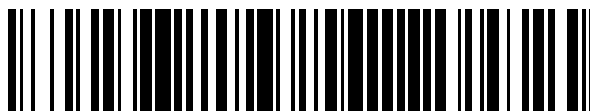


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 207**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4525 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2007 PCT/US2007/017062**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2008 WO08019010**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2007 E 07810919 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2068881**

54 Título: **Método de tratamiento de la disfunción termorreguladora con paroxetina**

30 Prioridad:

04.08.2006 US 499586

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

01.02.2019

73 Titular/es:

**SEBELA INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
H.P. House, 21 Laffan Street
Hamilton HM09, BM**

72 Inventor/es:

RICHARDS, PATRICIA, ALLISON, TEWES

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 698 207 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

Método de tratamiento de la disfunción termorreguladora con paroxetina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de los sofocos asociados con los cambios hormonales debidos a la menopausia, en donde la composición de paroxetina debe administrarse a una cantidad de 10 7,5 mg/día basado en el resto paroxetina, con la excepción de la administración nasal. El uso médico es aplicable al tratamiento de sofocos, bochornos o sudores nocturnos asociados con patologías que interrumpen la regulación hormonal normal de la temperatura del cuerpo.

15 **Antecedentes de la invención**

Los sofocos o bochornos se observan más típicamente en mujeres que están experimentando el proceso de la menopausia, pero también se observan en mujeres que han experimentado una menopausia inducida quirúrgica o químicamente. Se observan también (con menos frecuencia) en hombres que están experimentando lo que se denomina la "menopausia masculina" o que han experimentado una terapia ablativa hormonal. Los sofocos y 20 bochornos están relacionados con una alteración del control hormonal de la función termorreguladora. Además, las patologías que alteran el control hormonal normal sobre la función termorreguladora dan como resultado también tales sofocos y bochornos.

En el pasado, el tratamiento principal para mujeres peri- y post-menopáusicas que tienen estas disfunciones termorreguladoras ha sido la terapia de sustitución hormonal, principalmente debido a las fluctuaciones sustanciales conocidas en los niveles de estrógeno. Sin embargo, muchas mujeres, especialmente aquellas que tienen un historial o de alto riesgo de cáncer de mama, son reacias a, o no aceptan una terapia de sustitución hormonal. Más recientemente, compuestos serotoninérgicos (tales como inhibidores de la recaptación del receptor de serotonina) y compuestos de tipo norepinefrina (particularmente inhibidores de la captación de norepinefrina) se han investigado 30 en alguna extensión para el tratamiento de los sofocos y bochornos, tanto en hombres como en mujeres. Berendsen; Hypothesis, The role of Serotonin in hot flushes; Maturitas 36 (2000) 155-164 analiza el papel de los neurotransmisores, estrógenos y los fármacos sertralina y venlafaxina.

El documento US 2006-0100263 se refiere a combinaciones de bicifadina y otro fármaco para los sofocos. La paroxetina es uno de los "otros" fármacos mencionados como adecuados para la terapia de combinación. El documento US 2006-0020015 reivindica el uso de combinaciones de inhibidores de la recaptación de norepinefrina en combinación con inhibidores de la recaptación de serotonina. La solicitud '015 menciona también que se están evaluando clínicamente los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos en sofocos y menciona particularmente que la fluoxetina se menciona en este contexto en el documento WO 9944601. Los documentos 40 US 2006-0020014 y US 2004-0130987 tienen divulgaciones similares. El documento US 2004-1052710 menciona el uso de inhibidores de la recaptación serotoninérgica en combinación con inhibidores de la recaptación de norepinefrina para el tratamiento de síntomas vasomotores (la clase a la cual pertenecen los sofocos y los bochornos) mencionándose específicamente paroxetina como un posible inhibidor de la captación de serotonina. El documento US 2002-0042432 (ahora US 6.369.051) reivindica las combinaciones de sustancias estrogénicas con un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo (SSRI) y se menciona específicamente paroxetina como uno de 45 los SSRI potenciales para su uso en la invención reivindicada.

