



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 632**

51 Int. Cl.:
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03729907 .0**
86 Fecha de presentación : **19.06.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1545552**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Terapia de combinación en la que se usa un inhibidor de la reabsorción de serotonina.**

30 Prioridad: **20.06.2002 DK 2002 00943**
20.06.2002 US 390851 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **H. LUNDBECK A/S**
Ottiliavej 9
2500 Valby-Copenhagen, DK

72 Inventor/es: **Mork, Arne;**
Cremers, Thomas, Ivo, Franciscus, Hubert y
Willigers, Sandra

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 282 632 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

Terapia de combinación en la que se usa un inhibidor de la reabsorción de serotonina.

La presente invención se refiere a la combinación de un inhibidor de la reabsorción de serotonina y un antagonista de receptor GABA_B. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de ciertos compuestos, y a composiciones de compuestos que tienen actividad inhibidora de la reabsorción de serotonina y actividad antagonista, agonista parcial o agonista inversa de GABA_B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión y otros trastornos afectivos. El efecto inhibidor de la reabsorción de serotonina y el efecto antagonista, agonista parcial o agonista inverso de GABA_B combinados puede residir en la misma entidad química o en dos entidades químicas separadas.

Fundamento

Los inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (a los que se hace referencia en adelante como SSRIs) se han convertido en los productos terapéuticos de primera elección en el tratamiento de depresión, ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, porque son eficaces, bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable comparados con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, los estudios clínicos sobre trastornos de depresión y ansiedad indican que la falta de respuesta a los SSRIs es sustancial, de hasta el 30%. Otro factor en el tratamiento antidepresivo, a menudo descuidado, es la conformidad, que tiene un efecto bastante profundo sobre la motivación del paciente para continuar la farmacoterapia.

Antes que nada, hay un retraso en el efecto terapéutico de los SSRIs. A veces incluso empeoran los síntomas durante las primeras semanas de tratamiento. En segundo lugar, la disfunción sexual es un efecto secundario común a todos los SSRIs. Sin dirigirse a estos problemas, no ocurrirá probablemente un progreso real en la farmacoterapia de trastornos de depresión y ansiedad.

Con el fin de hacer frente a la falta de respuesta, los psiquiatras utilizan a veces estrategias de aumento. El aumento de la terapia antidepresiva puede conseguirse mediante co-administración de estabilizadores del humor tales como carbonato de litio o triyodotironina o mediante el uso de electroshock.

En 1993, se describió una estrategia de aumento con pindolol por Artigas *et al.* en *Trends Pharmacol. Sci.*, 14, págs. 262-263. La idea de Artigas se basa en experimentos de microdiálisis intracerebral en animales. De hecho, estudios neuroquímicos posteriores contruidos sobre la hipótesis de desensibilización por Blier y colaboradores indicaron que el retraso en el efecto terapéutico de antidepresivos está relacionado con una desensibilización gradual de autorreceptores 5-HT (Blier *et al.*, *J. Clin. Psychopharmacol.* **1987**, 7 supl. 6, 24S-35S). Un punto clave en su hipótesis es que los efectos de los SSRIs en los autorreceptores somatodendríticos que controlan la liberación (5-HT_{1A}) limitan la liberación de 5-HT en áreas terminales y así el efecto de la inhibición de absorción de 5-HT en estas regiones. Esto es apoyado por experimentos de microdiálisis en ratas, mostrando que el aumento de 5-HT extracelular obtenido por una dosis simple de un SSRI es aumentado por co-administración de un antagonista de autorreceptor 5-HT_{1A} (Invernizzi *et al.* *Brain Res.* **1992**, 584, págs. 322-324 y Hjorth, S., *J. Neurochem.* **1993**, 60, págs. 776-779).

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la reabsorción de serotonina y un antagonista de receptor 5-HT_{1A} se ha evaluado en varios estudios (Innis, R.B. *et al.* *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, 143, págs. 1095-204 y Gartside, S.E., *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 115, págs. 1064-1070, Blier, P. *et al.* *Trends in Pharmacol. Science* **1994**, 15, 220). En estos estudios se encontró que los antagonistas de receptor 5-HT_{1A} suprimirían el freno inicial en la neurotransmisión de 5-HT inducido por los inhibidores de la reabsorción de serotonina y producir así un empuje inmediato de la transmisión de 5-HT y un comienzo rápido de acción terapéutica.

Se han presentado varias solicitudes de patente que cubren el uso de una combinación de un antagonista de 5-HT_{1A} y un inhibidor de la reabsorción de serotonina para el tratamiento de depresión (véanse, por ejemplo, documentos EP-A2-687 472 y EP-A2-714 663).

Otro método para aumentar el 5-HT terminal sería mediante el bloqueo del autorreceptor 5-HT_{1A}. Los experimentos de microdiálisis en ratas han mostrado realmente que un aumento de 5-HT hipocámpico por citalopram es potenciado por GMC 2-29, un antagonista de receptor 5-HT_{1B} experimental.

Se han presentado también varias solicitudes de patente que cubren la combinación de un SSRI y un antagonista o antagonista parcial de 5-HT_{1B} (documentos WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 y WO 99/13877).

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibidor más importante en el cerebro; hasta el 50% de todas las sinapsis centrales son GABA-érgicas (Paredes R.G. & Agmo A., *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, vol. 16: págs. 145-170 (1992)).

Las noradrenalina, dopamina y serotonina (5-HT) están todas bajo el control inhibidor de GABA (Haefely W. The role of GABA in anxiolytic/antidepressant drug action. Elliott M.M., Heal D.J. & Marsden C.A. (reds.), págs. 151-168, John Wiley & Sons, Nueva York (1992)). Hay dos subtipos de receptores GABA, GABA_A y GABA_B, que se han estudiado extensamente y se ha realizado su influencia en la función nerviosa y liberación de 5HT.

Así, la estimulación del receptor GABA_A con el agonista muscimol redujo la actividad celular de 5-HT y la liberación de 5-HT en los núcleos del rafe (Tao R. & Auebach S.B.J. *Psychopharmacology* vol. 14(2): págs. 100-113 (2000)) y el bloqueo de receptores GABA_A aumenta el encendido y eleva a continuación niveles de 5-HT extracelular (véase después - bicuculina & Tao R. *et al.*, *British Journal of Pharmacology* vol. 119: págs. 1375-1384 (1996)).

El agonista de GABA_B baclofeno produjo una disminución de 5-HT en el rafe y reducción en el prosencéfalo (Tao R. *et al.*, *British Journal of Pharmacology* vol. 119: págs. 1375-1384 (1996)) y, cuando se administra por sí mismo el antagonista de GABA_B faclofeno, está exento de efecto en los niveles de 5-HT en el rafe (Abellán M.T. *et al.*, *Neuroreport* vol. 11: págs. 941-945 (2000); Tao R. *et al.*, *British Journal of Pharmacology* vol. 119: págs. 1375-1384 (1996) o en el prosencéfalo (véase después & Tao R. *et al.*, *British Journal of Pharmacology* vol. 119: págs. 1375-1384 (1996)). Sin embargo, se mostró que el faclofeno, cuando se administra centralmente en el hipocampo o sistémicamente, aumenta significativamente los efectos de citalopram en los niveles de 5-HT extracelular, como se demuestra en los hallazgos indicados aquí.

