

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 576**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2006 E 06803296 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1957121**

54 Título: **Tratamiento agudo de la fobia social con un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol**

30 Prioridad:

09.09.2005 US 223882

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

20.03.2013

73 Titular/es:

**PHERIN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
4962 EL CAMINO REAL, SUITE 223
LOS ALTOS, CA 94022, US**

72 Inventor/es:

MONTI-BLOCH, LOUIS

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 398 576 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

Tratamiento agudo de la fobia social con un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol.

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se refiere a un procedimiento y composiciones para tratar la fobia social

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La Patente de los Estados Unidos nº 5.883.087, "Androstane steroids as neurochemical initiators of change in human hypothalamic function and related pharmaceutical compositions and methods", da a conocer numerosos androstanos como vomeroferinas, es decir, compuestos que actúan sobre el órgano vomeronasal de un ser humano para alterar la función del hipotálamo, y reivindica un procedimiento para alterar una función del hipotálamo en un individuo administrando al órgano vomeronasal del individuo una dosis unitaria de hasta 100 µg de androsta-4,16-dien-3β-ol, tal como administrar a una mujer para ocasionar una reducción del estrés premenstrual. La Patente de los Estados Unidos nº 5.965.552, una continuación de la Patente de los Estados Unidos 5.883.087, reivindica un procedimiento para reducir la ansiedad mediante la administración al órgano vomeronasal de androsta-4,16-dien-3β-ol. Sin embargo, ninguna de estas patentes identifica la "ansiedad" en detalle ni divulga ningún dato que demuestre el efecto reivindicado.

[0003] El Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Cuarta edición, DSM-IV-TR (texto revisado), Washington DC, EE.UU., 2000, es el manual de diagnóstico normalizado para los trastornos mentales. Divide los trastornos de ansiedad en varias categorías y subcategorías: trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico (con o sin agorafobia), trastorno de estrés postraumático, y fobias (incluyendo la fobia específica y la fobia social).

[0004] La fobia social, denominada también trastorno de ansiedad social, se clasifica con el código DSM 300.23, y se caracteriza por:

- (a) un temor marcado y persistente a una o más situaciones sociales o de representación en las que la persona está expuesta a gente desconocida o al posible escrutinio de los demás. El individuo teme actuar de una forma (o mostrar síntomas de ansiedad) que será humillante o embarazosa;
- (b) exposición a una situación social temida que casi inexorablemente provoca ansiedad, que puede tomar la forma de un ataque de pánico vinculado a la situación o predispuesto por la situación;
- (c) la persona reconoce que el miedo es excesivo o poco razonable;
- (d) las situaciones sociales o de representación temidas se evitan, o bien se soportan con ansiedad y angustia intensas; y
- (e) la evitación, participación ansiosa o angustia en las situación(es) social(es) o de representación temida(s) interfiere de forma significativa con la rutina normal de la persona, funcionamiento laboral (académico) o actividades o relaciones sociales, o bien se produce una importante angustia acerca de la fobia; y
- (f) el miedo o evitación no está inducido por algo material ni se debe a una dolencia médica generalizada o a otro trastorno mental.

[0005] El inicio de la fobia social frecuentemente se establece de forma temprana en la vida de una persona, aunque en muchos casos, los individuos comienzan a experimentarla en la adolescencia o en la edad adulta. Se dice que la fobia social es el trastorno de ansiedad más habitual, con una prevalencia en 1 año del 7% al 8% y una prevalencia en la vida del 13% al 14%. Se diagnostica con algo más de frecuencia en mujeres que en hombres. La fobia social tiende a ser un trastorno crónico con periodos de agudización, con una duración notificada promedio de la enfermedad de aproximadamente 20 años. Se cree que puede existir un componente genético en la fobia social, ya que familiares cercanos de los que padecen fobia social tienen riesgo mayor que la población general. Dada la elevada carga de la enfermedad en la fobia social, su tratamiento se ha convertido en una prioridad.

[0006] Los tratamientos actuales para la fobia social incluyen medidas tanto psicosociales como farmacológicas. Dos tratamientos psicosociales importantes son la terapia de exposición y la terapia cognitivo-conductual, mientras que las medidas farmacológicas varían ampliamente y son de dos tipos: tratamientos crónicos y tratamientos agudos.

[0007] Los tratamientos crónicos de la fobia social son tratamientos que se administran crónicamente, independientemente de que la persona que padece la fobia social esté a punto de experimentar o que esté experimentando una situación social o de representación.

[0008] Por lo general, estos tratamientos implican la administración de los fármacos que se utilizan frecuentemente para el trastorno de ansiedad generalizada o el trastorno de pánico, tales como los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO, por ejemplo, fenenzina, tranilcipromina, seligilina y pergólido) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, nortriptilina y amitriptilina), y, más recientemente, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS, por ejemplo, fluoxetina y paroxetina) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN, por ejemplo, venlafaxina y nefazodona).

