



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 829**

51 Int. Cl.:
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04766041 .0**
86 Fecha de presentación : **09.06.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1635820**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Asenapina para el tratamiento de esquizofrenia en pacientes con sobrepeso o predisposición al sobrepeso.**

30 Prioridad: **12.06.2003 EP 03101721**

73 Titular/es: **N.V. Organon**
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

72 Inventor/es: **Tonnaer, Jeroen A. D. M.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 305 829 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

Asenapina para el tratamiento de esquizofrenia en pacientes con sobrepeso o predisposición al sobrepeso.

5 La presente invención se refiere al uso de asenapina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, administrado a un paciente con sobrepeso.

10 La esquizofrenia afecta de manera permanente en un índice del 0,5-1% a la población media humana (Goldber y cols.; Canadian J. of Psychiatry vol. 47, pp. 833-843; 2002). Si no se trata, la enfermedad supone un gran desgaste en lo que respecta al funcionamiento social y económico de la persona afectada. Afortunadamente, se ha realizado un considerable avance durante los últimos 45 años en el tratamiento de la enfermedad, con el resultado de ciertos beneficios en el comportamiento social para muchos de los pacientes. El uso de fármacos anti-psicóticos efectivos es lo que ha producido está espectacular mejora en los resultados de tratamiento. Con los agentes antipsicóticos clásicos, como clorpromazina, haloperidol, espiperona, etc., se ha demostrado la importancia del bloqueo del receptor de dopamina como mecanismo de acción para los efectos antipsicóticos. Estos fármacos, sin embargo, presentan inconvenientes, que han supuesto un reto que hay que superar con los nuevos agentes. Dichos efectos secundarios, que se denominan de forma colectiva efectos secundarios extrapiramidales (EPS) son un comportamiento de tipo Parkinson, acatisia, distonias y perturbaciones serias y a veces irreversibles en el control muscular, conocidas como discinesia tardía (DT). Con la clozapina, un fármaco más antiguo, se demostró que se podían conseguir efectos antipsicóticos sin una inducción frecuente de los efectos secundarios mencionados. Esto condujo a la clase de agentes antipsicóticos atípica, que son aquellos que son tan efectivos como la primera generación de fármacos antipsicóticos, pero menos propensos a inducir efectos extrapiramidales y que tienen una eficacia terapéutica más amplia. Esto se refiere a la eficacia contra los síntomas negativos de la esquizofrenia. Los fármacos antipsicóticos atípicos se pueden dividir a su vez en tres categorías en función de sus perfiles de unión a receptor y los efectos secundarios que siguen. Dichas categorías son (a) los antagonistas de dopamina relativamente puros (antagonistas D2, incluyendo sulpirida y amisulpirida), (b) los antagonistas de dopamina (D2)-serotonina (5-HT₂)-norepinefrina (alfa 1) (risperidona, ziprazidona y sertindol) y (c) los antagonistas de multireceptor (clozapina, olanzapina y seroquel) (ver Gerlach and Peacock, International Clinical Psychopharmacology 10 Suppl 3: 39-48, 1995; Tamminga and Lahti, International Clinical Psychopharmacology 11 Suppl 2: 73-76, 1996). Estos antipsicóticos atípicos, si embargo, causan una sustancial ganancia de peso que, además de ser mayor que la que producen los antipsicóticos convencionales, presenta una magnitud clínicamente significativa. Esto lleva, en los casos individuales, a una escasa tolerancia y a otros efectos adversos para la salud. Las mayores ganancias de peso están asociadas con clozapina y olanzapina, y las menores con quetiapina y ziprasidona. Risperidona está asociada con modestos cambios en el peso que no están relacionados con la dosis. Dada la eficacia equivalente de antipsicóticos atípicos, el perfil de ganancia de peso es un factor legítimo a considerar cuando se selecciona un tratamiento (Nasrallah, Psychoneuroendocrinology, vol., 28, suppl. 1 pp. 83-96, 2003; Homel, Casey and Allison Schizophrenia Research vol. 55(3) pp. 277-284, 2002). Esto reviste mayor relevancia ya que comúnmente se observa obesidad en pacientes con esquizofrenia. De acuerdo con ciertos sondeos, el índice de masa corporal medio (BMI) para individuos con esquizofrenia es significativamente más alto que el de los individuos que no sufren esquizofrenia (Homel, Casey and Allison, Schizophrenia Research, vol. 55(3) pp. 277-284, 2002; Ananth y cols. Expert Review of Neurotherapeutics vol. 3(1) pp. 59-68, 2003).