La invención

Se ha encontrado sorprendentemente ahora que un antagonista de GABA_B aumentará el efecto de un SSRI en los niveles de 5-HT extracelular.

Se sugiere por tanto que la combinación de un SSRI y un antagonista de GABA_B o una molécula, que tenga las propiedades inhibidora de la reabsorción de 5-HT y antagonista de GABA_B, tendría una mejor eficacia y un comienzo más rápido que un SSRI solo.

Se reivindica el antagonismo en cualesquiera variantes de empalme de GABA_B, incluyendo aunque sin limitarse a ellas GABA_{BR1a} y GABA_{BR1b}.

Esta invención cubre SSRI + antagonista de GABA_B en moléculas separadas o en la misma molécula.

La presente invención proporciona así:

El uso de un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, para la preparación de una composición farmacéutica a usar en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI).

La presente invención se refiere al uso de un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y otro compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de la reabsorción de serotonina.

La presente invención se refiere también al uso de un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y/o proporcionar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina.

En una realización preferida, la invención se refiere al uso como antes, en el que se usa el inhibidor de la reabsorción de serotonina para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático o trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas y cualquier otro trastorno que responda a un SRI.

En otra realización, la invención se refiere al uso de

- a) un compuesto que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina y un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, o
- b) una combinación de un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y un compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B,

para la preparación de una composición farmacéutica o juego (juego de partes) útil para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de la reabsorción de serotonina.

En dos realizaciones independientes, la invención se refiere al uso de un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y un compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, para la preparación de:

(a) una composición farmacéutica, o

(b) un juego

útil para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de la reabsorción de serotonina.

En una realización adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica o juego que comprende:

a) un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, o

b) una combinación de un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y otro compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B,

y opcionalmente vehículos o diluyentes aceptables farmacéuticamente.

En dos realizaciones individuales adicionales, la invención se refiere a una composición farmacéutica o un juego que comprende un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y otro compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, y opcionalmente vehículos o diluyentes aceptables farmacéuticamente.

En otra realización todavía, la invención se refiere a un método para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de la reabsorción de serotonina, que comprende administrar a una persona que lo necesite una cantidad eficaz terapéuticamente de

a) un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, o

b) una combinación de un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y un compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B.

Cuando quiera que se mencionen, cada una de las opciones

a) un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, y

b) una combinación de un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y un (u otro) compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B

se pretende que sean realizaciones individuales. Por consiguiente, cada una de ellas puede reivindicarse individualmente.

Cada una de las indicaciones médicas depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a un SRI se pretende que sea una realización individual. Por consiguiente, cuando quiera que se mencionen en la presente descripción, cada una de las indicaciones especificadas antes puede reivindicarse individualmente.

Cuando quiera que se mencionen las indicaciones depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a SRI

en relación con el uso de un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B, y un SRI, una composición farmacéutica, un juego, un método de tratamiento y un método para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento, se pretende que sea una realización individual. Por consiguiente, cada una de las indicaciones especificadas antes puede reivindicarse individualmente junto con dicho uso de un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y un SRI, una composición farmacéutica, un juego, un método de tratamiento y un método para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento.

En una realización particular, se usa un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo según la invención.

En otra realización particular, se usa un compuesto, que es selectivo para el receptor GABA_B según la invención.

En una realización adicional, se usa un compuesto, que es un antagonista, un agonista inverso en el receptor GABA_B según la invención.

La composición farmacéutica o juego según la invención pueden administrarse por administración simultánea. La expresión “administración simultánea” según se usa aquí significa que el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y el SRI se administran con una separación de tiempo de no más de 15 minutos, tal como mucho 10 minutos, tal como mucho 5 minutos o tal como mucho 2 minutos. El antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y el SRI pueden estar contenidos en la “misma forma de dosificación unitaria” o en “formas de dosificación discretas”. Según se usa aquí, la expresión “misma forma de dosificación unitaria” significa una forma de dosificación que comprende el SRI y el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B. Según se usa aquí, la expresión “forma de dosificación discreta” significa que el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B está comprendido en una forma de dosificación y que el SRI está comprendido en otra forma de dosificación.

La administración simultánea de antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y el SRI se combina opcionalmente con administración de dosis suplementarias de antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B. Las dosis suplementarias de antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B pueden darse por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día mientras que el SRI y el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B que se administran por “administración simultánea” pueden darse una o más veces al día, por ejemplo, una vez al día o, por ejemplo, dos veces al día. Por consiguiente:

- el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y el SRI pueden administrarse por administración simultánea una vez al día y pueden administrarse dosis suplementarias de antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B 1, 2, 3 o 4 veces al día, tal como 1, 2 o 3 veces al día, tal como una vez o dos veces diariamente, tal como dos veces diariamente o tal como una vez diariamente, o

- el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y el SRI pueden administrarse por administración simultánea dos veces al día y pueden administrarse dosis suplementarias de antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B 1, 2, 3 o 4 veces al día, tal como 1, 2 o 3 veces al día, tal como una vez o dos veces diariamente, tal como dos veces diariamente o tal como una vez diariamente.

Alternativamente, la composición farmacéutica o juego según la invención se administra por administración secuencial. La expresión “administración secuencial” según se usa aquí significa que se administran 1 o más dosis diarias de antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y 1 o más dosis diarias de SRI con una separación de tiempo entre dos dosis administradas de más de 15 minutos y menos de 4 horas, tal como más de 2 horas y menos de 4 horas, tal como más de 15 minutos y menos de 2 horas, tal como más de 1 hora y menos de 2 horas, tal como más de 30 minutos y menos de 1 hora, tal como más de 15 minutos y menos de 30 minutos. El SRI o el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B pueden administrarse primero. El antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y el SRI están contenidos en formas de dosificación discretas, contenidas opcionalmente en el mismo recipiente o paquete. Típicamente, pueden administrarse 1, 2, 3, 4 o 5 dosis diarias de antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y 1 o 2 dosis diarias de SRI. Por consiguiente:

- el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y el SRI pueden administrarse una vez al día y el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B puede administrarse 1, 2, 3, 4 o 5 veces al día, tal como 1, 2, 3 o 4 veces al día, tal como 1, 2 o 3 veces al día, tal como una vez o dos veces diariamente, o tal como dos veces diariamente o una vez diariamente,

- el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B y el SRI pueden administrarse dos veces al día y el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B puede administrarse 1, 2, 3, 4 o 5 veces al día, tal como 1, 2, 3 o 4 veces al día, tal como una 1, 2 o 3 veces al día, tal como una vez o dos veces al día, tal como dos veces diariamente o tal como una vez diariamente.

Por consiguiente, la composición farmacéutica o juego según la invención pueden adaptarse para administración simultánea de los ingredientes activos, o pueden adaptarse para administración secuencial de los ingredientes activos. Cuando la composición farmacéutica o juego se adapta para administración simultánea, los ingredientes activos pueden estar contenidos en la misma forma de dosificación unitaria. Cuando la composición farmacéutica o juego se

adapta para administración secuencial, los ingredientes activos están contenidos en formas de dosificación discretas, opcionalmente contenidas en el mismo recipiente o paquete. Según se usa aquí, un “ingrediente activo” significa un SRI o un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B.