[0009] Aunque estos tratamientos son razonablemente eficaces en la prevención de la ansiedad/pánico de la fobia social cuando la persona que la padece experimenta una situación social o de representación, tienen al menos tres inconvenientes significativos.

10 **[0010]** El primero es que tienen un inicio de acción muy lento. Cada uno de estos fármacos requiere un periodo de varias semanas antes de ser eficaces, aunque una vez pasado su periodo inicial, siguen siendo eficaces con la administración crónica. Por tanto, estos fármacos no se pueden usar para proporcionar un alivio rápido cuando la persona que padece fobia se encuentra en una situación social o de representación.

15 **[0011]** El segundo es que su uso va frecuentemente acompañado por efectos secundarios significativamente indeseables. Por ejemplo, IMAO está asociado con la hipotensión postural, elevación leve mantenida de la tensión sanguínea diastólica, reacciones a determinados alimentos (por ejemplo, queso y vino tinto); los tricíclicos están asociados con toxicidad cardiaca, hipotensión ortoestática, mareos, taquicardia, palpitaciones, visión borrosa, sequedad bucal, retención urinaria e hipertrofia de la próstata; mientras que ISRS y IRSN están frecuentemente asociados con disfunción sexual, dolores de cabeza y náuseas. Por tanto, la eficacia de estas terapias farmacológicas debe sopesarse siempre con respecto a los posibles efectos secundarios del fármaco.

[0012] El tercero es que no hay evidencia disponible mediante investigación clínica controlada de que el tratamiento farmacológico de continuación o el tratamiento farmacológico de mantenimiento con los tratamientos farmacológicos anteriormente mencionados sea eficaz para evitar recaídas o recurrencias.

25 **[0013]** También, estos tratamientos crónicos pueden ser insatisfactorios para las personas cuya fobia social no es grave, bien porque tienen un umbral más alto del inicio de la ansiedad/pánico por fobia social en respuesta a una situación social o de representación o porque su nivel de ansiedad/pánico cuando se experimenta una situación social o de representación sea inferior.

30 **[0014]** Los tratamientos agudos de la fobia social son tratamientos que se administran cuando la persona que padece el problema está a punto de experimentar o ya está experimentando una situación social o de representación.

35 **[0015]** Los betabloqueantes como la seligilina y el pergólido se usan como tratamiento agudo para la fobia social, pero solo son eficaces cuando se dosifican con antelación suficiente al evento desencadenante para que el fármaco (que se administra por vía oral) se absorba en el tracto GI, entre en el sistema circulatorio, atraviese la barrera hematoencefálica y se una a los receptores del cerebro. Por tanto, deberán administrarse como mínimo de 30 a 60 minutos antes de que la persona que sufre el trastorno experimente el evento desencadenante. Por tanto, tienen un valor limitado debido a que la persona que sufre el trastorno de fobia social puede no ser capaz de predecir la aparición de un evento desencadenante y prepararse para el mismo administrando el betabloqueante y su uso va frecuentemente acompañado de efectos secundarios indeseables como hipotensión postural, elevación leve mantenida de la tensión sanguínea diastólica y reacciones a determinados alimentos.

40 **[0016]** No existen en la actualidad tratamientos agudos para la fobia social que sean eficaces para aliviar la ansiedad que provoca la fobia social una vez que la persona que sufre el trastorno ya está experimentando una situación social o de representación.

45 **[0017]** Existe por tanto una necesidad de un tratamiento eficaz para la fobia social, incluyendo un tratamiento que se pueda administrar de forma eficaz cuando la persona que padece de fobia social está a punto de experimentar o ya está experimentando una situación social o de representación en forma de tratamiento agudo, especialmente un tratamiento que se pueda administrar eficazmente cuando la persona que sufre el trastorno ya está experimentando una situación social o de representación; y especialmente un tratamiento que no vaya acompañado de los efectos secundarios indeseables que están asociados con los tratamientos actuales.

RESUMEN DE LA INVENCION

50 **[0018]** Los procedimientos para tratar la fobia social en un individuo incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol al individuo. En algunas realizaciones de los usos médicos según se han definido en las reivindicaciones, en los procedimientos, se administra al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol y, en algunas realizaciones de las composiciones para uso médico, una cantidad terapéuticamente eficaz de un androsta-4,16-dien-3-ol se ha incluido
55 en una composición farmacéutica para el tratamiento de la fobia social según se ha definido en las reivindicaciones. Cantidades terapéuticamente eficaces pueden estar, por ejemplo, entre aproximadamente 100 picogramos y