En US-A-2002/156067 se describe el uso combinado de un inhibidor de reabsorción de norepinefrina y un agente neuroléptico para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

45 Sussman (J. Clin. Psychiatry, vol. 62, suppl. 23, pp. 5-12, 2001) describe los efectos en el aumento del peso de varios agentes antipsicóticos.

Russell and Mackell (CNS drugs, Nueva Zelanda, vol., 15, pp. 537-551, 2001) describe que los antipsicóticos atípicos están asociados con una ganancia de peso corporal.

50 Allison y cols. (Am. J. Psychiatry, vol. 155, pp. 1686-1696, 1999) describe el efecto de una serie de antipsicóticos sobre el peso corporal.

55 Bazire (Chemist and Druggist, vol. 3, pp. 17-20, 2002) describe efectos en la ganancia de peso para muchos antipsicóticos y cómo esto se considera un problema importante.

60 Dado que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para otras enfermedades que afectan a la salud, como la diabetes y los trastornos cardiovasculares, está clara la necesidad de contar con un tratamiento con fármaco mejorado para individuos que presentan tanto esquizofrenia como sobrepeso.

Se ha observado ahora que el tratamiento de dichos pacientes con asenapina es más seguro que el tratamiento con uno cualquiera de la mayoría de los demás agentes antipsicóticos.

65 El término tratamiento se utiliza aquí para referirse a la medida o el conjunto de medidas que adopta y/o prescribe un médico con el fin de combatir los síntomas o consecuencias de la enfermedad. El tratamiento con un fármaco consiste en la administración a un paciente a través de cualquiera de los medios conocidos en la especialidad, directamente al paciente o indirectamente por prescripción. Los beneficios de un tratamiento mejorado se pueden observar en los pacientes individuales, por ejemplo cuando se cambia a un nuevo tratamiento desde un tratamiento con cualquier otro

agente antipsicótico con el efecto secundario de aumento de peso en el paciente en particular. Los beneficios se pueden observar también como un efecto de grupo, por lo que no se puede excluir que determinados individuos sigan ganando peso, aunque el resultado en el grupo en su conjunto presente en definitiva un menor efecto de ganancia de peso como media en comparación con el tratamiento conocido. A la vista de las propiedades favorables de asenapina en el peso, uno de los aspectos de la presente invención consiste en el tratamiento de esquizofrenia en un paciente con asenapina, cuando el paciente estaba experimentando un efecto de ganancia de peso como consecuencia de otro agente antipsicótico. En este aspecto de la invención, el paciente no es necesariamente un paciente con sobrepeso. En otro aspecto, la necesidad de evitar la ganancia de peso como consecuencia del tratamiento con fármaco está relacionada con el efecto de sobrepeso de especial riesgo en ese paciente en particular, como por ejemplo como consecuencia de la presencia de otros factores de riesgo, como por ejemplo diabetes o enfermedad cardiovascular. Dichos factores de riesgo pueden tener su raíz en una disposición genética o en hábitos de la conducta, como por ejemplo fumar, o a una repentina abstinencia del tabaco. Por lo tanto, otro aspecto de la invención consiste en el tratamiento de la esquizofrenia en un paciente con asenapina, necesitando el paciente una protección contra el aumento de peso debido a la presencia de factores de riesgo para una enfermedad para la cual el sobrepeso es también un factor de riesgo. Tampoco en este caso, el paciente en el que se necesita evitar el efecto de aumento de peso, tiene por qué tener ya necesariamente un sobrepeso. En otro aspecto más, el paciente requiere que se evite el efecto de un aumento del peso por la presencia de otros factores de aumento de peso por sí mismos, como abstinencia de nicotina en relación con la decisión de dejar el hábito de fumar.

La esquizofrenia se define en el campo de la psiquiatría como una enfermedad que entra dentro de una categoría de diagnóstico específica con perturbaciones cognitivas características. El diagnóstico puede realizarse de acuerdo con los criterios que se describen en los manuales de psiquiatría, como por ejemplo en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4ª edición, (DSM-IV) publicado por la American Psychiatric Association, Washington, D.C. (1994). Agente antipsicótico es un fármaco con actividad terapéutica, ya sea curativa o preventiva, en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis. En la presente descripción de la invención no se establece diferencia alguna entre el significado de fármaco antipsicótico, fármaco neuroléptico y fármaco antiesquizofrenia. En la especialidad, estos términos se utilizan indistintamente, si bien el término neuroléptico suele evitarse en los tiempos actuales, ya que está asociado con los fármacos clásicos que tienen efectos secundarios de tipo Parkinson más fuertes, con el resultado de una inhibición no compensada de la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro.