Además, se encontró que la sertralina (otro SSRI) era eficaz en algún grado en sofocos como terapia individual en Trott, et al An Open Tial of Sertraline for Menopausal Hot Flushes: Potential Involvement of Serotonin in Vasomotor Instability; Del. Med. Jrl, septiembre 1997, vol. 69, N.º 9,481-482 y en Roth et al; SERTRALINE RELIEVES HOT FLASHES SECONDARY TO MEDICAL CASTRATION AS TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER; Psycho-Oncology 7: 129-132 (1998). El documento US 6.498.184 analiza el papel de 5-HT_{2C} (un subtipo del receptor de serotonina) selectivo de agonistas para el tratamiento de los sofocos. El documento US 2004-0092519 se refiere al uso de reboxetina (un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, es decir, un NARI)) para el tratamiento de los 55 sofocos. Finalmente, Steams et al; A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil®) in controlling hot flashes in breast cancer survivors; Annals of Oncology 11: 17-22, 2000 informan en estudios de dosificaciones de 10 mg y 20 mg/día de monoterapia de clorhidrato de paroxetina en mujeres para el control de los sofocos.

Steams et al; Paroxetine Controlled Release in the Treatment of Menopausal Hot Flushes; J. Am. Med. Assoc. 289(21):2827-2834, 2003 describe un estudio en donde la paroxetina de liberación controlada se daba a 12,5 mg/día o 25,0 mg/día en mujeres menopáusicas durante 6 semanas.

Aunque las divulgaciones anteriores mencionan el uso de SSRI en combinación con otros fármacos para sofocos, o de paroxetina en particular en combinación con otros fármacos, o incluso de paroxetina como monoterapia para sofocos, todas estas referencias solo mencionan dosificaciones de paroxetina 10 mg/día o mayor, y generalmente

en el intervalo de 20-50 mg/día. La única excepción es el documento US 6.369.051, que menciona un amplio intervalo de dosificación para el componente SSRI de la combinación SSRI/sustancia estrogénica, donde la dosis de SSRI se da como 0,1-500 mg/día; preferentemente 1-200 mg/día, más preferentemente 20-50 mg/día. Sin embargo, este uso es en combinación con estrógenos. Por tanto, puede verse de forma general que la dosificación terapéutica de antidepresivos de SSRI típicamente está indicada, o el intervalo es tan amplio que no da eficazmente ninguna enseñanza real con respecto a una dosis particular.

Se reconoce en general que, a una dosificación terapéutica antidepresiva típica de SSRI (incluyendo paroxetina), hay efectos secundarios significativos que puede que la paciente no esté dispuesta a soportar. Las mujeres con sofocos menopáusicos pueden no desear tomar dosis de antidepresivos de fármacos antidepresivos debido tanto a los efectos secundarios como al rechazo a tomar un tratamiento que, en general, está prescrito para la depresión. Además, las pacientes que tienen tratamientos con otros múltiples fármacos, especialmente tratamientos de terapia para el cáncer o supervivientes al cáncer, generalmente no quieren tener otras cuestiones médicas con las que tratar. Un simple efecto secundario para la mayoría de pacientes que tienen que soportar el efecto secundario en otros contextos puede ser excesivo para aquellas que tiene que tratar con múltiples tratamientos con fármacos para otras afecciones. Por tanto, sigue habiendo una necesidad de obtener un alivio de la disfunción termorreguladora de sofocos y bochornos, así como otras alteraciones vasomotoras de la regulación térmica, a la vez que minimizan los efectos secundarios y riesgos asociados con los agentes terapéuticos mencionados anteriormente.