5 Un juego (juego de partes) comprende una preparación del antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor GABA_B en una primera forma de dosificación unitaria, y el SRI en una segunda forma de dosificación unitaria, y el recipiente significa para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

10 En particular, la presente invención se refiere al uso de, y a composiciones farmacéuticas o juegos que comprenden las siguientes combinaciones:

CGP 55845 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, vilazodona, duloxetina, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

15 CGP 62349 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

20 CGP 71982 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

CGP 76290 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

25 CGP76291 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

CGP 35348 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

30 CGP 36742 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

CGP 46381 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

35 CGP 52432 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

40 CGP 54626 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

CGP 55845, CGP 62349, CGP 71982, CGP 76290, CGP 76291, CGP 35348, CGP 36742, CGP 46381, CGP 52432 y CGP 54626 se describen en Bowery NG *et al. Pharmacological Reviews* **2002**, 54 N° 2, págs. 247-264.

45 SCH 50911 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

Faclofeno y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

50 Saclofeno y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

55 2-Hidroxisaclofeno y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina,

GAS 360 y un SRI seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramin.

60 En una realización final, la presente invención se refiere a un método para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad
65 con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de la reabsorción de serotonina, que comprende, en cualquier orden:

(a) medir la capacidad de compuestos de ensayo para inhibir la reabsorción de serotonina y seleccionar los compuestos que tienen un valor de IC_{50} inferior a 20 nM;

(b) medir la afinidad de compuestos de ensayo al receptor $GABA_B$ y seleccionar los compuestos.

y medir a continuación la eficacia de los compuestos seleccionados en el receptor $GABA_B$ y seleccionar los compuestos que son antagonistas, agonistas inversos en el receptor.

Los ligandos de $GABA_B$ preferidos muestran afinidad inferior a 1,5 μM , mientras que otros ligandos preferidos muestran afinidad inferior a 1,0 μM y aún otros ligandos preferidos muestran afinidad inferior a 500 nM. Son todavía más preferidos con afinidad inferior a 100 nM.

Son ejemplos de ensayos para selección/detección de antagonistas, agonistas inversos o agonistas parciales de $GABA_B$, por ejemplo, los siguientes:

Se describe ensayo de unión para la detección de compuestos con afinidad para receptores $GABA_B$ en Karla *et al. J. Med. Chem.* **1999**, 42(11), 2053-2059; o Frydenvang *et al. Chirality* **1994**, 6(7); 583-589;

Son ensayos de eficacia para la detección de antagonistas, agonistas parciales o agonistas inversos en los receptores $GABA_B$ por ejemplo: Kamachi *et al. Brain Res.* **1990**, 506(2), 181-186; o Brauner-Osborne *et al. Br. J. Pharmacol.* **1999**, 128(7), 1370-1374.

La invención cubre también compuestos identificados según este método, pero no está limitada a estos métodos de ensayo.

Según la invención, se ha encontrado que la co-administración de antagonista o agonista inverso de receptor $GABA_B$ y un inhibidor de la reabsorción de serotonina produce un aumento significativo del nivel de serotonina en áreas terminales, según se mide en experimentos de microdiálisis, en comparación con la administración del inhibidor de la reabsorción de serotonina solo.

Según la invención, estudios en animales han mostrado que el antagonista o agonista inverso de receptor $GABA_B$ pueden proporcionar comienzo rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de la reabsorción de serotonina y potenciar el potencial ansiolítico de los inhibidores de la reabsorción de serotonina.

El uso de una combinación de antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$ y un inhibidor de la reabsorción de serotonina puede reducir en gran medida la cantidad de inhibidor de la reabsorción de serotonina necesaria para tratar depresión y otros trastornos afectivos, y puede reducir así los efectos secundarios causados por el inhibidor de la reabsorción de serotonina. En particular, la combinación de una cantidad reducida de SRI y un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$ puede reducir el riesgo de disfunción sexual inducida por SSRI y trastornos del sueño.

La co-administración de un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$ y un inhibidor de la reabsorción de serotonina también puede ser útil para el tratamiento de depresión refractaria, es decir, depresión, que no puede tratarse apropiadamente por administración de un inhibidor de la reabsorción de serotonina solo. Típicamente, pueden usarse el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$ como terapia añadida para el aumento de la respuesta a SRI en pacientes en los que no se ha conseguido al menos una reducción del 40-60% de los síntomas durante las 6 primeras semanas de tratamiento con un SRI.

Los compuestos que son tanto inhibidores de la reabsorción de serotonina como antagonistas, agonistas inversos o agonistas parciales de receptor $GABA_B$ pueden tener las mismas ventajas farmacológicas que la combinación de un inhibidor de la reabsorción de serotonina y un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$ con respecto a la reducción de efectos secundarios y comienzo rápido en el tratamiento de pacientes resistentes al tratamiento.

Se han descrito en la bibliografía muchos antidepresivos con efecto inhibidor de la reabsorción de serotonina. Cualquier compuesto activo farmacológicamente, que ejerza principal o parcialmente su efecto terapéutico mediante inhibición de la reabsorción de serotonina en el CNS, pueden beneficiarse del aumento con un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$.

La siguiente lista contiene un cierto número de inhibidores de la reabsorción de serotonina, que pueden beneficiarse del aumento con un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, desmetilvenlafaxina, duloxetina, dapoxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, N-óxido de imipramina, desipramina, pirandamina, dazepinilo, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, indeloxazina, tiflucarbina, vicalina, milnacipran, bazineprina, YM 922, S 3305, F 98214-TA, FI 4503, A 80426, EMD 86006, NS 2389, S 3305, OPC 14523, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepin, amoxapina, nitroxazepina, McN 5652, McN 5707, VN 2222, L 792339, roxindol, YM 35992, OI 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptilina, N-óxido de amitriptilina, nortriptilina, CL 255.663, pirlin-

dol, indatralina, LY 280253, LY 285974, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezol, diclofensina, trazodona, BMY 42.569, NS 2389, sercloremina, nitroquipazina, ademetonina, sibutramina, desmetilsubitramina, di-desmetilsubitramina, clovoxamina vilazodona. Los compuestos mencionados antes pueden usarse en forma de la base o una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente de la misma. Cada uno de los inhibidores de la reabsorción de serotonina mencionados antes se pretende que sea una realización individual. Por consiguiente, cada uno de ellos y su uso puede reivindicarse individualmente.

