

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 142**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2011** **PCT/DK2011/050317**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012** **WO12025123**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011** **E 11749331 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **21.08.2024** **EP 2608789**

54 Título: **Usos terapéuticos de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]-piperacina**

30 Prioridad:

23.08.2010 US 375885 P
23.08.2010 DK 201000739

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
10.02.2025

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.00%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

DRAGHEIM, MARIANNE y
FLOREA, IOANA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

DESCRIPCIÓN

Usos terapéuticos de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]-piperacina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos usos de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]-piperacina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma en el tratamiento de enfermedades del SNC.

Antecedentes de la invención

La 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina es un antidepresivo multimodal que se cree que funciona a través de una combinación de dos modos de acción farmacológicos: inhibición de la recaptación y actividad receptora. Estudios in vitro indican que la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperacina es un antagonista de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₇, un agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} y un inhibidor del transportador de 5-HT. Estudios no clínicos in vivo han demostrado que la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina potencia los niveles de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina en zonas específicas del cerebro. Se considera que todas estas actividades son de importancia clínica y están potencialmente implicadas en el mecanismo de acción del compuesto.

La 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina y su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) se divulgaron en primer lugar en la Solicitud de patente internacional publicada como WO 02/029232. Solicitudes de patente recientes (WO 2007/144005; WO 2008/113359; WO 2009/062517) han divulgado sales cristalinas del compuesto, procedimientos de fabricación y usos terapéuticos adicionales del compuesto. El cartel P.2.c.040 presentado en el 22nd Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 12-16 de septiembre de 2009, Estambul, Turquía, y el cartel NR4-024 presentado en el 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 16-21 de mayo de 2009, San Francisco, EE. UU., divulgan los resultados de un estudio demostrativo preliminar para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del compuesto en pacientes con un trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés). Los resultados de este estudio controlado por placebo, aleatorizado, de seis semanas, con aproximadamente 100 pacientes en cada rama, muestran que la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]-piperacina se separa significativamente del placebo en el tratamiento de síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes con MDD. Los carteles también presentan que no se observaban cambios clínicamente pertinentes en los resultados del laboratorio clínico, los signos vitales, el peso o los parámetros de ECG. Un documento completo que presenta el estudio demostrativo preliminar susodicho autorizado por Alvares et al. se hizo disponible en línea por *Int. J. Neuropsychopharm.* 18 de julio de 2011.

El aumento de peso es un episodio adverso observado comúnmente para el tratamiento con fármacos psicotrópicos. El efecto más pronunciado observado es probablemente el aumento de peso asociado con los antipsicóticos, tales como clozapina y olanzapina, pero también se observa un aumento de peso clínicamente pertinente para los antidepresivos [*Exp. Opin. Pharmacother.*, 1, 377-389, 2000].

J. Clin. Psychopharm., 8, 323-330, 1988 presenta que el tratamiento con los antidepresivos tricíclicos (TCA, por sus siglas en inglés) amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina dan lugar a un aumento de peso de 0,57-1,37 kg/mes. De forma similar, *J. Affective. Disord.* 7, 133-138, 1984 presenta que los pacientes tratados con los TCA amitriptilina, nortriptilina o imipramina experimentaban un aumento de peso de 0,58-1,31 kg/mes (1,3-2,9 libras/mes). De hecho, la mitad de los pacientes abandonaban el estudio debido a un aumento de peso excesivo.

J. Clin. Psychiatry, 65, 1365-1371, 2004 presenta un estudio de 2,5 años que compara el aumento de peso en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (OCD, por sus siglas en inglés) que son tratados con diversos antidepresivos. En este estudio (como en muchos otros), un incremento en el peso se considera potencialmente clínicamente significativo (PCS, por sus siglas en inglés) si es 7% o superior en comparación con el nivel de referencia. Al final del período de estudio, los siguientes porcentajes de los pacientes tenían un incremento de peso PCS: clomipramina (34,8%), citalopram (14,3%), fluoxetina (8,7%), fluvoxamina (10,7%), paroxetina (14,3%) y sertralina (4,5%).