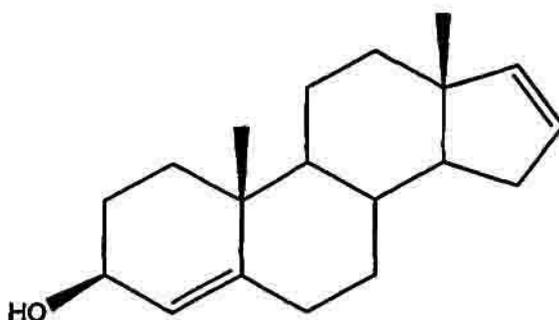
- aproximadamente 100 microgramos, o entre aproximadamente 1 nanogramo y aproximadamente 10 microgramos, o entre aproximadamente 10 nanogramos y aproximadamente 1 microgramo de un androsta-4,16-dien-3-ol. El compuesto androsta-4,16-dien-3-ol se administra preferiblemente en las fosas nasales y al órgano vomeronasal del individuo. El individuo es preferiblemente un sujeto humano. En realizaciones, el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol es [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol. En realizaciones, el individuo es una mujer. En realizaciones adicionales, el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol es [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol. En algunas realizaciones, se administran al paciente tanto [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol como [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol y, en algunas realizaciones de las composiciones, tanto [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol como [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol se han incluido en una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la fobia social.
- 10 **[0019]** En un aspecto, la presente invención proporciona androsta-4,16-dien-3-ol para usar en un procedimiento para el tratamiento de la fobia social, que comprende administrar una cantidad eficaz de un androsta-4,16-dien-3-ol, como androsta-4,16-dien-3β-ol, al órgano vomeronasal de una persona necesitada de dicho tratamiento. En realizaciones, el compuesto es preferiblemente [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol. En realizaciones adicionales, los procedimientos pueden comprender la etapa de administrar a las fosas nasales y al órgano vomeronasal del individuo tanto [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol como [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol. En realizaciones, la etapa de administración puede comprender administrar a las fosas nasales y al órgano vomeronasal del individuo una dosis unitaria de un androsta-4,16-dien-3-ol. Una dosis unitaria de androsta-4,16-dien-3-ol, tal como una dosis unitaria de [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol, puede tener hasta aproximadamente 100 microgramos del compuesto o compuestos. En realizaciones de la invención, la cantidad de androsta-4,16-dien-3-ol, tal como [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol, que se administra al paciente está entre aproximadamente 100 picogramos y aproximadamente 100 microgramos. En otras realizaciones, la cantidad de compuesto o compuestos de androsta-4,16-dien-3-ol, tal como [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol, que se administra está entre aproximadamente 1 nanogramo y aproximadamente 10 microgramos, o entre aproximadamente 10 nanogramos y aproximadamente 1 microgramo.
- 15 **[0020]** Aspectos adicionales incluyen el uso de un androsta-4,16-dien-3-ol, tal como androsta-4,16-dien-3β-ol, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fobia social; composiciones para usar en el tratamiento de la fobia social, que comprenden un androsta-4,16-dien-3-ol, tal como androsta-4,16-dien-3β-ol, y un excipiente nasalmente aceptable. Se han descrito en la presente memoria descriptiva dispositivos para el tratamiento de la fobia social, conteniendo los dispositivos un androsta-4,16-dien-3-ol, tal como androsta-4,16-dien-3β-ol, y estando adaptados para dispensar una dosis eficaz del androsta-4,16-dien-3-ol intranasalmente y al órgano vomeronasal. Los dispositivos para el tratamiento de la fobia social pueden contener androsta-4,16-dien-3β-ol y están adaptados para dispensar una dosis eficaz del androsta-4,16-dien-3β-ol intranasalmente y al órgano vomeronasal.
- 20 **[0021]** Los procedimientos también pueden incluir preparar una composición farmacéutica de un compuesto de androsta-4,16-dien-3-ol, tal como [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol, disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser una pomada, un polvo, un líquido o un aerosol. Los procedimientos también incluyen preparar una composición farmacéutica que contiene [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol, o puede incluir preparar una composición farmacéutica que contiene tanto [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol como [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol, en la que el compuesto o compuestos de androsta-4,16-dien-3-ol se pueden disolver en un vehículo farmacéuticamente aceptable, una pomada, un polvo, un líquido o un aerosol.
- 25 **[0022]** Los procedimientos y composiciones novedosas divulgadas en la presente memoria descriptiva también incluyen una composición farmacéutica adaptada para administración nasal a un sujeto humano para uso en el alivio de los síntomas de la fobia social. Dicha composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol puede ser [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol, [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol, o ambos. Estas sustancias pertenecen a una familia de esteroides denominada "vomeroferinas" que modulan la función cerebral mediante estimulaciones de los receptores quimiosensoriales nasales. Dicha composición farmacéutica puede tener aproximadamente 100 microgramos de esteroide androsta-4,16-dien-3-ol en un vehículo farmacéuticamente aceptable, o puede tener entre aproximadamente 100 picogramos y aproximadamente 100 microgramos. En realizaciones, la composición farmacéutica incluye entre aproximadamente 1 nanogramo y aproximadamente 10 microgramos de androsta-4,16-dien-3-ol, o entre aproximadamente 10 nanogramos y aproximadamente 1 microgramo de androsta-4,16-dien-3-ol. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede combinarse con el androsta-4,16-dien-3-ol para proporcionar una pomada, un polvo, un líquido o un aerosol. De este modo, las composiciones farmacéuticas pueden incluir [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol, [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol o ambos.
- 30 **[0023]** Las realizaciones preferidas de la invención incluyen uno o más de lo siguiente:
- (a) androsta-4,16-dien-3β-ol es el único principio activo administrado;
 - (b) el androsta-4,16-dien-3β-ol se administra para el tratamiento agudo de la fobia social, o (b1) el androsta-4,16-dien-3β-ol se administra para el tratamiento crónico de la fobia social,
 - (c) el androsta-4,16-dien-3,β-ol se administra en una composición farmacéutica y/o mediante un