Se prefieren compuestos tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, desmetilvenlafaxina, duloxetina, dapoxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, N-óxido de imipramina, desipramina, pirandamina, dazepinilo, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, imeldina, ifoxetina, indeloxazina, tiftucarbina, viqualina, milnacipran, bazineprina, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepinina, amoxapina, nitroxazepina, roxindol, amitriptilina, N-óxido de amitriptilina, nortriptilina, pirlindol, indatralina, napamezol, diclofensina, trazodona, sercloremina, nitroquipazina, ademetonina, sibutramina, desmetilsubitramina, didesmetilsubitramina, clovoxamina vilazodona,

N-[(1-[(6-fluoro-2-naftalenil)metil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-3-piridina carboxamida (WY 27587),

[trans-6-(2-clorofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirroló-(2,1-a)isoquinolina] (McN 5707),

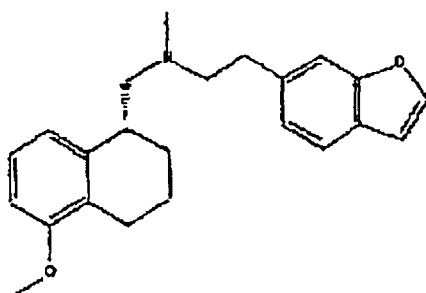
(hidrocloruro de di-4-exo-amino-8-cloro-benzo-(b)-biciclo[3.3.1]nona-2-6 alfa(10 alfa)-dieno) (Org 6997),

hidrocloruro de (di)-(5 alfa, 8 alfa, 9 alfa)-5,8,9,10-tetrahidro-5,9-metanobenzocicloocten-8-amina (Org 6906),

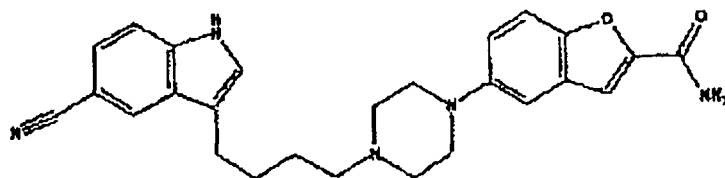
2,2-dióxido de [2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]etil]-3-isopropil-6-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-1H-2,1,3-benzotiadiazina (LY 393558),

[4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina] (CGP 6085),

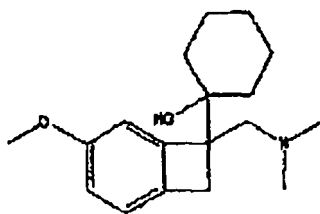
dimetil-[5-(4-nitro-fenoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il]-amina (RU 25.591),



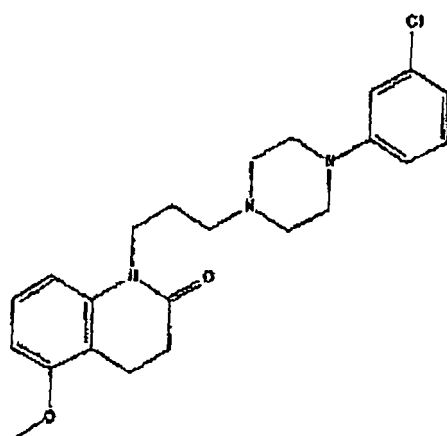
(A 80426),



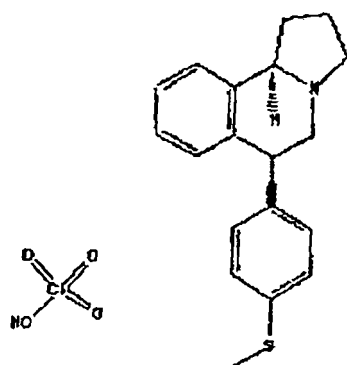
(EMD 86006),



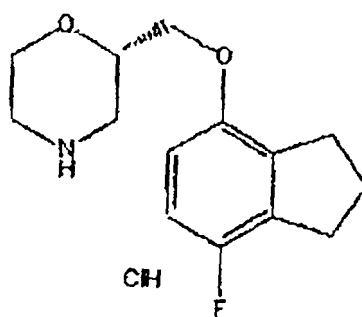
(S33005),



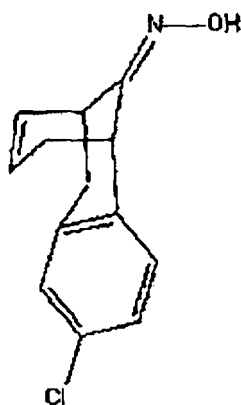
(OPC 14523),



(McN 5652),



(YM 35992),



(Org 6582).

Los compuestos mencionados antes pueden usarse en forma de la base o una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente de la misma. Cada uno de los inhibidores de la reabsorción de serotonina especificados antes se pretende que sea una realización individual. Por consiguiente, cada uno de ellos y su uso puede reivindicarse individualmente.

Otros compuestos terapéuticos, que pueden beneficiarse del aumento con antagonistas, agonista inverso o agonistas parciales de receptor $GABA_B$ incluyen compuestos que causan una elevación en el nivel extracelular de 5-HT en la fisura sináptica, aunque no sean inhibidores de la reabsorción de serotonina. Un compuesto tal es tianeptina.

Por consiguiente, otros compuestos distintos de SRIs que causan una elevación del nivel extracelular de serotonina pueden usarse en lugar de SRIs en cada aspecto de la invención como se ha descrito aquí.

La lista anterior de inhibidores de la reabsorción de serotonina y otros compuestos, que causan un aumento del nivel extracelular de serotonina, no pueden considerarse como limitativos.

Los SRIs que son particularmente preferidos según la presente invención incluyen citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina,

La expresión inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo (SSRI) significa un inhibidor de los transportadores de monoamina, que tiene un efecto inhibidor más fuerte en el transportador de serotonina que los transportadores de dopamina y noradrenalina. Los SSRIs particularmente preferidos según la invención son citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, duloxetina, vilazodona y paroxetina.

En realizaciones individuales particulares, se usan citalopram o escitalopram.

La siguiente lista contiene un cierto número de antagonistas, agonistas parciales o agonistas inversos de $GABA_B$, que pueden usarse según la invención: CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, CGP-46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-62349, SCH 50911, GAS-360, faclofeno, saclofeno, 2-hidroxisaclofeno. Cada uno de los antagonistas, agonistas parciales o agonistas inversos de $GABA_B$ especificados antes se pretende que sea una realización individual. Por consiguiente, cada uno de ellos puede reivindicarse individualmente.

En una realización preferida, se selecciona un ligando de receptor $GABA_B$ entre CGP 71982, CGP 76290, CGP 55845 y CGP 62349.

En realizaciones individuales particulares, se usan faclofeno, 2-hidroxisaclofeno o CGP-46381.

Cuando se mencionen, cada una de las expresiones “antagonista, agonista parcial o agonista inverso de $GABA_B$ ”, “antagonista, agonista parcial o agonista inverso de receptor $GABA_B$ ”, “ligando de $GABA_B$ ” y “ligando de receptor $GABA_B$ ” significa antagonista de receptor $GABA_B$, agonista parcial de receptor $GABA_B$ o agonista inverso de receptor $GABA_B$. Cada uno de los cuales se pretende que sea una realización individual. Por consiguiente, cada una de estas realizaciones y su uso pueden reivindicarse individualmente.

Una realización particular se refiere a un antagonista de receptor $GABA_B$ y a su uso.