Int. Clin. Psychopharm., 13, 63-73, 1998 presenta un estudio de prevención de recidivas que compara los efectos a largo plazo (hasta dos años) de los antidepresivos mirtazapina y amitriptilina. La proporción de pacientes que muestran un incremento PCS en el peso corporal era 22% con amitriptilina, 12,7% con mirtazapina y 3,6% con placebo.

J. Clin. Psychiatry, 61, 863-867, 2000 presenta un estudio a largo plazo (26-32 semanas) que compara los efectos sobre el peso de los antidepresivos fluoxetina, sertralina y paroxetina. La proporción de pacientes que muestran un incremento PCS en el peso corporal era 25,5% con paroxetina, 4,2% con sertralina y 6,6% con fluoxetina. Estas observaciones son apoyadas por informes anecdóticos [*J. Clin. Psychiatry* 60 (supl. 21), 16-19, 1999] de que 25-33% de los pacientes sometidos a terapia de mantenimiento (es decir, a largo plazo) con inhibidores de la reabsorción de serotonina (SSRI) aumentan una cantidad sustancial de peso y que la paroxetina puede ser más propensa a inducir el aumento de peso que otros fármacos de esta clase.

Por otra parte, un número de estudios a corto plazo con paroxetina presenta una ausencia de aumento de peso o incluso pérdida de peso. *Acta Psychiatr. Scand.* 80 (supl. 350), 117-123, 1989 presenta que no se apreciaba aumento de peso en un estudio de seis semanas con paroxetina. *Am. J. Psychiatry*, 160, 749-756, 2003 presenta una pequeña pérdida de peso en un estudio de ocho semanas con 566 pacientes. *J Clin. Psychiatry*, 62, 350-536, 2001 divulga que no se observaban efectos sustanciales sobre el peso en un experimento de ocho semanas en 324 pacientes con paroxetina.

Am. J. Psychiatry, 156, 1170-1176, 1999 presenta un estudio a largo plazo (un año) sobre los efectos en el peso corporal de la fluoxetina. Aunque la fluoxetina en fase aguda induce una ligera disminución del peso, el efecto a largo plazo sobre el peso es similar al placebo.

Finalmente, *Clin. Therapeutics*, 24, 662-672, 2002 presenta los efectos sobre el peso corporal a largo plazo (52 semanas) de la bupropiona. La bupropiona da lugar a una disminución moderada, pero significativa, en el peso corporal.

Las referencias de la bibliografía anterior muestran que es difícil predecir los efectos sobre el peso asociados con el tratamiento con antidepresivos. Muchos antidepresivos tienen el aumento de peso como un episodio adverso, otros no. Además, parece que es difícil predecir los efectos sobre el peso asociados con el tratamiento a largo plazo con un antidepresivo a partir de los resultados presentados desde estudios a largo plazo. Es probable que esta impredecibilidad se explique por al menos dos factores. En primer lugar, a pesar de la gravedad del aumento de peso relacionado con los antidepresivos, normalmente es de una magnitud menor que para el tratamiento con antipsicóticos. Así, cualesquiera cambios en el peso pueden llevar mucho tiempo para desarrollarse y hacerse evidentes. En segundo lugar, la pérdida o el aumento de peso pueden ser por sí mismos un síntoma de depresión. Por lo tanto, el aumento de peso que surge del tratamiento (es decir el aumento de peso asociado con el compuesto como tal) se puede confundir con cambios de peso resultantes del tratamiento de la enfermedad; de ahí que pueda llevar mucho tiempo separar los dos efectos. Estas observaciones parecen estar apoyadas por un metaanálisis recientemente publicado de 116 estudios clínicos de antidepresivos sobre el peso corporal [*J. Clin. Psych.* 71, 1259-1272, 2010].