dispositivo de administración;

- (d) la composición contiene androsta-4,16-dien-3 α -ol y un excipiente. Como el androsta-4,16-dien-3 α -ol es inodoro, la composición incluye un odorante como excipiente para garantizar al paciente que la administración ha llegado a las fosas nasales, esto ayudará también a potenciar el efecto del androsta-4,16-dien-3 α -ol.
- (e) una cantidad eficaz del androsta-4,16-dien-3 β -ol administrado al órgano vomeronasal puede estar entre aproximadamente 100 pg y aproximadamente 100 μ g, especialmente entre aproximadamente 1 ng y aproximadamente 10 μ g, particularmente entre aproximadamente 10 ng y aproximadamente 1 μ g. La relación entre el área del órgano vomeronasal y el área cubierta por la pluma del dispositivo de administración es, de forma típica, aproximadamente 100:1. Por tanto, la cantidad eficaz de androsta-4,16-dien-3 α -ol administrada intranasalmente es entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 10 mg, especialmente entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 1 mg, particularmente entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 100 μ g. Para la administración del androsta-4,16-dien-3 α -ol al orificio nasal, formulada en forma de pomada, la cantidad eficaz de androsta-4,16-dien-3 α -ol en la pomada está entre aproximadamente 100 μ g y aproximadamente 100 mg, especialmente entre aproximadamente 100 μ g y aproximadamente 10 mg, particularmente entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 1 mg.

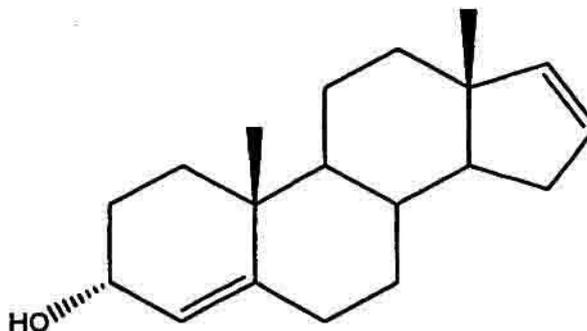
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- [0024]** Cuando se administra nasalmente a sujetos humanos, los esteroides androsta-4,16-dien-3-ol y particularmente el [3 β]-androsta-4,16-dien-3-ol, son eficaces para tratar el trastorno de ansiedad social en individuos humanos, particularmente en hembras humanas. Se cree que estos compuestos se unen específicamente a los receptores quimiosensoriales de determinadas células del neuroepitelio nasal y se cree que esta unión genera una serie de respuestas neurofisiológicas que ayudan a aliviar los síntomas y en el tratamiento del trastorno de ansiedad social en seres humanos. Se pueden administrar uno o ambos enantiómeros del esteroide androsta-4,16-dien-3-ol a un sujeto humano para tratar el trastorno de ansiedad social. En enantiómero β , [3 β]-androsta-4,16-dien-3-ol (también denominado "androsta-4,16-dien-3 β -ol"), parece ser más potente e inodoro. El enantiómero α ([3 α]-androsta-4,16-dien-3-ol (también denominado "androsta-4,16-dien-3 α -ol")) tiene un olor agradable y se pueden administrar a los pacientes e incluirse en las composiciones junto al enantiómero β para suministrar un olor agradable, así como por sus efectos farmacológicos.
- [0025]** Las estructuras químicas de los dos enantiómeros del androsta-4,16-dien-3-ol se ilustran a continuación, mostrándose el [3 β]-androsta-4,16-dien-3-ol como la Formula I:



Fórmula I: [3 β]-androsta-4,16-dien-3-ol

Y mostrándose el [3 α]-androsta-4,16-dien-3-ol como la Formula II:



Fórmula I: [3α]-androsta-4,16-dien-3-ol

[0026] Definiciones

[0027] "Fobia social" (también denominada "trastorno de ansiedad social") es un trastorno mental que tiene las características diagnósticas anteriormente descritas, y según se han definido en el código DSM 300.23 y se han descrito en los ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

[0028] Una "situación social o de representación" es una fobia social que incluye una situación en la que la persona está en un lugar o situación de la que no existe una salida inmediata; miedo persistente a que una o más situaciones puedan exponer a una persona a un escrutinio inusual o inaceptable por parte de otros que haga que la persona actúe de una forma inadecuada; y miedo persistente circunscrito a un objeto o una situación. La exposición a estos estímulos conlleva usualmente síntomas inmediatos de ansiedad. Así, entre los ejemplos se incluyen la comunicación del hecho inminente de una situación social en la que la persona que padece el trastorno teme sentirse incómodo (tal como recibir la comunicación de que debe pronunciar un discurso) y el hecho real en que se produce una situación social en la que la persona que padece el trastorno teme sentirse incómodo (tal como ser presentado a un grupo de extraños). La ansiedad por anticipación es habitual, y las personas que padecen fobia social intentan de forma típica evitar estos estímulos, lo que puede conducir a una perturbación de la vida cotidiana.

[0029] "Respuesta" es la respuesta que experimenta la persona que padece el trastorno durante la situación de crisis (por ejemplo, síntomas de ansiedad que incluyen ataque de pánico, taquicardia, sudoración y dificultad para respirar)

[0030] "Tratamiento agudo" de la fobia social incluye reducir el nivel de respuesta en una persona que padece fobia social que está experimentando un evento desencadenante y reducir o prevenir la respuesta de fobia social en una persona que padece fobia social que está a punto de experimentar una situación social o de representación (incluyendo, en ambos casos, tanto el aumento del umbral para iniciar la respuesta, y la disminución en la intensidad de la respuesta). Se pretende que un tratamiento agudo tenga un efecto temporal relativo de corta duración, tal como una duración de menos de aproximadamente una hora o menos de aproximadamente cinco horas.

[0031] "Tratamiento crónico" de la fobia social incluye reducir el nivel de respuesta en una persona que padece fobia social sobre una base a largo plazo, o de manera continuada. Dicho tratamiento puede tener efectos que incluyen, por ejemplo, tanto aumentar el umbral de la respuesta como disminuir la intensidad de la respuesta. Se pretende que un tratamiento crónico tenga un efecto de duración relativamente prolongada y relativamente amplia, tal como una duración superior a aproximadamente cinco horas, o más de aproximadamente un día, o más de aproximadamente dos días.

[0032] "Tratamiento de continuación" de la fobia social incluye la administración diaria de androsta-4,16-dien-3β-ol, para incluir tanto el tratamiento durante un periodo de tiempo relativamente corto (por ejemplo, unas pocas horas) y un tratamiento de duración relativamente prolongada (por ejemplo, durante un periodo de muchos días, y que incluye administraciones repetidas durante uno, dos, o más días). El tratamiento durante un periodo de tiempo corto puede estar particularmente adecuado para, por ejemplo, tratamiento para la jornada laboral o para un evento social nocturno. El tratamiento con una duración relativamente prolongada puede estar particularmente adecuado para situaciones que se espera que duren un periodo de tiempo más prolongado. En cualquier caso, dichos tratamientos están dirigidos a reducir el nivel de respuesta en una persona que padece fobia social que está experimentando una situación social o de representación y reduciendo o evitando la respuesta de fobia social en una persona que padece fobia social que está a punto de experimentar una situación social o de representación (incluyendo, en ambos casos, aumentar el nivel umbral para iniciar la respuesta y disminuir la intensidad de la respuesta).

[0033] Una "cantidad eficaz" de androsta-4,16-dien-3β-ol es la cantidad que, cuando se administra al órgano vomeronasal de una persona que padece fobia social, es suficiente para alcanzar tratamiento de la fobia social. La

cantidad eficaz es una cantidad que, si se administra sistémicamente, sería ineficaz para conseguir el tratamiento de la fobia social, pero que es eficaz cuando se administra al OVN.

[0034] “Que comprende” es un término de inclusión y no de limitación, y requiere la presencia del elemento citado aunque sin excluir la presencia de otros elementos. De este modo, por ejemplo, una composición que comprende androsta-4,16-dien-3 β -ol es una que contiene androsta-4,16-dien-3 β -ol y que opcionalmente contiene otros principios activos y/o excipientes.