Composiciones farmacéuticas

Cada uno de los ingredientes activos según la invención puede administrarse solo o junto o en combinación con vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente, en dosis simples o múltiples. Las composiciones farmacéuticas

según la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes aceptables farmacéuticamente así como cualesquiera otros coadyuvantes y excipientes conocidos según técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, red., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y edad del sujeto a tratar, de la naturaleza del estado a tratar y del ingrediente activo o ingredientes activos específicos escogidos.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, pastillas, grageas, píldoras, comprimidos, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, pueden prepararse con revestimientos tales como revestimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar liberación controlada de uno o más ingredientes activos, tal como liberación sostenida o prolongada según métodos muy conocidos en la técnica.

Las formulaciones de dosificación líquida para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas estériles, así como polvos estériles a reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. También se consideran dentro del alcance de la presente invención formulaciones inyectables de depósito.

25 Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención o las que se fabrican según esta invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo oralmente en forma de pastillas, cápsulas, polvos, jarabes, etc., o parenteralmente en forma de soluciones para inyección. Para preparar tales composiciones, pueden usarse métodos muy conocidos en la técnica, y pueden usarse cualesquiera vehículos, diluyentes, excipientes u otros aditivos aceptables farmacéuticamente usados normalmente en la técnica.

30 Una dosificación oral típica de cada uno de los ingredientes activos está en el intervalo de alrededor de 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de alrededor de 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferiblemente de alrededor de 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrados en una o más dosificaciones, tal como de 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto tratado, de la naturaleza y gravedad del estado tratado y de cualesquiera enfermedades concomitantes a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Para vías parenterales tales como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, típicamente las dosis son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.

45 Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal de la misma aceptable farmacéuticamente. Un ejemplo es una sal de adición de base de un compuesto que tenga la utilidad de un ácido libre. Cuando un ingrediente activo contiene un ácido libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión de un ácido libre del ingrediente activo con un equivalente químico de una base aceptable farmacéuticamente.

50 Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de uno o más ingredientes activos en solución acuosa, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete, estériles. Tales soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido hacerse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos disponibles fácilmente por técnicas estándares conocidas por los expertos en la técnica.

60 Pueden prepararse soluciones para inyecciones disolviendo uno o más ingredientes activos y posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la solución en un volumen deseado, esterilizando la solución y llenando con ella ampollas o viales adecuados. Puede añadirse cualquier aditivo adecuado usado convencionalmente en la técnica, tal como agentes de tonicidad, agentes de conservación, antioxidantes, etc.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos.

65 Son ejemplos de vehículos sólidos lactosa, alabastro, sacarosa, ciclodextrina, talco, agar, pectina, acacia, ácido esteárico y alquiléteres inferiores de celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato magnésico, gelatina, lactosa, gomas y similares.

Pueden usarse cualesquiera otros coadyuvantes o aditivos usados habitualmente para tales fines, tales como colorantes, saporíferos, agentes de conservación, etc., siempre que sean compatibles con el ingrediente o ingredientes activos usados.

5 Son ejemplos de vehículos líquidos jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De modo similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

10 Las composiciones farmacéuticas formadas combinando uno o más ingredientes activos de la invención con los vehículos farmacéuticos aceptables se administran después fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica de farmacia.

15 Los ingredientes activos de la invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas similares o desemejantes y formas unitarias de ellas.

20 Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede ser tableta, puesta en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o glóbulo, o puede estar en forma de pastilla o comprimido.

La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero será usualmente de alrededor de 25 mg a aproximadamente 1 g.

25 Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más ingredientes activos en combinación con sustancias activas farmacológicamente adicionales tales como las descritas anteriormente.

30 Descripción breve de las figuras

Figura 1. Efecto de la administración local de bicuculina (50 μ M), seguida por administración sistémica de citalopram 10 μ moles/kg s.c.

35 Figura 2. Efecto de la administración local de faclofeno (50 μ M), seguida por administración sistémica de citalopram 10 μ moles/kg s.c.

40 Figura 3. Efecto de la co-administración de faclofeno (2 mg/kg s.c.), seguida por administración sistémica de citalopram (10 μ moles/kg s.c.).

Figura 4. Efecto de la administración de antagonista de GABA_B 2-hidroxisaclofeno (2 mg/kg s.c.) en el aumento inducido por citalopram de los niveles de 5-HT en hipocampo ventral de rata. $F(1,172) = 3,01$, $P < 0,05$. citalopram 10 μ moles/kg s.c., $n = 13$, citalopram 10 μ moles/kg s.c. y 2-hidroxisaclofeno 2 mg/kg s.c. $n = 3$.

45 Figura 5. Efecto de la administración de antagonista de GABA_B CGP 46381 (mg/kg s.c.) en el aumento inducido por citalopram de los niveles de 5-HT en hipocampo ventral de rata. citalopram 10 μ moles/kg s.c., $n = 13$, citalopram 10 μ moles/kg s.c. y CGP 46381 0,5 mg/kg s.c. $n = 5$; CGP 46381 10 mg/kg s.c. $n = 2$.

50 Figura 6. Efecto de la administración de antagonista de GABA_B faclofeno (2 mg/kg s.c.) en el aumento inducido por citalopram de los niveles de 5-HT en el córtice prefrontal de rata. $F(1,198) = 3,25$, $P < 0,05$. citalopram 10 μ moles/kg s.c., $n = 13$, citalopram 10 μ moles/kg s.c. y faclofeno 2 mg/kg s.c. $n = 4$.

Materiales y métodos

55 Animales

Se usaron para los experimentos ratas albinas machos de una cepa derivada de Wistar (285-320 g; Harlan, Zeist, Países Bajos). Para la cirugía, se alojaron individualmente las ratas en jaulas de plástico (35 x 35 x 40 cm), y tenían acceso libre a alimento y agua. Se mantuvieron los animales en un programa de 12 h de luz (luz a las 7:00 a.m.).
60 Los experimentos fueron concordantes con las declaraciones de Helsinki y se aprobaron por el comité de cuidado de animales de la facultad de matemáticas y ciencia natural de la Universidad de Groningen.

Fármacos

65 Se usaron los siguientes fármacos: hidrobromuro de citalopram, 2-hidroxisaclofeno, CGP 46381 (Lundbeck A/S, Copenhague, Dinamarca), faclofeno y (+)-bicuculina (Sigma, St Louis, EE.UU.).

Cirugía

Se realizó microdialísis de niveles de serotonina del cerebro usando sondas con forma de I de fabricación propia, de fibra de diálisis de copolímero de poliacrilonitrilo/metilsulfonato sódico (d.i. 220 μm , d.e. 0,31 μm , AN 69, Hospal, Italia). Las ratas con cirugía precedente se anestesiaron usando isoflurano ($\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$; 300/300 ml/min). Se usó para anestesia local HCl-lidocaína, 10% (m/v). Se pusieron las ratas en un marco estereotáxico (Kopf, EE.UU.), y se insertaron las sondas en hipocampo ventral (Hipo V., L +4,8 mm, IA: +3,7 mm, V: -8,0 mm) y córtice prefrontal mediano (PFC, L -0,9 mm; AP: +3,5 mm con relación al bregma; V: -6,0 mm (Paxinos y Watson, 1982). Después de la inserción, se aseguraron las sondas con cemento dental.