El documento US 40475.122 divulga el uso de paroxetina para el tratamiento de la obesidad.

Dialog Clin Neurosci 10, 409-418, 2008 divulga que los episodios adversos relacionados con el peso asociados con el tratamiento con inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina no están presentes al principio del tratamiento pero surgen a lo largo del tiempo.

Dadas las importantes implicaciones que el aumento de peso que surge del tratamiento puede tener sobre los pacientes, es importante poder proporcionar tratamientos con antidepresivos asociados con pocos o ningún episodio adverso relacionado con el peso.

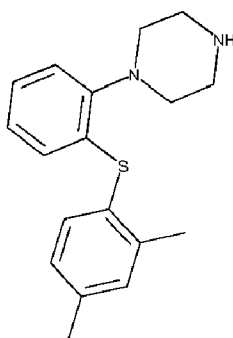
Compendio de la invención

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el tratamiento a largo plazo con 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (Compuesto I) no está asociado con un incremento de peso. Así, en una realización, la invención se refiere al Compuesto I para el uso en el tratamiento a largo plazo de la depresión o la ansiedad en un paciente que previamente ha recibido medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, medicación que se cesó debido a episodios adversos relacionados con el aumento de peso, donde tratamiento a largo plazo se refiere a un periodo de tratamiento superior a 12 semanas.

En una realización, la invención proporciona el Compuesto I para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de la depresión o la ansiedad en un paciente que previamente ha recibido medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, medicación que se cesó debido a episodios adversos relacionados con el aumento de peso, donde tratamiento a largo plazo se refiere a un periodo de tratamiento superior a 12 semanas.

Descripción detallada de la invención

La estructura molecular de la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina se muestra posteriormente



En el presente contexto, la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma se denominan Compuesto I. Una sal particular, p. ej. la sal de hidrobromuro, se denomina HBr de Compuesto I.

- 5 En una realización, dichas sales farmacéuticamente aceptables son sales por adición de ácido de ácidos que son atóxicos. Dichas sales incluyen sales elaboradas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilenosalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, teofilinacético, así como las 8-haloteofilinas, por
- 10 ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales también se pueden elaborar a partir de sales inorgánicas, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Se hace mención particular a sales elaboradas a partir de ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido meso-tartárico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso y ácido nítrico. Se hace una mención particular a la sal de hidrobromuro.
- 15 Las formas de dosificación oral, y en particular los comprimidos, a menudo son preferidas por los pacientes y el médico responsable debido a la facilidad de administración y el mejor cumplimiento terapéutico consiguiente. Para los comprimidos, es preferible que los ingredientes activos sean cristalinos. En una realización, la invención se refiere al uso del Compuesto I en una forma cristalina. La cristalinidad del Compuesto I se evidencia por el XRDP mostrado, p. ej. en WO 2007/144005.
- 20 Como se evidencia por los datos proporcionados en el documento WO 2007/144005 (véase el ejemplo 4a-f), la sal de hidrobromuro de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperacina (HBr de Compuesto I) puede existir en varias formas, es decir es polimorfa. Las formas polimorfas tienen diferentes propiedades. El HBr de Compuesto I en forma β (según se define en el documento WO 2007/144005) es la más estable según se demuestra por el punto de fusión por DSC superior y la menor solubilidad. Por otra parte, la forma β tiene una combinación atractiva de bajas higroscopicidad y
- 25 solubilidad, lo que hace a este compuesto particularmente adecuado para elaborar comprimidos. De ahí que, en una realización, la invención proporcione el uso de la sal de hidrobromuro de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperacina con reflexiones de XRD en aproximadamente 6,89, 9,73, 13,78 y 14,62 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1$), tales como aproximadamente 6,89, 8,48, 9,73, 13,78, 14,62 y 24,73 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1$).