La administración a un paciente puede realizarse a través de cualquier medio que esté dirigido a hacer que el fármaco quede disponible cerca de los receptores en el organismo que median en el efecto terapéutico. Las tabletas y las cápsulas para ingestión oral son las más conocidas comúnmente. Para la asenapina, se desarrolla una formulación sublingual de modo que el fármaco se pueda administrar a través de la cavidad oral y quede disponible para la circulación general. Ver por ejemplo WO 9523600.

La obesidad y el sobrepeso se utilizan en el contexto de la presente invención como obesidad y sobrepeso de acuerdo con el criterio del médico, de manera que este término se utiliza aquí con un significado médico más que con un significado que se refiera a un aspecto físico no deseable de la persona. Las medidas cuantitativas se definen en la especialidad con el fin de tener unos criterios más objetivos para el sobrepeso y la obesidad. Un parámetro comúnmente utilizado es el índice de masa corporal (BMI) definido por la fórmula G/L^2 , en la que G es el peso corporal en kg y L es la altura corporal en metros. Un BMI aceptable desde el punto de vista médico es 25 kg/m^2 . Los valores más altos se consideran sobrepeso. El sobrepeso, como factor de riesgo para otros problemas de la salud es proporcionalmente operativo como tal, es decir, cuanto más alto es el sobrepeso, más alta es la posibilidad de que surjan otras enfermedades, como diabetes y enfermedades cardiovasculares. La Organización Mundial de la Salud y el NIH han definido el término obesidad como el estado físico caracterizado por un BMI de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Adviértase que, con fines de claridad de los términos, el término sobrepeso incluye el término obeso, siendo éste último una forma más grave de sobrepeso. Dado que el efecto del sobrepeso es relativo a al grado de sobrepeso, se utilizan diferentes puntos de corte a los 25 kg/m^2 mencionados, que definen el sobrepeso insano. En la bibliografía especializada se pueden encontrar valores de 26 kg/m^2 y $27,3 \text{ kg/m}^2$ como criterios de partida para obesidad en las mujeres y 28 y $27,8$ como criterios de partida para obesidad en hombres. La presente invención presenta, como otros modos de realización específicos, el uso de asenapina para métodos de tratamiento de esquizofrenia en individuos con sobrepeso definidos objetivamente como los hombres seleccionados con un BMI de ≥ 26 , $\geq 26,5$, ≥ 27 , $\geq 27,3$, $\geq 27,5$, ≥ 28 , ≥ 29 , ≥ 30 , ≥ 35 o ≥ 40 , y/o mujeres seleccionadas con un BMI de ≥ 26 , $\geq 26,5$, ≥ 27 , $\geq 27,5$, $\geq 27,8$, ≥ 28 , ≥ 29 , ≥ 30 , ≥ 35 o ≥ 40 .

Asenapina se refiere a un compuesto tal como está registrado por la OMS bajo el nombre que se designa químicamente trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol. Normalmente, se hace disponible como la sal maleato 1:1, de manera que nos podemos referir a asenapina como la sal maleato específicamente o a la base, o a cualquier sal o hidrato de la base. En la presente descripción, se utiliza este significado y un significado más amplio. El término abarca también las formas enantiómeras separadas de trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol, que se pueden utilizar en la forma pura para los mismos fines. Cuando se dan las cantidades de asenapina, se hace referencia al contenido de base de la sustancia, a no ser que se señale de otro modo de manera explícita.

Asenapina se administra en una cantidad al paciente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Se entiende por cantidad terapéuticamente efectiva una cantidad capaz de prevenir, invertir, reducir, mejorar o suprimir de otra forma, al menos parcialmente, la enfermedad psicótica que se está tratando. La dosis definitiva para proporcionar alivio en un

ES 2 305 829 T3

paciente depende de las características del individuo, como son su estado y su edad. Una cantidad terapéuticamente efectiva podrá ser determinada por la persona especializada en la técnica con el simple uso de la experimentación de rutina.