Experimento de microdialísis

Se dejó a las ratas recuperarse durante al menos 24 h. Se sometieron las sondas a perfusión con fluido cerebroespinal artificial que contenía NaCl 147 mM, KCl 3,0 mM, CaCl_2 1,2 mM y MgCl_2 1,2 mM, con un caudal de 1,5 $\mu\text{l}/\text{min}$ (aparato Harvard, South Natick, Ma., EE.UU.). Se recogieron muestras de 15 minutos de microdialísis en viales de HPLC que contenían 7,5 μl de ácido acético 0,02 M para análisis de serotonina.

Análisis de serotonina

Se inyectaron muestras de microdializado de veinte μl mediante un autoinyector (micromuestreador refrigerado CMA/200, CMA, Suecia) en una columna C18 Hypersil 3 μm de 100 x 2,0 mm (Bester, Amstelveen, Países Bajos) y se separaron con una fase móvil consistente en 5 g/l de sulfato de diamonio, 500 mg/l de EDTA, 50 mg/l de ácido heptanosulfónico, 4% de metanol v/v y 30 $\mu\text{l}/\text{l}$ de trietilamina, pH 4,65, con un caudal de 0,4 ml/min (Shimadzu LC-10 AD). Se detectó amperométricamente 5-HT en un electrodo de carbono vítreo a 500 mv frente a Ag/AgCl (Antec Leyden, Leiden, Países Bajos). El límite de detección fue 0,5 fmoles de 5-HT por muestra de 20 μl (relación señal a ruido 3).

Presentación de datos y estadística

Se tomaron como testigo cuatro muestras de microdialísis consecutivas con menos del 20% de variación y se fijaron en 100%. Los datos se presentan como porcentajes del nivel testigo (media $\pm$ error típico de la media) en el tiempo. El análisis estadístico se realizó usando Sigmapstat para Windows (SPSS, Jandel Corporation). Se compararon los tratamientos frente a testigos usando análisis de varianza de dos vías (ANOVA) para mediciones repetidas, seguido por ensayo de Student Newman Keuls. El nivel de nivel de significación se fijó en $p < 0,05$.

*Resultados**Administración local de antagonista de GABA_A bicuculina, seguida por administración sistémica de citalopram (fig. 1)*

La administración local de bicuculina 50 μM en el hipocampo ventral aumentó los niveles de serotonina en aproximadamente el 150% (tratamiento frente al tiempo; $F(1,79) = 5,20$, $P = 0,0003$). El análisis post-hoc reveló una significación de $t = 45$ a 90 min.

El aumento establecido por administración sistémica de 10 $\mu\text{moles/kg}$ s.c. de citalopram no fue afectado por aplicación local de bicuculina (tratamiento; $F(1,10) = 4,64$, $P = 0,0567$).

Administración local de antagonista de GABA_B faclofeno, seguida por administración sistémica de citalopram (fig. 2)

La infusión local de antagonista de GABA_B faclofeno no tuvo ningún efecto en los niveles basales de 5-HT en el hipocampo ventral ($F(1,9) = 1,44$ $P = 0,26$). La administración sistémica de citalopram durante la administración local de faclofeno indujo niveles aumentados de 5-HT (Tratamiento $F(1,9) = 12,21$ $P = 0,0068$, Tratamiento frente al tiempo $F(1,112) = 5,03$ $P < 0,0001$). Se alcanzaron diferencias significativas durante el análisis post-hoc de $t = 75$ a 150 min.

Administración simultánea de faclofeno 2 mg/kg s.c. con citalopram 10 $\mu\text{moles/kg}$ s.c. (fig. 3)

La co-administración de faclofeno 2 mg/kg s.c. con citalopram 10 $\mu\text{moles/kg}$ s.c. obtuvo niveles aumentados de 5-HT en comparación con tratamiento con citalopram solo (Tratamiento $F(1,7) = 8,64$ $P = 0,021$, Tratamiento frente al Tiempo, $F(1,98) = 6,38$ $P < 0,0001$). El análisis post-hoc mostró efectos diferentes de $t = 75$ a $t = 135$.

Administración simultánea de 2-hidroxisaclofeno (2 mg/kg s.c.) con citalopram 10 $\mu\text{moles/kg}$ s.c. en los niveles de 5-HT (fig. 4)

La administración simultánea de citalopram con antagonista de GABA_B 2-hidroxisaclofeno indujo también efectos aumentados en los niveles de 5-HT. Tratamiento $F(1,14) = 4,80$, $P = 0,046$, tratamiento frente al tiempo $F(1,172) = 3,01$, $P = 0,0018$.

ES 2 282 632 T3

Administración simultánea de CGP 46381 con citalopram 10 μ moles/kg s.c. en los niveles de 5-HT (fig. 5)

La administración de una alta dosis del antagonista de GABA_B CGP 46381 (10 mg/kg s.c.) no mostró ningún efecto en los niveles de 5-HT. Sin embargo, cuando se co-administró CGP 46381 (0,5 y 2 mg/kg) con citalopram (10 μ moles/kg), se observó una respuesta aumentada en los niveles de 5-HT (0,5 mg de CGP; tratamiento F(1,16) = 4,94, p = 0,04; tratamiento frente al tiempo (F(1,193) = 3,24, 0,00081); tratamiento con 2 mg de cgp F(1,16) = 2,94, p = 0,10; tratamiento frente al tiempo (F(1,192) = 3,79, 0,001).

Administración simultánea de faclofeno 2 mg/kg s.c. con citalopram 10 μ moles/kg s.c. en los niveles de 5-HT en PFC (fig. 6)

La co-administración de faclofeno 2 mg/kg s.c. con citalopram 10 μ moles/kg s.c. obtuvo niveles aumentados de 5-HT en comparación con el tratamiento con citalopram solo (Tratamiento F(1,15) = 4,61 P = 0,048, Tratamiento frente al tiempo F(1,198) = 6,3,25 P < 0,0008).

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y otro compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de la reabsorción de serotonina.
2. El uso de un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de $GABA_B$, para la preparación de una composición farmacéutica a usar en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina.
3. El uso de un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$, para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y/o proporcionar comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina.
4. El uso según alguna de las reivindicaciones 2^a-3^a, en el que el inhibidor de la reabsorción de serotonina se usa para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático o trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a un SRI.
5. El uso de un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y un compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$, para la preparación de una composición farmacéutica de uso en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de la reabsorción de serotonina.
6. El uso según alguna de las reivindicaciones 1^a-5^a, en el que se usa un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo.
7. El uso según alguna de las reivindicaciones 1^a-5^a, en el que se usa un compuesto, que es selectivo para el receptor $GABA_B$.
8. El uso según alguna de las reivindicaciones 1^a-5^a o 7^a, en el que se usa un antagonista o un agonista inverso en el receptor $GABA_B$.
9. El uso según la reivindicación 8^a, en el que se usa un antagonista de receptor $GABA_B$.
10. El uso según alguna de las reivindicaciones 1^a-6^a, en el que el SRI se selecciona entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina.
11. El uso según las reivindicaciones 1^a-5^a o 7^a-9^a, en el que el ligando de receptor $GABA_B$ se selecciona entre CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, CGP-46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-62349, SCH 50911, GAS-360, faclofeno, saclofeno o 2-hidroxisaclofeno.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, y otro compuesto, que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de receptor $GABA_B$, y opcionalmente vehículos o diluyentes aceptables farmacéuticamente.
13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12^a, en la que el inhibidor de la reabsorción de serotonina usado es un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo.
14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12^a, en la que el antagonista, agonista inverso o agonista parcial de $GABA_B$ es selectivo para el receptor $GABA_B$.
15. Una composición farmacéutica según alguna de las reivindicaciones 12^a y 14^a, en la que el ligando de $GABA_B$ es un antagonista de receptor $GABA_B$.