- Alternativamente, si el Compuesto I se proporciona en una formulación para gotas orales, se pueden preferir otras sales
- 30 caracterizadas por una solubilidad superior. Cuando un compuesto se administra como una formulación oral para gotas, una pocas gotas de una formulación líquida concentrada de dicho fármaco se miden y se añaden a un vaso de agua, zumo o similares que bebe el paciente. Como un ejemplo, el antidepresivo cipramil se proporciona como una formulación para gotas orales en 40 mg/ml. Se ha encontrado que la sal de DL-lactato del Compuesto I tiene una alta solubilidad y por lo tanto es particularmente adecuada para formulaciones para gotas orales. De ahí que, en una realización, la
- 35 invención proporcione el uso de la sal de DL-lactato de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperacina.

- Existen numerosas razones por las que el aumento de peso se debe evitar en general y en relación con el tratamiento de enfermedades del SNC en particular. La obesidad y el sobrepeso están asociados con afecciones graves, tales como diabetes mellitus tipo II, hipertensión y cardiopatías coronarias. Una persona que aumente 5-7,9 kg como adulto es 1,9 veces más propenso a desarrollar diabetes mellitus tipo II que una persona que mantenga su peso después de
- 40 los 18 años [*J. Clin. Psych.*, 1999, 60 (supl. 21), 5-9, 1999]. De ahí que un foco principal en el tratamiento de enfermedades, tales como diabetes mellitus tipo II, hipertensión y cardiopatía coronaria, sea un esfuerzo dietético a fin de hacer que el paciente pierda peso. Más generalmente, el aumento de peso se asocia con un deterioro del funcionamiento físico, una reducción de la calidad de vida y mala salud mental. El cumplimiento del tratamiento es una consideración adicional. Debido a la incomodidad física, la reducción de la autoestima y el incremento del riesgo para
- 45 la salud analizado anteriormente asociados con el incremento de peso, muchos pacientes que experimentan un aumento de peso que surge del tratamiento son reacios a tomar el fármaco que se prescribe con los consiguientes malos resultados del tratamiento. De ahí que el aumento de peso asociado con el tratamiento de enfermedades del SNC sea un factor esencial y sea importante poder ofrecer un tratamiento de enfermedades del SNC con pocos o ningún episodios adversos asociados con el peso.

Como se muestra en los ejemplos, el Compuesto I no está asociado con el aumento de peso en el tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, el Compuesto I es particularmente adecuado para el tratamiento a largo plazo, el tratamiento de pacientes que no pueden aceptar otra medicación debido a episodios adversos relacionados con el peso (es decir como tratamiento de 2ª línea), para pacientes que además de la enfermedad del SNC tienen una enfermedad en la que es importante evitar el aumento de peso y pacientes que tienen sobrepeso.

En el presente contexto, se entiende que a largo plazo incluye tratamiento de mantenimiento, y se caracteriza por un período de tratamiento por encima de 12 semanas, tal como por encima de 24 semanas, tal como por encima de 48 semanas, tal como por encima de 72 semanas. Tratamiento a largo plazo incluye tratamiento crónico, tal como un tratamiento de por vida.

En una realización, la invención proporciona el Compuesto I para el uso en el tratamiento a largo plazo de la depresión o la ansiedad en un paciente que previamente ha recibido medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, medicación que se cesó debido a episodios adversos relacionados con el aumento peso, donde tratamiento a largo plazo se refiere a un periodo de tratamiento superior a 12 semanas. Episodios adversos asociados con el aumento de peso incluyen hipertensión, incremento del nivel de azúcar en sangre y disminución de la autoestima o la calidad de vida. En particular, dicho episodio adverso es el aumento de peso. La medicación recibida previamente es típicamente un psicotrópico, tal como un antipsicótico o un antidepresivo.

