto, il trattamento con l'antipsicotico in un paziente affetto da sclerosi multipla può essere effettuato anche ai dosaggi più elevati rispetto al trattamento

che prevede la somministrazione del solo agente antipsicotico.

L'inibitore AChEI e l'antipsicotico possono essere somministrati per via orale, topica, transdermica, parenterale, inalazione (nasale od orale) o per via rettale in composizioni farmaceutiche contenenti uno o più eccipienti farmacologicamente accettabili, quali agenti veicolanti (*carriers*), diluenti, lubrificanti, leganti, agenti disintegranti, stabilizzanti, conservanti, ecc.. Ai fini della presente invenzione, il termine parenterale include le tecniche di iniezione sottocutanea, intravenosa, intramuscolare o di infusione.

La composizione farmaceutica può essere solida (es. compresse, compresse sublinguali, capsule, granuli), liquida (per somministrazioni orali o parenterali) oppure in forma di gel.

L'inibitore AChEI può essere somministrato simultaneamente, separatamente oppure sequenzialmente rispetto all'agente antipsicotico. Preferibilmente, l'inibitore AChEI è somministrato simultaneamente all'agente antipsicotico, più preferibilmente per via orale. Nel caso della somministrazione orale, preferibilmente l'inibitore AChEI e l'agente antipsicotico sono contenuti nella medesima composizione farmaceutica, ad esempio nella medesima capsula o compressa.

In alternativa, l'inibitore AChEI e l'agente antipsicotico possono essere somministrati in forma di due composizioni farmaceutiche separate, ciascuna contenente uno dei due principi attivi.

In un'ulteriore forma di realizzazione preferita,

l'inibitore AChEI è somministrato per via transdermica, così da garantire un livello di concentrazione sostanzialmente costante nell'organismo del paziente nell'arco della giornata.

5 Esempio

È stato osservato un paziente (uomo, 60 anni) affetto da sclerosi multipla in associazione a disturbi dello spettro bipolare.

10 La sclerosi multipla è stata diagnosticata all'età di 45 anni, quando il paziente ha iniziato a presentare alterazioni del ritmo sonno-veglia, stati di agitazione alternati a stati di depressione e stati maniacali. La condizione di sclerosi multipla è stata successivamente confermata dall'osservazione di placche a livello
15 centrale (tramite risonanza magnetica) e dalla presenza di auto-anticorpi nel liquor. Successivamente, alla condizione di sclerosi multipla, si è associato un disturbo psichiatrico diagnosticato come disturbo dello spettro bipolare.

20 Tale quadro clinico, pertanto, ha richiesto non solo la somministrazione di interferone (30 mg/settimana, somministrazione unica settimanale) per trattare la sclerosi multipla, ma anche la somministrazione di quetiapina (antipsicotico atipico)
25 per trattare il disturbo bipolare (400 mg/die).

A seguito del suddetto trattamento farmacologico, nel paziente si è osservato un peggioramento della sintomatologia complessiva con comparsa di una serie di disturbi aggiuntivi, quali disorientamento, vertigini,
30 disfagia (con forte rischio di soffocamento durante i pasti), difficoltà motoria, visione offuscata, peggioramento della diplopia, xerostomia, difficoltà di

linguaggio, ipoacusia e riduzione dell'attenzione qualificabili come effetti collaterali dell'agente antipsicotico.

Si è inoltre osservato che i suddetti sintomi
5 miglioravano in modo evidente, seppure solo temporalmente, quando il paziente (accanito fumatore di sigarette) aspirava ad ampie e ravvicinate boccate il fumo di sigaretta. In particolare, a seguito dell'aspirazione del fumo di sigaretta, nel paziente si
10 osservava il recupero di parte della capacità motoria, del senso dell'equilibrio nonché il miglioramento della postura e della vista.

A seguito della riduzione del dosaggio della quetiapina a 200 mg/die, è stata poi osservata una
15 rapida riduzione dei suddetti sintomi (il paziente ha recuperato sostanzialmente la propria capacità motoria, tornando a camminare e svolgere piccole attività quotidiane). Ciò ha confermato che i sintomi aggiuntivi osservati erano sostanzialmente effetti collaterali
20 dell'azione dell'antipsicotico.

La somministrazione di una dose ridotta di antipsicotico, se da un lato è stata accompagnata da una riduzione degli effetti collaterali, dall'altro non è risultata sufficiente a garantire un trattamento
25 efficace del disturbo dello spettro bipolare.

È stata quindi somministrata al paziente una dose di quetiapina pari a 300 mg/die. Contestualmente, al paziente è stata somministrata anche rivastigmina (inibitore AChEI) per via transdermica, applicando un
30 cerotto a rilascio controllato di rivastigmina (4,6 mg/24 ore).