[0035] Salvo que el contexto requiera otra cosa, el singular incluye el plural. De este modo, por ejemplo, “un excipiente” puede incluir uno o más excipientes.

[0036] Un tratamiento “crónico” es un tratamiento previsto para tener un efecto terapéutico de duración relativamente prolongada. Por ejemplo, un tratamiento crónico puede estar previsto para tener un efecto terapéutico con una duración superior a aproximadamente cinco horas; o superior a aproximadamente un día; o superior a aproximadamente dos días; o más.

[0037] Un tratamiento “agudo” es un tratamiento previsto para tener un efecto terapéutico de duración relativamente corta. Por ejemplo, un tratamiento agudo puede estar previsto para tener un efecto terapéutico de menos de aproximadamente cinco horas; o menos de aproximadamente tres horas; o menos de aproximadamente una hora; o menos.

[0038] Órgano vomeronasal y vomeroferinas

[0039] El órgano vomeronasal (“OVN”; también conocido como “órgano de Jacobson”) es un órgano quimiosensorial bilateral que se encuentra en la mayor parte de vertebrados incluyendo seres humanos. En los mamíferos, se accede al órgano desde las fosas nasales, y se ha asociado en la mayoría de las especies con la recepción de feromonas (véase en general Muller-Schwarze y Silverstein, *Chemical Signals*, Plenum Press, Nueva York (1980); Monti-Bloch, L., y col., *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (1991). Vol. 39 (4): 573-582; Monti-Bloch, L., y col., *Annals of the New York Academy of Sciences* (1998). Vol. 855: 373-389). Los axones del neuroepitelio del órgano vomeronasal, ubicado en posición suprapalatinal, forma el nervio vomeronasal y tiene una entrada directa en el hipotálamo y la amígdala límbica del cerebro. Los axones distales de las neuronas de las terminaciones nerviosas pueden también servir como receptores quimiosensoriales del OVN (Stensaas, L.J. y col., *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (1991). Vol. 39 (4): 553-560). Este nervio tiene conexión sináptica directa con el hipotálamo.

[0040] Las feromonas humanas suministradas al área del órgano vomeronasal se unen a los receptores locales y desencadenan señales nerviosas que alcanzan el cerebro induciendo cambios fisiológicos y de conducta (Grosser, B.I. y col., *Psychoneuroendocrinology* (2000) Vol. 25: 289-299). Una nueva familia de análogos sintéticos de feromonas humanas denominada vomeroferinas (definida como sustancias que se unen a los receptores del OVN) pueden inducir cambios fisiológicos, farmacológicos y de conducta intensos cuando se suministran por el aire hasta el OVN. Esta información viene respaldada por diferentes estudios en voluntarios humanos que utilizan la imagen de resonancia magnética funcional (IRMf) y la tomografía de emisión de positrones (TEP), demostrando que las vomeroferinas activan de forma selectiva las áreas cerebrales (hipotálamo, sistema límbico, circunvolución del cíngulo, tálamo anterior y corteza prefrontal) en donde se integran sus efectos fisiológicos, farmacológicos y sobre la conducta.

[0041] Androsta-4,16-dien-3 β -ol

[0042] Androsta-4,16-dien-3 β -ol es una vomeroferina comercializada por proveedores tales como Steraloids, Inc., Newport, Rhode Island, EE.UU. Se puede sintetizar a partir de la testosterona (17 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona) fácilmente disponible en el mercado mediante la conversión en androsta-4,16-dien-3-ona (también disponible en el mercado) seguida por reducción para dar una mezcla de androsta-4,16-dien-3 β -ol y su 3 α -epímero, androsta-4,16-dien-3 α -ol, y separación de los epímeros mediante cromatografía. Esta síntesis se ha descrito en la patente de los EE.UU. n° 5.883.087 y se resume a continuación.

[0043] La testosterona se trata con cloroformiato de metilo en piridina para dar 17 β -metoxicarboniloxiandrost-4-en-3-ona con un rendimiento del 76% tras recristalización en metanol. Una disolución de la 17 β -metoxicarboniloxiandrost-4-en-3-ona en tolueno se piroliza a 460°C, y el producto bruto se recristalizó en acetona a temperatura ambiente para dar androsta-4,16-dien-3-ona con un rendimiento del 90%. La androsta-4,16-dien-3-ona se redujo a -55° con tris(1,2-dimetilpropil)hidroborato de litio en tetrahidrofurano para dar una mezcla de androsta-4,16-dien-3 β -ol y androsta-4,16-dien-3 α -ol; y la cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano/acetato de etilo produjo androsta-4,16-dien-3 β -ol puro y androsta-4,16-dien-3 α -ol puro, cada uno con un rendimiento del 48%. Estos se pueden recristalizar (androsta-4,16-dien-3 β -ol en ciclohexano a temperatura ambiente y androsta-4,16-dien-3 α -ol en éter de petróleo a -30°C).