Según este perfil farmacológico único, se espera que el Compuesto I sea útil en el tratamiento de diversas enfermedades del SNC. Las Solicitudes de patente internacional publicadas como WO 03/029232, WO 2007/144005, WO 2008/113359 y WO 2009/062517 divulgan ejemplos de enfermedades del SNC. En particular, enfermedad del SNC según se usa en el presente contexto indica una enfermedad seleccionada de trastornos de depresión, trastornos de ansiedad, dolor crónico y toxicomanía.

Los trastornos de depresión incluyen trastorno de depresión mayor, trastorno distímico, depresión asociada con trastorno bipolar y depresión con características de ansiedad (depresión ansiosa). Los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de ansiedad generalizado, ataques de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés posttraumático. El dolor crónico incluye dolor del miembro fantasma, dolor neuropático, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, síndrome del túnel carpal, neuropatía por VIH, migraña, cefalea tensional y síndrome de fibromialgia. La toxicomanía incluye síndrome de abstinencia o abuso de alcohol, narcóticos y fármacos.

En una realización, la invención proporciona el uso del Compuesto I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de la depresión o la ansiedad en un paciente que previamente ha recibido medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, medicación que se cesó debido a episodios adversos relacionados con el aumento peso, donde tratamiento a largo plazo se refiere a un periodo de tratamiento superior a 12 semanas. Episodios adversos asociados con el aumento de peso incluyen hipertensión, incremento del nivel de azúcar en sangre y disminución de la autoestima o la calidad de vida. En particular, dicho episodio adverso es el aumento de peso. La medicación recibida previamente es típicamente un psicotrópico, tal como un antipsicótico o un antidepresivo.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, según se usa en la presente, significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como "una cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o la lesión así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada se puede conseguir usando experimentación habitual, al construir una matriz de valores y probar diferentes puntos en la matriz, lo que está totalmente dentro de la experiencia normal de un médico formado.

El término "tratamiento" y "tratar", según se usa en la presente, significa el manejo y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir el amplio espectro de tratamientos para una afección dada que esté sufriendo el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o las complicaciones, para retrasar el avance de la enfermedad, el trastorno o la afección, para aliviar o mitigar los síntomas y las complicaciones y/o para curar o eliminar la enfermedad, el trastorno o la afección así como prevenir la afección, en donde la prevención se entiende como el manejo y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, la afección o el trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el comienzo de los síntomas o las complicaciones. No obstante, el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico (curativo) son dos aspectos separados de la invención. El paciente que va a ser tratado es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

El Compuesto I se administra típicamente en dosis diarias de 1-100 mg, tales como 2- 40 mg, tales como 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 mg. Una dosis diaria puede implicar la dosificación una vez al día o la dosificación dos o más veces al día.

El Compuesto I se administra convenientemente como una composición farmacéutica que se puede preparar mediante métodos convencionales en la técnica. Se hace mención particular a los comprimidos, que se pueden preparar al mezclar el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y posteriormente comprimir la mezcla en una

máquina de fabricación de comprimidos convencional. Ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: hidrogenofosfato cálcico anhidro, PVP, copolímeros de PVP-VA, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, almidón de maíz, manitol, almidón de patata, talco, estearato magnésico, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Cualesquiera otros adyuvantes o aditivos habitualmente usados para estos propósitos tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, etc. se pueden usar con la condición de que sean compatibles con los ingredientes activos.

Las soluciones para inyecciones se pueden preparar al disolver el ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustar la solución hasta el volumen deseado, esterilizar la solución y cargarla en ampollas o viales adecuados. Se puede añadir cualquier aditivo adecuado usado convencionalmente en la técnica, tales como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Las formulaciones para gotas orales comprenden típicamente, además del ingrediente activo, excipientes seleccionados de un disolvente, un tampón, un tensioactivo, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la viscosidad, un conservante, un antioxidante, colorantes, enmascaradores del sabor, y un aroma.