5 La dosis diaria es la cantidad de fármaco que se administra cada 24 horas en una formulación farmacéutica. Para las formulaciones de liberación prolongada, la duración pretendida de la administración de la dosis efectiva se divide en una serie de días con el fin de llegar a una indicación de la dosis diaria de tratamiento. Asenapina se puede utilizar efectivamente en la categoría de pacientes con sobrepeso en un intervalo de dosis diaria de 0,5 a 50 mg por persona, seleccionándose la cantidad exacta dependiendo de la ruta de administración, la intensidad del efecto deseada, y las necesidades del paciente individuales y su tolerancia. En particular, el peso corporal puede influir en la dosis diaria, ya que las porciones del fármaco pueden almacenarse en el tejido graso, donde temporalmente permanece no disponible para los receptores que participan en el efecto antiesquizofrénico. El intervalo preferible para la dosis diaria es 5-20 mg. Se prefiere la administración de la dosis diaria con una formulación sublingual o bucal en una o más dosis unitarias (ver WO 9523600) que contienen una cantidad de asenapina seleccionada dentro del intervalo de 1-15 mg, preferiblemente de 5 a 10 mg. Uno de los aspectos de la invención consiste en proporcionar el uso de asenapina en la fabricación de una medicina, comprendiendo dicha medicina asenapina, que se hace adecuada para el tratamiento de un paciente con sobrepeso, o un paciente que necesita protección contra el aumento de peso como consecuencia de la presencia de factores de riesgo para una enfermedad para la que el sobrepeso es un factor de riesgo, o debido a la presencia de otros factores de aumento de peso.

20

Ejemplo

25 Valoración de la eficacia y seguridad de asenapina (5 mg dos veces al día) en sujetos con exacerbación aguda de su enfermedad esquizofrénica, en comparación con risperidona (3 mg, dos veces al día) y placebo en un doble ciego aleatorio, prueba de 6 semanas de dosis fija. El período de tratamiento de 42 días consistió en una fase con el paciente ingresado 21 días y una fase con el paciente externo de 21 días.

30 Se realizó el estudio en una prueba en varios centros. Los pacientes del estudio fueron reclutados en 27 centros y asignados al azar a uno de los tres grupos de prueba.

35 La selección de los sujetos candidatos para el reclutamiento en la prueba se realizó inmediatamente después de firmar el consentimiento con la información. El investigador o los colaboradores determinaron si el sujeto satisfacía los criterios DSM-IV para esquizofrenia. El día 0, el día antes de que se administrara la primera dosis de la medicación de prueba, se volvió a valorar el estado de salud de cada sujeto para asegurar la idoneidad de la asignación aleatoria del sujeto en la prueba. Se incluyeron un total de 182 sujetos en la prueba, de ellos 180 recibieron tratamiento: 59 asenapina, 59 risperidona, 62 placebo.

40 Para considerar su inclusión en la prueba, se seleccionaron sujetos hombres o mujeres no embarazadas de 18 años de edad o mayores y que experimentaban una exacerbación aguda de su enfermedad esquizofrénica diagnosticada con arreglo a los criterios de DSM IV con esquizofrenia de tipo paranoide [295.30], tipo desorganizado [295.10], tipo catatónico [295.20] o tipo no diferenciado [295.90]. Los pacientes tuvieron una puntuación PANSS de al menos 60 en la línea de referencia.

45 Se prepararon Asenapina y placebo en tabletas sublinguales indistinguibles con arreglo a WO 9523600, ejemplo 1, con adaptación de la cantidad de asenapina con el fin de obtener cantidades apropiadas en dosis unitarias.

50 Tras un período de lavado de 3-7 días, se repartieron al azar los sujetos de la prueba en tres grupos de tratamiento (asenapina, risperidona, placebo). Los sujetos asignados al azar al grupo asenapina recibieron una medicación de prueba con arreglo al siguiente plan: 1 mg dos veces al día el día 1, 2 mg dos veces al día el día 2, 3 mg dos veces al día el día 3, 4 mg dos veces al día el día 4, y 5 mg dos veces al día los días 5 a 42. Los sujetos asignados al azar al grupo de risperidona recibieron una medicación de prueba con arreglo al siguiente plan: 1 mg dos veces al día el día 1, 2 mg dos veces al día el día 2 y 3 mg dos veces al día los días 3 a 42. Los sujetos asignados al azar al grupo de placebo recibieron placebo dos veces al día a lo largo de todo el período de tratamiento. Se llevaron a cabo las valoraciones durante el período de tratamiento semanalmente, a excepción de las valoraciones de signos vitales durante la fase en la que estuvo ingresado el paciente que se llevaron a cabo diariamente.

60 Entre otros análisis, se evaluó la eficacia en los síntomas de la enfermedad con la escala de síntoma positivo y negativo (PNASS). Se midió el peso corporal en el momento de la selección y el día 42, o el día final de tratamiento de los sujetos.

65 Se llevó a cabo la caracterización demográfica y otra caracterización de sujeto, y se obtuvieron las estadísticas descriptivas para la edad, el peso, la altura según el grupo de tratamiento y se reunieron a través de los grupos de tratamiento.