16. Una composición farmacéutica según alguna de las reivindicaciones 12ª y 13ª, **caracterizada** porque el inhibidor de la absorción de serotonina se selecciona entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina.

17. Una composición farmacéutica según alguna de las reivindicaciones 12ª y 14ª-15ª, **caracterizada** porque el ligando de GABA_B se selecciona entre CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, CGP-46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-62349, SCH 50911, GAS-360, faclofeno, saclofeno o 2-hidroxisaclofeno.

18. Una composición farmacéutica según alguna de las reivindicaciones 12ª-17ª, que está adaptada para administración simultánea de los ingredientes activos.

19. Una composición farmacéutica según alguna de las reivindicaciones 18ª, en la que los ingredientes activos están contenidos en la misma forma de dosificación unitaria.

20. Una composición farmacéutica según alguna de las reivindicaciones 12ª-17ª, que está adaptada para administración secuencial de los ingredientes activos.

21. La composición farmacéutica según alguna de las reivindicaciones 18ª y 20ª, en la que los ingredientes activos están contenidos en formas de dosificación discretas.

22. Un método para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por terror, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de la reabsorción de serotonina, que comprende, en cualquier orden:

(a) medir la capacidad de compuestos de ensayo para inhibir la reabsorción de serotonina y seleccionar los compuestos que tienen un valor de IC₅₀ inferior a 20 nM;

(b) medir la afinidad de compuestos de ensayo al receptor GABA_B y seleccionar los compuestos,

y medir a continuación la eficacia de los compuestos seleccionados en el receptor GABA_B y seleccionar los compuestos que son antagonistas, agonistas inversos o agonistas parciales en el receptor.

23. Un método según la reivindicación 22ª, en el que el compuesto tiene una afinidad en la etapa (b) inferior a 500 nM.

24. Un método según alguna de las reivindicaciones 22ª y 23ª, en el que el compuesto tiene una afinidad en la etapa (b) inferior a 100 nM.