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

Convenientemente, el Compuesto I se administra en forma de dosificación unitaria que contiene dicho compuesto en una cantidad de aproximadamente 1 a 50 mg, tal como 5, 10, 15 o 20 mg. Comprimidos que comprenden el Compuesto I se pueden preparar convenientemente mediante granulación en húmedo. Usando este método, los sólidos secos (ingredientes activos, carga, aglutinante, etc.) se combinan y se humedecen con agua u otro agente humectante (p. ej. un alcohol) y se forman aglomerados o gránulos de los sólidos humedecidos. La aglomeración en húmedo se continúa hasta que se haya alcanzado un tamaño de partícula homogéneo deseado, después de lo cual el producto granulado se seca. El Compuesto I se mezcla típicamente con monohidrato de lactosa, almidón de maíz y copovidona en un mezclador de alta cizalladura junto con agua. Después de la formación de los granulados, estos granulados se pueden tamizar en un tamiz con un tamaño de tamiz adecuado, y se pueden secar. Los granulados secos resultantes se mezclan a continuación con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato magnésico, después de lo cual los comprimidos se prensan. Alternativamente, la granulación en húmedo del Compuesto I se puede conseguir usando manitol, almidón de maíz y copovidona, granulados que se mezclan con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y estearato magnésico antes de que los comprimidos se prensen. Alternativamente, la granulación en húmedo del Compuesto I se puede conseguir al usar hidrogenofosfato cálcico anhidro, almidón de maíz o copovidona, granulados que se mezclan con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico (tipo A), talco y estearato magnésico antes de que los comprimidos se prensen. La copovidona es un copolímero de PVP-VA. Alternativamente, se pueden obtener comprimidos que comprenden el Compuesto I al mezclar el Compuesto I, manitol y celulosa microcristalina en un secador de granulación de lecho fluido sobre el que se pulveriza una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa para dar un polvo granulado. Los granulados obtenidos se mezclan a continuación con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y estearato magnésico. La mezcla obtenida se puede prensar posteriormente en comprimidos. Típicamente, los comprimidos se revisten con un material de revestimiento adecuado.

Se ha de considerar que el uso de los términos un y uno(a) y el(la) y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente o sea contradicho claramente por el contexto. Por ejemplo, se debe entender que la expresión "el compuesto" se refiere a diversos compuestos usados en la invención o un aspecto descrito particular, a menos que se indique otra cosa.

A menos que se indique otra cosa, todos los valores exactos proporcionados en la presente memoria son representativos de valores aproximados correspondientes (p. ej., se puede considerar que todos los valores ejemplares exactos proporcionados con respecto a un factor o una medida particulares también proporcionan una medida aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente", cuando sea apropiado).

La descripción de la presente memoria de cualquier aspecto o aspectos de la invención que usan términos tales como que comprende, que tiene, que incluye o que contiene con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar apoyo para un aspecto o aspectos similares de la invención que consiste en, consiste esencialmente en o comprende sustancialmente esos elemento o elementos particulares, a menos que se indique otra cosa o sea claramente contradicho por el contexto (p. ej., se debe entender que una composición que se describe en la presente que comprende un elemento particular también describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique otra cosa o sea claramente contradicho por el contexto).

Ejemplos

Ejemplo 1 Efectos a largo plazo sobre el peso corporal en pacientes con MDD

Los efectos sobre el peso asociados con el tratamiento con HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina se investigaron en un estudio de prevención de recidivas en pacientes con trastorno depresivo mayor. Aproximadamente 600 pacientes se incluyeron en un estudio abierto en el que recibían 5 o 10 mg de HBr de Compuesto I (calculado como base libre). Después de 12 semanas, los pacientes que respondían (N~400) se aleatorizaron a placebo o 5/10 mg de HBr de Compuesto I durante un estudio controlado por placebo con enmascaramiento doble de 24 semanas. La inclusión de pacientes tenía lugar a lo largo del tiempo y, puesto que el final del estudio estaba definido por el último paciente que hubiera completado el estudio de 24 semanas, algunos pacientes recibían tratamiento controlado por placebo con enmascaramiento doble de hasta 64 semanas. Este estudio también se muestra en el cartel NR4-14 presentado en the 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 14-18 de mayo de 2011, Honolulu, Hawái, EE. UU. de A.