Sorprendentemente, la somministrazione

dell'inibitore AChEI si è rilevata efficace nel trattamento degli effetti collaterali dell'agente antipsicotico, questi ultimi essendosi manifestati in forma ridotta.

5 L'esperimento ha quindi dimostrato che, se trattato anche con un inibitore AChEI, il paziente può essere trattato con un dosaggio di agente antipsicotico sufficiente (o comunque più elevato) per fronteggiare il disturbo dello spettro bipolare, senza tuttavia
10 indurre sostanziali effetti collaterali, quali gli effetti collaterali osservati nel trattamento con la sola quetiapina.

Senza voler fare riferimento ad alcuna particolare teoria, si ritiene che l'esperimento sopra descritto
15 metta in evidenza che la quetiapina, somministrata alle dosi normali consigliate per i pazienti affetti soltanto da disturbi psichiatrici, peggiora la condizione di già ridotta velocità del potenziale d'azione in un paziente affetto da sclerosi multipla,
20 probabilmente per effetto del blocco dei recettori D_2 a livello striatale e dall'azione diretta dell'antipsicotico sui recettori colinergici (centrali e periferici). Gli antipsicotici, compresi quelli di seconda generazione, pur mostrando un'ampia
25 tollerabilità in pazienti affetti solo da disturbi psichiatrici, inducono invece effetti collaterali notevoli (anche a bassi dosaggi) in soggetti affetti anche da sclerosi multipla.

La somministrazione dell'inibitore AChEI, grazie
30 al fatto che questa si lega ai recettori colinergici al posto della quetiapina, permette invece di potenziare le vie neuronali, con conseguente limitazione degli

effetti collaterali causati dall'antipsicotico.

La suddetta sperimentazione ha dimostrato quindi
che un inibitore AChEI può essere efficacemente
somministrato per trattare o prevenire gli effetti
5 collaterali dei farmaci antipsicotici in pazienti
affetti da disturbi psichiatrici associati a una
condizione di sclerosi multipla.

Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. Inibitore dell'acetilcolinesterasi per l'uso nel trattamento o prevenzione degli effetti collaterali causati dalla somministrazione di un agente
5 antipsicotico in un paziente affetto da disturbi psichiatrici associati a una condizione di sclerosi multipla.

2. Inibitore secondo la rivendicazione 1 scelto fra: donepezil, rivastigmina, galantamina e loro
10 combinazioni.

3. Inibitore secondo una o più delle precedenti rivendicazioni, in cui detto agente antipsicotico è un antipsicotico tipico scelto fra: clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, levomepromazina, loxapina,
15 molindone, perfenazina, tiotixene, trifluoperazina, aloperidolo, flufenazina, droperidolo, zuclopentixolo e procloperazina.

4. Inibitore secondo una o più delle precedenti rivendicazioni, in cui detto agente antipsicotico è un
20 antipsicotico atipico scelto fra: amisulpride, aripiprazolo, asenapina, blonanserina, clotiapina, clozapina, iloperidone, lurasidone, mosapramina, olanzapina, paliperidone, perospirone, quetiapina, remoxipride, risperidone, sertindole, sulpiride,
25 ziprasidone, zotepina e loxapina.

5. Inibitore secondo la rivendicazione 1, in cui detto agente antipsicotico è la quetiapina e detto agente inibitore dell'acetilcolinesterasi è donepezil.

6. Inibitore secondo una o più delle precedenti
30 rivendicazioni da somministrarsi in una quantità nell'intervallo 0,1 - 100 mg/die, preferibilmente nell'intervallo 1 - 50 mg/die, ancor più

preferibilmente nell'intervallo 2 - 15 mg/die.

7. Inibitore secondo una o più delle precedenti rivendicazioni in cui detto agente antipsicotico è da somministrarsi in una quantità nell'intervallo 50 - 800
5 mg/die, preferibilmente nell'intervallo 75 - 600 mg/die, ancor più preferibilmente nell'intervallo 100 - 500 mg/die.

8. Inibitore secondo una o più delle precedenti rivendicazioni in cui detti disturbi psichiatrici
10 comprendono almeno i disturbi dello spettro bipolare.

9. Composizione farmaceutica comprendente un inibitore dell'acetilcolinesterasi, un agente antipsicotico e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili per uso nel trattamento o prevenzione dei
15 disturbi psichiatrici associati a una condizione di sclerosi multipla.

10. Kit di parti comprendente un inibitore dell'acetilcolinesterasi insieme con istruzioni per l'uso simultaneo, separato o sequenziale di detto
20 agente inibitore in combinazione con un agente antipsicotico nel trattamento o prevenzione degli effetti collaterali causati dalla somministrazione di un agente antipsicotico in un paziente affetto da disturbi psichiatrici associati a una condizione di
25 sclerosi multipla.

Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.