La paroxetina es una molécula bien caracterizada en la bibliografía farmacéutica de patentes. Los procesos químicos para su fabricación se detallan en los documentos US 4.861.893; US 6.172.233; US 6.326.496; US 6.433.179; US 6.541.637; US 6.686.473; US 6.716.985; US 6.881.845; US 6.900.327; y US 6.956.121 por nombrar algunos. Se sabe que existe en diversas formas de solvato y polimórficas incluyendo diversos hidratos, formas anhidras, isopropanolatos, etanolatos, etc., formas tanto amorfas como multicristalinas, tales como las divulgadas por ejemplo en los documentos US 4.721.723; US 5.039.803; US 5.672.612; US 5.872.132; US 5.900.423; US 6.080.759; US 6.133.277; US 6.436.956; US 6.440.459; y US 6.638.948, entre otras. Se conocen diversas formas de dosificación farmacéutica a partir de las patentes anteriores, así como a partir de los documentos US 5.955.475; US 6.113.944; US 6.645.523; US 6.660.298; y US 6.699.882 y otros, por ejemplo. Algunos derivados de paroxetina se divulgan en los documentos US 6.063.927; US 6.440.459 y US 2004/0143120 que divulgan maleato de paroxetina y que fabrican clorhidrato de paroxetina a partir del maleato. Los documentos US 2002/0193406; US 2002/0035130; y US 2001/0023253 divulgan particularmente la sal mesilato, pero también otras muchas. El documento US 2002/0090394 divulga composiciones de liberación controlada de paroxetina. La paroxetina se ha indicado también para un amplio intervalo de tratamientos que varían desde su uso como un antidepresivo (documento US 4.007.196) hasta trastornos neurológicos y mentales (documento US 5.470.846) y trastornos del SNC (documento US 5.985.322) hasta tratamientos para la abstinencia de nicotina, síntomas premenstruales, trastornos de estrés posttraumático, adicción a la heroína, etc.

Objeto de la invención

Es por tanto un objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda paroxetina, o una sal farmacéutica aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de los sofocos asociados con los cambios hormonales debidos a la menopausia, con lo que la composición de paroxetina debe administrarse en una cantidad de 7,5 mg/día basado en el resto paroxetina, con la excepción de la administración nasal.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de los sofocos asociados con los cambios hormonales debidos a la menopausia, que evite sustancialmente la mayor parte y/o reduzca sustancialmente los efectos secundarios obtenidos típicamente de una cantidad eficaz antidepresiva de paroxetina.

Otros objetos más de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia.

Sumario de la invención

Los objetos anteriores se consiguen proporcionando una composición farmacéutica que comprende paroxetina como base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de anhidrato, hidrato o solvato, en una forma polimórfica no cristalina o cristalina de cualquiera de los anteriores.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que usa paroxetina como base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una forma de anhidrato, hidrato o solvato, en cualquier forma polimórfica no cristalina o cristalina de cualquiera de los anteriores. La invención proporciona una forma de dosificación de paroxetina en una dosis que es menor que la eficaz para su uso como antidepresivo.

Para la presente invención, la paroxetina puede estar en forma de la base libre o de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, hidroháluros (tales

como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato), sulfatos (tales como sulfato, bisulfato), fosfatos (tales como fosfato mono, di o tribásico), oxalato, mesilato, tosilato, pamoato, citrato, carbonato, bicarbonato, maleato, malato, fumarato, así como muchos otros expuestos en las referencias de patentes indicadas en el párrafo 0010 anterior. Preferentemente, la paroxetina está presente como la base libre, la sal clorhidrato o la sal mesilato, o mezclas de las mismas. Más preferentemente la paroxetina está presente como la sal clorhidrato o la sal mesilato. La paroxetina para su uso en la presente invención puede estar en forma de anhidrato, hemihidrato, monohidrato, o un hidrato superior. La paroxetina para su uso en la presente invención puede ser amorfa o cristalina, realizándose la elección por el formulador dependiendo de las características de formulación y disolución deseadas. Las formas cristalinas tienen una mejor estabilidad, pero las formas amorfas tienen perfiles de disolución más rápidos.

