



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 901**

51 Int. Cl.:
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06290636 .7**
96 Fecha de presentación : **19.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1714647**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2006**

54 Título: **Utilización de agomelatina para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos bipolares.**

30 Prioridad: **20.04.2005 FR 05 03937**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2011

73 Titular/es: **LES LABORATOIRES SERVIER**
12, place de La Défense
92415 Courbevoie Cédex, FR

72 Inventor/es: **De Bodinat, Christian y**
Mocaer, Elisabeth

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

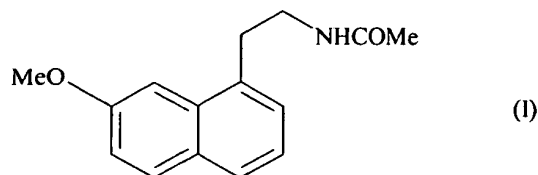
ES 2 357 901 T3

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

Utilización de agomelatina para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos bipolares.

La presente invención se refiere a la utilización de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida de fórmula (I):



5

así como de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, sola o en asociación, para la obtención de medicamentos destinados al tratamiento de trastornos bipolares, en particular trastornos bipolares de tipo I y II, y especialmente trastornos bipolares de tipo I.

10

La agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, presenta la doble particularidad de ser por una parte agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y especialmente en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga debidos a las diferencias horarias, trastornos del apetito y la obesidad.

15

La agomelatina, su preparación y utilización en terapéutica han sido descritas en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

La solicitante ha descubierto ahora que la agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, utilizada sola o en asociación, posee propiedades interesantes que permiten su utilización en el tratamiento de trastornos bipolares, en particular trastornos bipolares de tipo I y II, y especialmente en trastornos bipolares de tipo I.

20

Los trastornos bipolares son un estado psicopatológico que tiene un gran impacto en la vida de los pacientes, tanto en el aspecto social y familiar como en el profesional. Se caracterizan por la ocurrencia generalmente repetida de episodios depresivos, maníacos, hipomaniacos o mixtos separados por períodos durante los cuales los sujetos se muestran *a priori* indemnes a una disfunción psíquica mayor. En otras palabras, los pacientes que padecen de trastornos bipolares están marcados por una vulnerabilidad a presentar fluctuaciones marcadas del humor de forma recurrente. Las características de los ataques y su evolución en el tiempo permiten distinguir varias formas clínicas: el trastorno bipolar de tipo I es el más típico y se caracteriza por uno o varios episodios maníacos o mixtos acompañados habitualmente por episodios depresivos mayores; en cuanto al trastorno bipolar de tipo II, se refiere a la asociación de al menos un episodio depresivo mayor y un episodio de hipomanía, forma atenuada de la manía. El riesgo de suicidio en los pacientes bipolares es muy elevado, entre el 25 y el 50% de ellos ha realizado al menos una tentativa de suicidio.

25

30

No existe actualmente ningún tratamiento satisfactorio y reconocido para los trastornos bipolares. Los tratamientos de primera intención son generalmente estabilizadores del humor o timorreguladores, pero a menudo estos tratamientos no son capaces de aliviar los síntomas depresivos (J. Clin. Psychiatry, 2004, 65(4), 569-579). La prescripción concomitante de un antidepresivo, aunque utilizada frecuentemente, es una práctica muy controvertida, ya que estos últimos pueden desencadenar o agravar los estados maníacos y los estados mixtos y deben interrumpirse cuando aparece el episodio maníaco.

35

Los antidepresivos son reputados en particular por favorecer la inducción o la aceleración de los ciclos hipertímicos, por favorecer entre dos y tres veces más la aparición de un episodio maníaco o hipomaniaco, y finalmente su utilización prolongada parece conducir a un aumento del número de episodios depresivos y maníacos.

40

La solicitante ha descubierto ahora que, sorprendentemente, la agomelatina podía ser utilizada en el tratamiento de los trastornos bipolares, en particular los trastornos bipolares de tipo I y II, y especialmente en los trastornos bipolares de tipo I, sola o en asociación.

Los efectos esperados de la utilización de agomelatina en los trastornos bipolares, y en particular en los trastornos bipolares de tipo I, eran, debido a su actividad sobre la depresión, los efectos de los antidepresivos descritos en la literatura, tal como los debidos a la paroxetina.

45

De manera sorprendente, la agomelatina no se comporta como un antidepresivo convencional, según se ha podido observar durante un estudio clínico realizado con pacientes que padecían de trastorno bipolar de tipo I. Estos resultados permiten plantear su utilización, incluso prolongada, en los trastornos bipolares, en particular en los trastornos bipolares de tipo I y II, y especialmente en los trastornos bipolares de tipo I.