ES 2 305 829 T3

Características de la línea de referencia por grupo de tratamiento: edad, peso y altura

5		Asenapina 5 mg (N=59)	Risperidona 3 mg (N=59)	Placebo (N=62)	Total (N=180)	
10	Edad (años)	N	59	59	62	180
		mediana	39	41	41,5	41
		máxima	70	61	68	70
15		mínima	21	22	22	21
	peso (kg)	N	57	58	58	173
20		mediano	84,40	82,25	84,15	83,60
		máximo	155,0	161,9	150,0	161,9
		mínimo	58,6	57,2	54,9	54,9
	altura (cm)	N	57	57	59	173
25		mediana	173	170	173	172
		máxima	188	193	189	193
30		mínima	152	150	150	150
	BMI*	28,20	28,46	28,12	28,26	

* Se calculó el BMI con los valores medios del peso y la altura.

Resultados

Tanto asenapina como risperidona fueron significativamente más efectivos que el placebo para reducir los síntomas de esquizofrenia. Se registró una ganancia de peso clínicamente significativa (es decir, un aumento desde la base de referencia de $\geq 7\%$) en un 4% (N = 2) de los sujetos de asenapina, 17% (N=8) de los sujetos tratados con risperidona y 2% (N = 1) de los sujetos tratados con placebo.

TABLA

Número de sujetos con un cambio clínicamente significativo en relación con la línea de referencia en el peso corporal según el grupo de tratamiento (Grupo- todos los sujetos tratados)

	Asenapina 5 mg			Risperidona 3 mg			Placebo		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Aumento de $\geq 7\%$	46	2	4,3	47	8	17,0	54	1	1,9
Disminución de $\geq 7\%$	46	0	0,0	47	1	2,1	54	4	7,4

N es el número total de sujetos con datos y n es el número de sujetos en la categoría.

ES 2 305 829 T3

De los 147 sujetos en el Grupo todos los sujetos tratados, que tenían datos de peso registrados en la línea de referencia y al final de la prueba, 11 presentaron un aumento clínicamente significativo desde la línea de referencia en el peso corporal y 5 presentaron una disminución clínicamente significativa desde la línea de referencia en el peso corporal. El porcentaje de los sujetos con una ganancia de peso clínicamente significativa desde la línea de referencia fue el máximo en el grupo de risperidona (17,0%), más bajo en el grupo de asenapina (4,3%) y el mínimo en el grupo de placebo (1,9%). Cuatro de los sujetos experimentaron más de un 10% de ganancia de peso en relación con la línea de referencia; 1 sujeto de asenapina, 2 sujetos de risperidona y 1 sujeto de placebo.

En el punto final el grupo de risperidona presentó un aumento del 1,9% en el peso corporal desde la línea de referencia, en comparación con un aumento de 0,5% del grupo de asenapina y un aumento de 0,3% para el grupo de placebo.

Conclusión global

La baja incidencia de una ganancia de peso clínicamente significativa y el mínimo de otros efectos secundarios demostraron que asenapina presentaba un perfil beneficio-riesgo favorable.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 305 829 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso del agente antipsicótico asenapina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia en un paciente, seleccionándose el paciente del grupo de pacientes obesos, pacientes que tienen un BMI de ≥ 25 , pacientes que han experimentado una ganancia de peso como consecuencia de otro agente antipsicótico o pacientes que sufren de diabetes, enfermedades cardiovasculares o abstinencia de la nicotina.
- 10 2. El uso de asenapina según la reivindicación 1, siendo el paciente un paciente obeso.
- 10 3. El uso de asenapina según la reivindicación 1, teniendo el paciente un BMI de ≥ 25 .
- 15 4. El uso de asenapina según la reivindicación 1, habiendo experimentado el paciente una ganancia de peso como consecuencia de otro agente antipsicótico.
- 15 5. El uso de asenapina según la reivindicación 1, padeciendo el sujeto diabetes.
- 20 6. El uso de asenapina según la reivindicación 1, padeciendo el paciente una enfermedad cardiovascular.
- 20 7. El uso de asenapina según la reivindicación 1, padeciendo el paciente abstinencia de nicotina.
- 25 8. El uso de asenapina según las reivindicaciones 1 ó 3, definiéndose el sobrepeso como un BMI de $\geq 27,8$ para hombres y $\geq 27,3$ para mujeres.
- 25 9. El uso de asenapina según las reivindicaciones 1 a 8 administrándose el medicamento al paciente por vía sublingual.

30

35

40

45

50

55

60

65