

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 482**

51 Int. Cl.:
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06291423 .9**
96 Fecha de presentación: **08.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1762238**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **ASOCIACIÓN DE AGOMELATINA Y UN AGENTE TIMORREGULADOR Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENE.**

30 Prioridad:
09.09.2005 FR 0509208

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.01.2012

73 Titular/es:
**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DÉFENSE
92415 COURBEVOIE CÉDEX, FR**

72 Inventor/es:
de Bodinat, Christian

74 Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

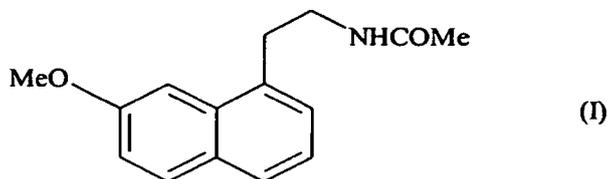
ES 2 371 482 T3

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

Asociación de agomelatina y un agente timorregulador y composiciones farmacéuticas que la contiene.

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



5

o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, y un agente timorregulador, para la obtención de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de trastornos del humor seleccionados de entre trastornos depresivos mayores, trastornos ciclotímicos y trastornos distímicos.

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 en particular en el tratamiento de trastornos depresivos mayores, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a desfases horarios, trastornos del apetito y de la

15 obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en la patente europea EP 0 447 285.

20 El documento J.D. Guelfi y J.R. Calabrese, *Bipolar Disorders*, 7(2), junio 2005, p. 62, divulga la utilización de agomelatina en una terapia complementaria de un agente timorregulador en pacientes que padecen trastorno bipolar I con episodios depresivos mayores.

25 La solicitante ha descubierto ahora que la agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, utilizada en asociación con un agente timorregulador, tiene propiedades interesantes que permiten su uso en el tratamiento de trastornos del humor seleccionados de entre trastornos depresivos mayores, trastornos ciclotímicos y trastornos distímicos.

Los trastornos del sistema nervioso central, como son los trastornos del humor, afectan a una población numerosa y de todas edades. Se les denomina de esta manera por la implicación afectiva persistente positiva o negativa y de intensidad lo suficientemente severa como para generar comportamientos de falta de adaptación.

30 El trastorno depresivo mayor es un trastorno agudo y severo del humor caracterizado por tristeza, pesimismo, ideas suicidas, ralentización ideomotora y quejas somáticas diversas. Extremadamente discapacitante, puede llevar al cese de toda actividad funcional o social. Al sufrimiento del sujeto deprimido mismo se añade el sufrimiento del entorno familiar.

35 El trastorno ciclotímico se caracteriza por la sobrevenida repetitiva de variaciones tímicas positivas (humor expansivo) y negativas (humor depresivo) de severidad inferior a aquellas del trastorno bipolar, con una alteración funcional menor; sin embargo, la dificultad diagnóstica es real y ciertos elementos hacen pensar que el trastorno ciclotímico abonaría el terreno para un trastorno bipolar. La asociación de un antidepresivo y un timorregulador permite controlar estas variaciones tímicas e impedir su transformación en un trastorno bipolar caracterizado.

40 Finalmente, el trastorno distímico es un trastorno crónico e intenso del humor que se caracteriza por largos períodos de humor disfórico y de alteración funcional. Al igual que en el síndrome de agotamiento profesional, el resto de síntomas de la distimia pueden comprender los siguientes sentimientos: falta de adaptación, desesperación, irritabilidad o cólera excesiva, culpabilidad, pérdida de interés o de placer generalizada, retirada social, fatiga crónica, declinación de la actividad o de la productividad y mala concentración. La distimia es un trastorno mental insidioso. Al contrario que los síntomas funcionales invalidantes asociados a enfermedades

45 tales como el trastorno depresivo mayor, en general los sujetos afectados por distimia sufren una disfunción social y profesional moderada. Por ejemplo, a pesar de las perturbaciones típicas de su funcionamiento interpersonal general, a menudo se ve a sujetos distímicos trabajar con asiduidad en su profesión y mantener una aparente normalidad.

50 Aunque existe un gran número de moléculas efectivas en este campo - se mencionan especialmente los timoanalépticos y los reguladores tímicos - ninguna permite satisfacer plenamente estos distintos estados

patológicos, además un gran número de ellas produce importantes efectos secundarios. Así, la obtención de nuevos tratamientos alternativos sigue siendo de actualidad, además de una necesidad.

5 La solicitante ha descubierto ahora que, sorprendentemente, la agomelatina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, utilizada en asociación con un agente timorregulador, posee propiedades perfectamente adaptadas al tratamiento de los trastornos del humor y especialmente del trastorno depresivo mayor, trastorno ciclotímico y trastorno distímico. Los timorreguladores, en general descritos por sus propiedades antimaniacas que les permite actuar sobre la expansividad tímica de los estados maniacos, se emplean habitualmente en el tratamiento del trastorno bipolar.

10 La solicitante ha descubierto ahora que estos agentes timorreguladores presentan la particularidad de potenciar los efectos de la agomelatina tanto en referencia a los trastornos depresivos del humor como a los trastornos maniacos.

Este efecto no previsible permite plantearse la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de trastornos del humor y especialmente del trastorno depresivo mayor, trastorno ciclotímico y trastorno distímico.

15 Entre los agente timorreguladores según la invención se pueden mencionar en particular, a título no limitativo, litio, carbamazepina, valproato y lamotrigina, en particular valproato.

Por tanto, la invención se refiere a la utilización de una asociación de agomelatina, o de uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, y un compuesto timorregulador, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de trastornos del humor seleccionados de entre el trastorno depresivo mayor, trastorno ciclotímico y trastorno distímico.

20 La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación entre agomelatina, o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, y un compuesto timorregulador, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar en particular aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, etc.

Además de la agomelatina y del compuesto timorregulador, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o más excipientes o vehículos seleccionados de entre diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración, absorbentes, colorantes, edulcorantes, etc.

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

- *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 y magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona.

35 • *como desintegrantes*: agar, ácido alginico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

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 y preferentemente 25 mg al día. La dosis de agente timorregulador será inferior a la que se utiliza cuando se administra solo.

40 **Composición farmacéutica**

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados a 25 mg:

	<i>N</i> -[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida	25 g
	Lactosa monohidrato	62 g
	Estearato de magnesio	1,3 g
45	Povidona	9 g
	Sílice coloidal anhidra	0,3 g
	Glicolato de celulosa sódico	30 g
	Ácido esteárico	2,6 g

Estudio clínico

5 El estudio clínico realizado utiliza la nomenclatura internacional, esencialmente DSM-IV, así como instrumentos de medida validados tales como la escala de depresión de Hamilton, la escala de manía de Young, la escala de Impresión Clínica Global, estando todos instrumentos recomendados por las Directivas en vigor. La asociación agomelatina-valproato contra placebo-timorregulador permite concluir, en las mejores condiciones metodológicas, la superioridad de la asociación.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una composición farmacéutica que comprende agomelatina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables en asociación con un agente timorregulador para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, el trastorno ciclotímico o el trastorno distímico.
2. Utilización de una asociación que contiene agomelatina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y un agente timorregulador para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento del trastorno depresivo mayor, el trastorno ciclotímico o el trastorno distímico.