[0044] Fobia social

[0045] Las características esenciales (criterios de diagnóstico) de la fobia social se han definido en el DSM-

IV-TR, en la Sección 300.23. La fobia social es el tercer trastorno psiquiátrico más frecuente tras la depresión mayor y la alcoholemia. Un criterio esencial para el diagnóstico de la fobia social es un temor marcado y persistente de la mayor parte (de forma típica varias, y generalmente aceptado como cuatro o más) de situaciones sociales o de representación que un individuo considera que puede sufrir vergüenza como consecuencia de la exposición a gente desconocida o al posible escrutinio de los demás.

[0046] Tal como se ha descrito en la sección ANTECEDENTES DE LA INVENCION anterior, la fobia social, también denominada trastorno de ansiedad social (DSM Código 300.23) se caracteriza por:

- (a) un temor marcado y persistente a una o más situaciones sociales o de representación en las que la persona está expuesta a gente desconocida o al posible escrutinio de los demás. El individuo teme actuar de una forma (o mostrar síntomas de ansiedad) que será humillante o embarazosa;
- (b) exposición a una situación social temida que casi inexorablemente provoca ansiedad, que puede tomar la forma de un ataque de pánico vinculado a la situación o predispuesto por la situación;
- (c) la persona reconoce que el miedo es excesivo o poco razonable;
- (d) las situaciones sociales o de representación temidas se evitan, o bien se soportan con ansiedad y angustia intensas; y
- (e) la evitación, participación ansiosa o angustia en las situación(es) social(es) o de representación temida(s) interfiere de forma significativa con la rutina normal de la persona, funcionamiento laboral (académico) o actividades o relaciones sociales, o bien se produce una importante angustia acerca de la fobia; y
- (g) el miedo o evitación no está inducido por algo material ni se debe a una dolencia médica generalizada o a otro trastorno mental.

[0047] Existen dos subtipos de fobia social: (i) fobia social generalizada (discreta), que afecta aproximadamente al 75% de las personas que padecen fobia social y en las que el miedo y la evitación se extienden a una amplia gama de situaciones sociales, y (ii) fobia social específica (no generalizada) en la que la persona que padece fobia social solo teme una o unas pocas situaciones concretas. Hablar ante una audiencia es claramente el más prevalente de los temores sociales asociados con la fobia social.

[0048] La fobia social tiene una tasa de comorbidez para toda la vida de aproximadamente un 81% con otros trastornos psiquiátricos (particularmente los trastornos afectivos, otros trastornos por ansiedad y trastornos por abuso de sustancias), así como una asociación con crecientes dificultades médicas no psiquiátricas. Los intentos de suicidios son más habituales entre las personas que padecen fobia social, y las personas que padecen fobia social por lo general puntúan su enfermedad como más intrusiva que los pacientes con numerosas dolencias médicas graves (tales como enfermedad renal terminal o cáncer de laringe). Sin embargo, hay gran consenso de que la fobia social es uno de los trastornos mentales menos reconocidos y tratados habitualmente.

[0049] La distinción entre fobia social y trastorno de ansiedad generalizada

[0050] El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se clasifica según DSM código 300.02, y se caracteriza por:

- (a) ansiedad y preocupación excesivas (expectativa con aprensión), que se produce en la mayor parte de los días durante al menos 6 meses, en relación a numerosos eventos o actividades;
- (b) dificultad para controlar la ansiedad y la preocupación;
- (c) la ansiedad y preocupación están asociadas con tres o más de los seis siguientes síntomas, estando presente al menos parte de los síntomas en la mayor parte de los días durante al menos 6 meses: inquietud o sentirse abrumado o en el borde, sentirse cansado con facilidad, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño (dificultad para quedarse o permanecer dormido, o un sueño inquieto no satisfactorio);
- (d) el foco de la ansiedad y la preocupación no están restringidos a las características de un trastorno de Eje I, por ejemplo, la ansiedad y la preocupación no son por ir a padecer un ataque de pánico (como en el trastorno de pánico), sentirse incómodo en público (como en la fobia social), sentirse contaminado (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), estar alejado del hogar o de los familiares próximos (como en el trastorno de ansiedad por separación), aumento de peso (como en la anorexia nerviosa), tener muchos problemas físicos (como en el trastorno de somatización), o tener una enfermedad grave (como en la hipocondriasis), y la ansiedad y la preocupación no se producen exclusivamente durante el trastorno de estrés postraumático;

- (e) la ansiedad, preocupación o síntomas clínicos producen un estrés clínicamente significativo, o una perturbación en las áreas sociales, laborales, u otras áreas importantes de actividad; y
- (f) la perturbación no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una dolencia médica general, y no se produce exclusivamente durante un trastorno del ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno mental generalizado.