La dosificación es de 7,5 mg/día (basada en la base libre, anhidrato). Como se divulga en el presente documento, la paroxetina puede administrarse en cantidades de al menos 0,5 mg/día, al menos 1 mg/día, al menos 2 mg/día, al menos 4 mg/día, hasta no más de aproximadamente 9 mg/día, no más de aproximadamente 8,5 mg/día, no más de 8 mg/día. Otras dosificaciones que se divulgan en el presente documento incluyen 2 mg/día, 2,5 mg/día, 3 mg/día, 3,5 mg/día, 4 mg/día, 4,5 mg/día, 5 mg/día, 5,5 mg/día, 6 mg/día, 6,5 mg/día, 7 mg/día, 7,5 mg/día, 8 mg/día, y 8,5 mg/día.

La presente divulgación se refiere al tratamiento de la disfunción termorreguladora y, en particular, a afecciones tales como (sin limitación) sofocos, bochornos, sudores nocturnos, etc., estén relacionados o no con la menopausia (femenina o masculina), perimenopausia, terapia ablativa hormonal (incluyendo, aunque sin limitación, terapia antiestrogénica y terapia antiandrogénica), tratamientos con otro agente químico o agentes terapéuticos que son antiestrogénicos a antiandrogénicos o que interfieren con la función termorreguladora, procedimientos quirúrgicos (tales como, sin limitación, castración, histerectomía, oöectomía, etc.), y patologías que interfieren con la función termorreguladora normal. En particular preferentemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en los tratamientos perimenopáusicos y postmenopáusicos, bochornos y sudores nocturnos en mujeres, sean debidos o no a la edad, a menopausia inducida terapéuticamente o a menopausia inducida quirúrgicamente. La invención se refiere también preferentemente a sofocos o bochornos o sudores nocturnos en hombres se deban o no tales síntomas a envejecimiento, castración química, terapia ablativa hormonal o castración quirúrgica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se presentan únicamente para ejemplificar diversas realizaciones de la invención y no la limitan de ninguna manera.

Ejemplo 1

A mujeres que tienen sofocos asociados con la menopausia se les administra paroxetina (basado en la base libre no solvato, anhidrato) como sigue:

Forma de	Dosificación	Forma de	Dosificación
Paroxetina		Paroxetina	
Clorhidrato	1,0	Mesilato	1,0
Clorhidrato	2,0	Mesilato	2,0
Clorhidrato	3,0	Mesilato	3,0
Clorhidrato	4,0	Mesilato	4,0
Clorhidrato	5,0	Mesilato	5,0
Clorhidrato	6,0	Mesilato	6,0
Clorhidrato	7,0	Mesilato	7,0
Clorhidrato	8,0	Mesilato	8,0
Clorhidrato	9,0	Mesilato	9,0
Clorhidrato	9,5	Mesilato	9,5

Después de unos pocos días a semanas, los síntomas mejoran.

Ejemplo 2

A mujeres que tenían sofocos asociados con la menopausia se les administra paroxetina (basados en una base libre no solvato, anhidrato) como sigue:

5

Forma de Paroxetina HCl	Dosificación	Forma de Paroxetina HCl	Dosificación	Forma de Paroxetina HCl	Dosificación
Anhidra	1,0	Hemihidrato	1,0	Monohidrato	1,0
Anhidra	2,0	Hemihidrato	2,0	Monohidrato	2,0
Anhidra	3,0	Hemihidrato	3,0	Monohidrato	3,0
Anhidra	4,0	Hemihidrato	4,0	Monohidrato	4,0
Anhidra	5,0	Hemihidrato	5,0	Monohidrato	5,0
Anhidra	6,0	Hemihidrato	6,0	Monohidrato	6,0
Anhidra	7,0	Hemihidrato	7,0	Monohidrato	7,0
Anhidra	8,0	Hemihidrato	8,0	Monohidrato	8,0
Anhidra	9,0	Hemihidrato	9,0	Monohidrato	9,0
Anhidra	9,5	Hemihidrato	9,5	Monohidrato	9,5

Después de unos pocos días a semanas, los síntomas mejoran.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de los sofocos asociados con los cambios hormonales debidos a la menopausia, en donde la composición de paroxetina se va a administrar a una cantidad de 7,5 mg/día basado en el resto paroxetina, con la excepción de la administración nasal.