Figura 1

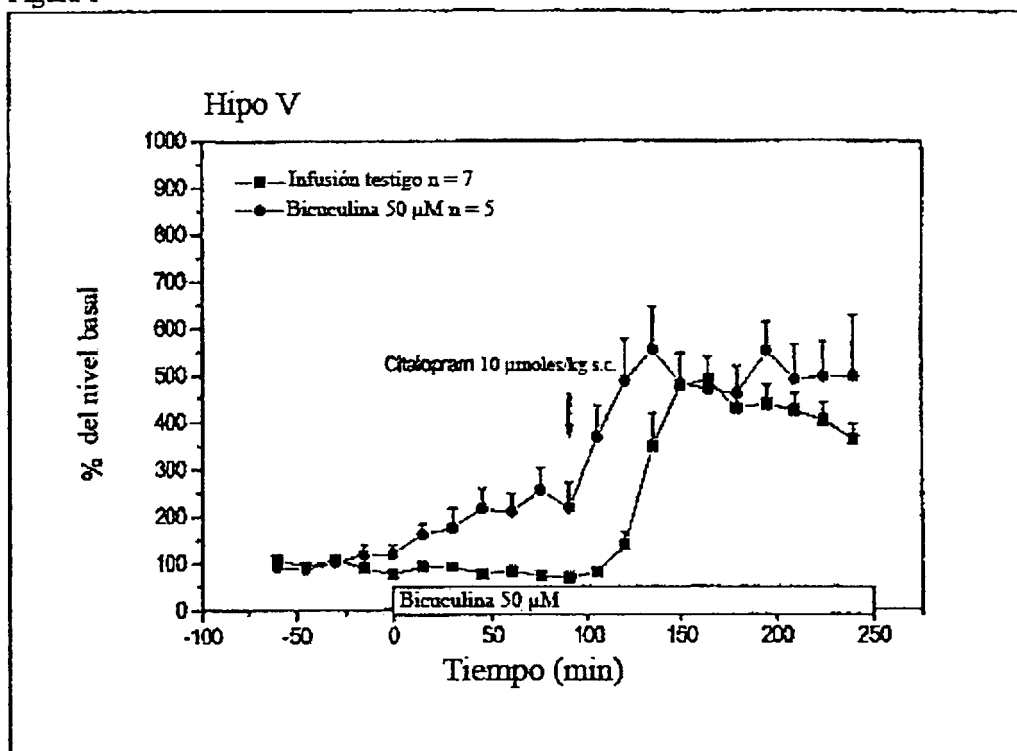


Figura 2

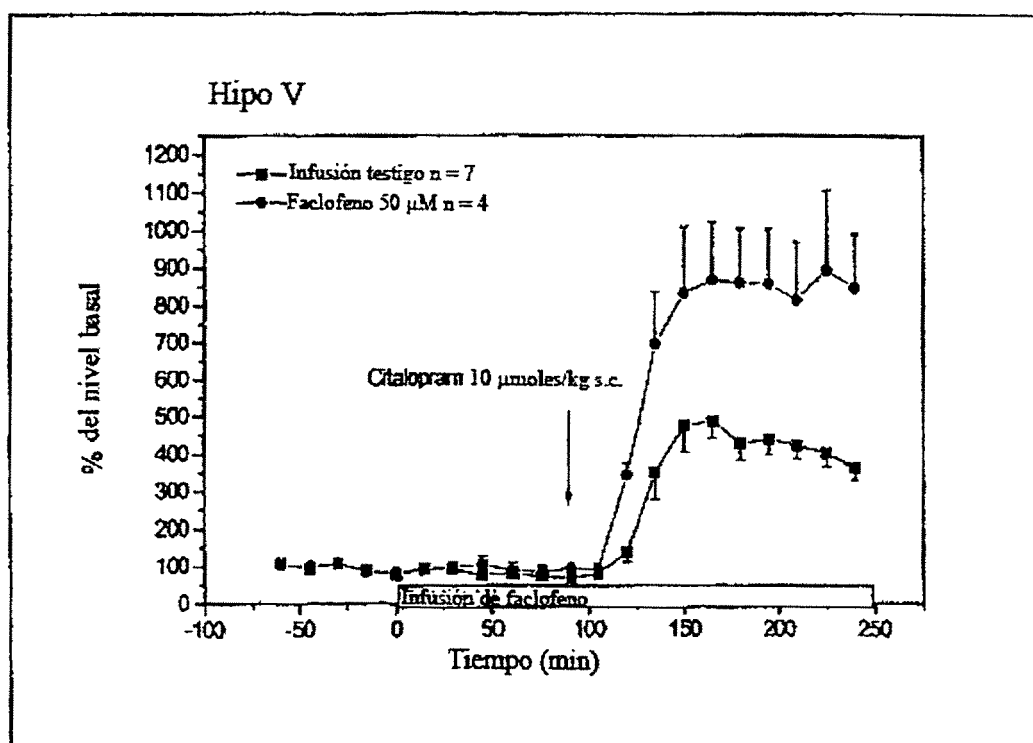


Figura 3

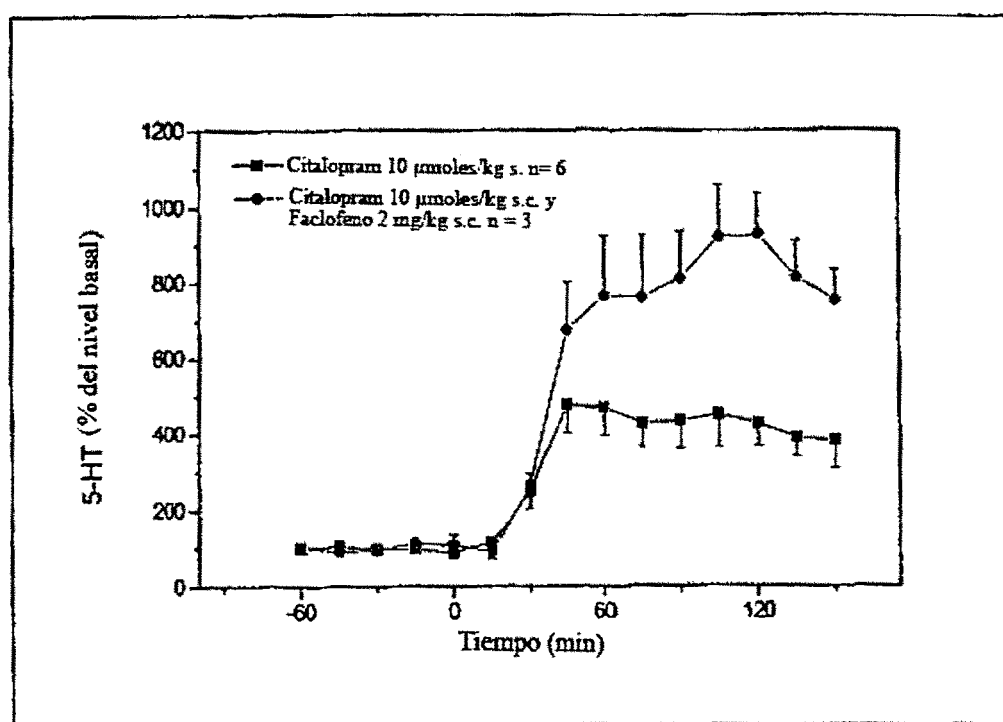


Figura 4

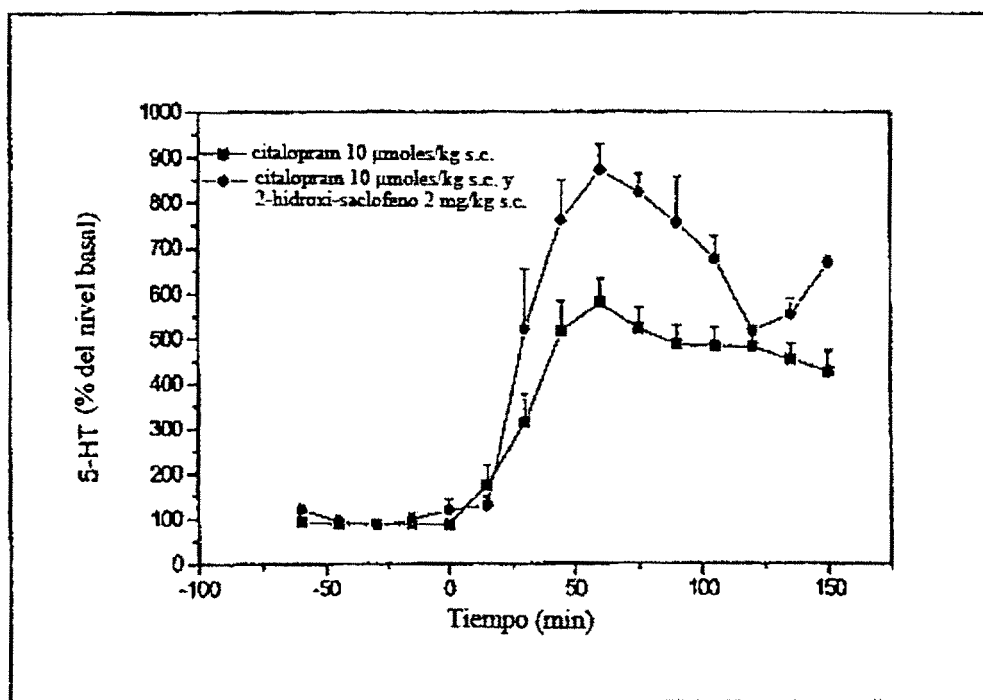


Figura 5

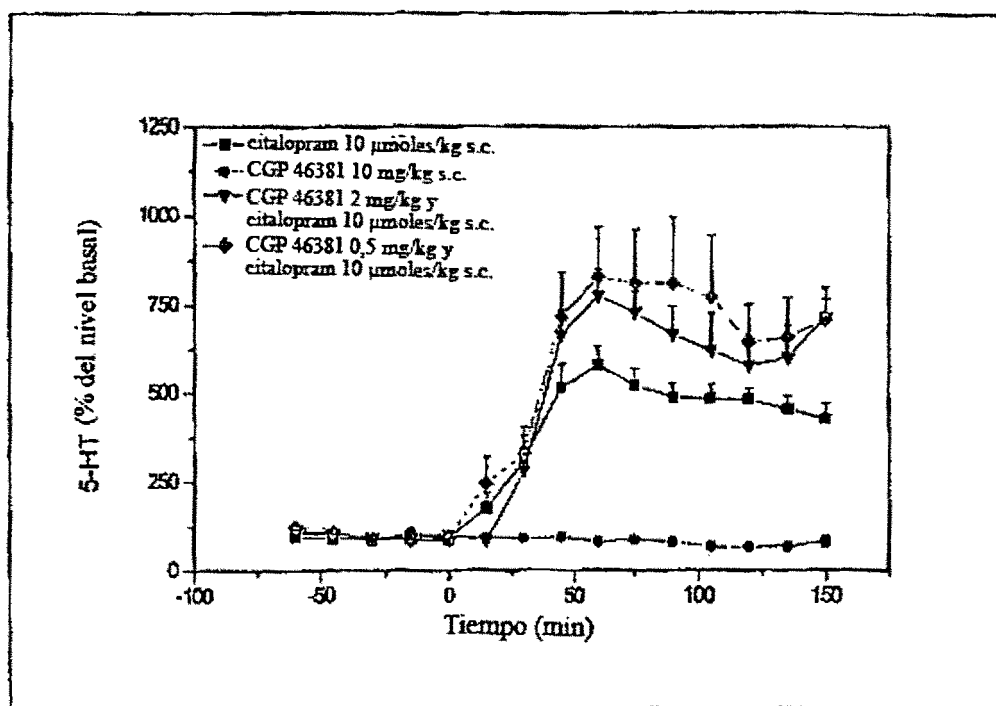


Figura 6