Las tablas posteriores muestran la diferencia media en el peso con relación al comienzo del período abierto y al tiempo de aleatorización y la fracción de pacientes que experimentaban 7% o más de aumento de peso durante el estudio, es decir un incremento potencialmente clínicamente significativo.

Tabla 1 Diferencia en el peso con relación al inicio del período en abierto (t=0)

| Tratamiento | Semana | Numero de pacientes | Δ peso (kg) | $\geq 7\%$ aumento de peso (%) |
|-------------|--------|---------------------|--------------------|--------------------------------|
| Placebo | 12 | 192 | 0,4 | 0,5 |
| Placebo | 24 | 188 | 0,9 | 4,8 |
| Placebo | 36 | 136 | 0,8 | 3,7 |
| Placebo | 48 | 66 | 0,3 | 4,5 |
| Placebo | 60 | 28 | 0,9 | 10,7 |
| Placebo | 72 | 12 | 0,0 | 8,3 |
| Placebo | 76 | 3 | 4,3 | 33,3 |
| Compuesto | 12 | 204 | 0,0 | 2,0 |
| Compuesto | 24 | 199 | 0,3 | 6,5 |
| Compuesto | 36 | 157 | 0,6 | 8,9 |
| Compuesto | 48 | 90 | 0,7 | 8,9 |
| Compuesto | 60 | 52 | 0,4 | 9,6 |
| Compuesto | 72 | 19 | -0,2 | 10,5 |
| Compuesto | 76 | 3 | -2,3 | 0,0 |

Tabla 2 Diferencia de peso con relación al momento de la aleatorización (t=12 semanas)

| Tratamiento | Semana | Numero de pacientes | Δ peso (kg) | $\geq 7\%$ aumento de peso (%) |
|-------------|--------|---------------------|--------------------|--------------------------------|
| Placebo | 24 | 188 | 0,5 | 2,7 |
| Placebo | 36 | 136 | 0,3 | 3,7 |
| Placebo | 48 | 66 | 0,1 | 4,5 |
| Placebo | 60 | 28 | 1,1 | 7,1 |
| Placebo | 72 | 12 | 0,2 | 16,7 |

| | | | | |
|-----------|----|-----|------|------|
| Placebo | 76 | 3 | 4,9 | 66,7 |
| Compuesto | 24 | 199 | 0,4 | 2,0 |
| Compuesto | 36 | 157 | 0,6 | 6,4 |
| Compuesto | 48 | 90 | 0,9 | 8,9 |
| Compuesto | 60 | 52 | 0,8 | 13,5 |
| Compuesto | 72 | 19 | 0,3 | 10,5 |
| Compuesto | 76 | 3 | -0,8 | 0,0 |

Cuando se evalúan los datos de la tabla 1, se debe tener en cuenta que los paciente en la rama del placebo recibían tratamiento con sustancia activa durante las primeras 12 semanas. No obstante, los datos presentados en las tablas 1 y 2 muestran claramente que incluso después del tratamiento a largo plazo no hay una diferencia significativa ente el placebo y el HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina en lo relativo al aumento de peso.

Ejemplo 2 Efectos a largo plazo sobre el peso corporal en pacientes con GAD

Los efectos sobre el peso asociados con el tratamiento con HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina se investigaron en un estudio de prevención de recidivas en pacientes con trastorno de ansiedad generalizado. 687 pacientes se incluyeron en un estudio abierto en el que recibían 5 o 10 mg de HBr de Compuesto I (calculado como base libre). Después de 20 semanas, los pacientes que respondían (N=459) se aleatorizaron a placebo o 5/10 mg de HBr de Compuesto I durante un estudio controlado por placebo con enmascaramiento doble de 24-56 semanas. La inclusión de pacientes tenía lugar a lo largo del tiempo y, puesto que el final del estudio estaba definido por el último paciente que hubiera completado al menos 24 semanas, algunos pacientes recibían tratamiento controlado por placebo con enmascaramiento doble de hasta 56 semanas.