Por tanto, la invención se refiere a la utilización de agomelatina, así como de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, sola o en asociación, para la obtención de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de los trastornos bipolares, en particular de los trastornos bipolares de tipo I y II, y especialmente los trastornos bipolares de tipo I.

5 La invención se refiere también a la asociación entre la agomelatina y un estabilizador del humor o timorregulador para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de los trastornos bipolares, en particular los trastornos bipolares de tipo I y II, y especialmente los trastornos bipolares de tipo I.

10 Los estabilizadores del humor o timorreguladores según la invención se refieren al litio, a antiepilépticos como, por ejemplo, carbamazepina, valproato y lamotrigina. Especialmente, el estabilizador del humor o timorregulador de la asociación según la invención será litio o valproato.

15 Cuando la agomelatina está asociada a un estabilizador del humor, podrá administrarse antes, durante o después del estabilizador del humor, siempre que el intervalo de tiempo entre las dos administraciones permita obtener el efecto sinérgico esperado sobre el sistema nervioso central. Durante una administración simultánea de ambos componentes de la asociación según la invención, se preferirá una composición farmacéutica que contenga la agomelatina y el agente estabilizador del humor, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Las composiciones farmacéuticas se presentarán bajo formas convenientes para la administración vía oral, parenteral, transcutánea, nasal, rectal, perlingual, y en particular en forma de preparaciones inyectables, comprimidos, comprimidos sublinguales, tabletas sublinguales, cápsulas duras, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, etc.

Además de la agomelatina y el estabilizador del humor al que está eventualmente asociada, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos seleccionados entre diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración, absorbentes, colorantes, edulcorantes, etc.

A modo de ejemplo y de forma no limitativa, se pueden mencionar:

- 25
- *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
 - *como lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
 - *como ligantes*: silicato de aluminio-magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
 - *como desintegrantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

30 La posología útil varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y los tratamientos eventualmente asociados y oscila entre 1 mg y 50 mg de agomelatina cada 24 horas.

Preferentemente, la dosis diaria de agomelatina será de 25 mg al día.

Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 25 mg:

35

N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida	25 g
Monohidrato de lactosa.....	62 g
Estearato de magnesio.....	1,3 g
Povidona.....	9 g
Sílice coloidal anhidra.....	0,3 g
40 Glicolato de sodio y celulosa.....	30 g
Ácido esteárico.....	2,6 g

Estudio clínico

45 Este estudio se realizó con 21 pacientes que sufrían trastorno bipolar de tipo I, tratados desde hacía al menos 6 meses con litio (n = 14) o valproato (n = 7). Se realizó un tratamiento de 6 semanas con agomelatina (25 mg/día). Entre los pacientes, 19 continuaron el tratamiento más allá de las 6 semanas de tratamiento agudo y 11 de ellos respondieron con el tratamiento hasta 1 año. Los resultados obtenidos mostraron que el 81% de los pacientes había respondido positivamente al tratamiento, con aproximadamente un 50% al cabo de una sola semana de tratamiento. Se observaron

solamente tres episodios maníacos o hipomaníacos después de las 6 semanas de tratamiento, coeficiente totalmente compatible con las encontradas con un estabilizador del humor, lo que demuestra que la acción positiva de la agomelatina sobre pacientes bipolares de tipo I no tiene correlación con un aumento de las incidencias maníacas y/o hipomaníacas incluso con un tratamiento de larga duración.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, así como de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos bipolares.
- 5 2. Utilización de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos bipolares de tipo I.
3. Composiciones farmacéuticas que contienen agomelatina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, sola o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, destinadas al tratamiento de trastornos bipolares.
- 10 4. Composiciones farmacéuticas que contienen agomelatina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, sola o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, destinadas al tratamiento de trastornos bipolares de tipo I.
5. Asociaciones que contienen agomelatina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, y un agente timorregulador.
- 15 6. Asociaciones según la reivindicación 5, caracterizadas porque el agente timorregulador es litio.
7. Asociaciones según la reivindicación 5, caracterizadas porque el agente timorregulador es valproato.
8. Composiciones farmacéuticas que contienen una asociación según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, sola o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
9. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 8, destinadas al tratamiento de trastornos bipolares.
- 20 10. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 8, destinadas al tratamiento de trastornos bipolares de tipo I.
11. Utilización de una asociación según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de trastornos bipolares.
- 25 12. Utilización de una asociación según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de trastornos bipolares de tipo I.