Las tablas posteriores muestran la diferencia media en el peso con relación al comienzo del período abierto y al tiempo de aleatorización y la fracción de pacientes que experimentaban 7% o más de aumento de peso durante el estudio, es decir un incremento potencialmente clínicamente significativo.

Tabla 3 Diferencia en el peso con relación al inicio del período en abierto (t=0)

| Tratamiento | Semana | Numero de pacientes | Δ peso (kg) | $\geq 7\%$ aumento de peso (%) |
|-------------|--------|---------------------|--------------------|--------------------------------|
| Placebo | 20 | 227 | 0,1 | 4,0 |
| Placebo | 32 | 222 | 0,3 | 5,9 |
| Placebo | 44 | 153 | 0,4 | 8,5 |
| Placebo | 56 | 72 | 0,3 | 9,7 |
| Placebo | 68 | 20 | 0,3 | 5,0 |
| Placebo | 76 | 3 | 2,0 | 0,0 |
| Compuesto | 20 | 227 | 0,3 | 2,6 |
| Compuesto | 32 | 220 | 0,5 | 3,6 |
| Compuesto | 44 | 179 | 0,8 | 8,4 |
| Compuesto | 56 | 84 | 1,5 | 17,9 |
| Compuesto | 68 | 28 | 1,5 | 10,7 |
| Compuesto | 76 | 4 | 0,9 | 0,0 |

Tabla 4 Diferencia de peso con relación al momento de la aleatorización (t=20 semanas)

| Tratamiento | Semana | Numero de pacientes | Δ peso (kg) | $\geq 7\%$ aumento de peso (%) |
|-------------|--------|---------------------|--------------------|--------------------------------|
| Placebo | 32 | 223 | 0,2 | 2,7 |
| Placebo | 44 | 154 | 0,4 | 5,8 |
| Placebo | 56 | 72 | 0,3 | 5,6 |
| Placebo | 68 | 20 | 0,5 | 0,0 |
| Placebo | 76 | 3 | 1,6 | 0,0 |
| | | | | |
| Compuesto | 32 | 221 | 0,3 | 0,9 |
| Compuesto | 44 | 180 | 0,5 | 4,4 |
| Compuesto | 56 | 84 | 1,1 | 10,7 |
| Compuesto | 68 | 28 | 1,7 | 10,7 |
| Compuesto | 76 | 4 | 1,6 | 0,0 |

5 Cuando se evalúan los datos de la tabla 3, se debe tener en cuenta que los paciente en la rama del placebo recibían tratamiento con sustancia activa durante las primeras 20 semanas. Los datos combinados presentados en las tablas 1 -4 muestran que incluso después del tratamiento a largo plazo no hay una diferencia significativa ente el placebo y el HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina en lo relativo al aumento de peso.

REIVINDICACIONES

1. 1-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para el uso en el tratamiento a largo plazo de la depresión o la ansiedad en un paciente que previamente ha recibido medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, medicación que se cesó debido a episodios adversos relacionados con el aumento de peso, donde tratamiento a largo plazo se refiere a un periodo de tratamiento superior a 12 semanas.
- 5
2. 1-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma según la reivindicación 1, que es la sal de hidrobromuro
3. Uso de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperacina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de la depresión o la ansiedad en un paciente que previamente ha recibido medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, medicación que se cesó debido a episodios adversos relacionados con el aumento de peso, donde tratamiento a largo plazo se refiere a un periodo de tratamiento superior a 12 semanas.
- 10
4. El uso según la reivindicación 3, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es la sal de hidrobromuro.