5

[0051] Como se ha indicado anteriormente, la fobia social se caracteriza por un temor marcado y persistente a una o más situaciones sociales, sin embargo, el TAG no comparte estos rasgos característicos. Además, la exposición a la situación temida casi siempre provoca ansiedad; sin embargo, esto no es una característica definitoria del TAG. En la fobia social, la ansiedad está estrechamente relacionada con el evento, y a menudo desaparece tras la retirada o el fin de la situación o evento embarazoso (solo para volver tras una posterior anticipación o presentación de otro caso de la situación o evento embarazoso). Sin embargo, este no es el caso en el TAG, que no está vinculado a un evento particular y que de forma típica no se alivia al evitar o finalizar el evento particular.

[0052] De esta manera, la fobia social y el trastorno de ansiedad generalizada se pueden distinguir. Como la fobia social está relacionada con el temor de un individuo a experimentar vergüenza o humillación en público, y de forma típica está vinculado a situaciones en las que el individuo teme estar expuesto a dicha vergüenza o humillación en público debido a la necesidad de aparecer o de representar un papel en dicha situación, el individuo intenta evitar situaciones que le produzcan ansiedad. Este no es el caso de la ansiedad generalizada, que no está vinculada a situaciones sociales concretas y que de forma típica presenta una ansiedad de forma casi continuada no relacionada con ningún evento o situación concretos.

[0053] Las personas que padecen fobia social (particularmente las personas adultas) son conscientes de que hablar en público, o hacer un examen, o preparar y servir una comida para un grupo de personas, les produce ansiedad. Por tanto, evitarán la situación si es posible, o tendrán pavor si no se puede evitar. Esto se diferencia de la respuesta de las personas que padecen ansiedad generalizada, para las que una situación social que pueda exponerlas a vergüenza o humillación en público no se considera una situación que produzca una ansiedad superior a otras situaciones. Como se ha mencionado anteriormente, la ansiedad producida por la fobia social de forma típica desaparece pronto al finalizar o distanciarse del evento desencadenante, y vuelve a aparecer cuando acaece de nuevo el evento estresante.

[0054] La ansiedad de las personas que padecen ansiedad generalizada, por otra parte, puede persistir durante periodos de tiempo prolongados, y de forma típica no está relacionada con situaciones o eventos concretos; y las personas que la padecen pueden sentirse ansiosas durante toda su vida. A pesar de esta ansiedad constante, no consideran que su preocupación sea excesiva, aunque tienen problemas para controlar sus temores, o consideran que sus temores interfieren con su capacidad para actuar en situaciones sociales o laborales.

[0055] La siguiente tabla muestra una comparación entre los síntomas y conducta en la fobia social y el trastorno de ansiedad generalizada.

35

Síntoma / evento que produce ansiedad	Fobia socia	TAG
Ansiedad general	No	Sí
Miedo de sufrir vergüenza o humillación en público	Sí	No
Ansiedad con anticipación a situaciones sociales concretas	Sí	No
Ansiedad en situaciones sociales concretas	Sí	No
Evitación de situaciones sociales concretas debido a la ansiedad	Sí	No
La evitación interfiere de forma significativa con la vida cotidiana	Sí	No
Considera que el miedo es excesivo o no razonable	Sí	No aplicable
Hipersensibilidad a la crítica o al rechazo	Sí	No
Dificultad para ser asertivo	Sí	No
Dificultades para controlar la ansiedad	Sí	Sí
El foco de la ansiedad NO es una situación social	No	Sí

[0056] Es evidente a partir de la tabla que los síntomas o eventos que producen ansiedad en la fobia se diferencian de los del TAG. De este modo, aunque las personas que padecen fobia social experimentan ansiedad, y pueden experimentar algunos de los mismos síntomas físicos relacionados con la ansiedad que las personas que padecen TAG, los eventos desencadenantes, los síntomas y la conducta de las personas que padecen fobia social son diferentes del TAG. Se esperaría por tanto que los efectos de las intervenciones farmacológicas fueran diferentes entre ambos trastornos.

[0057] Los tratamientos farmacológicos dirigidos al TAG no son específicos para la fobia social. Los inhibidores de la recaptación de serotonina se han desarrollado, y se han prescrito, para tratar la depresión. Los inhibidores de la monoamina oxidasa, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes y moduladores de la neurotransmisión GABA-érgica son análogamente no específicos para la ansiedad, ni se ha encontrado que sean especialmente útiles en el tratamiento de la fobia social. Aunque estos tratamientos en algunos casos tienen cierta eficacia, son poco eficaces o incluso ineficaces cuando se administran a personas que padecen fobia social.

[0058] Procedimientos y composiciones para tratar la fobia social

[0059] Se dan a conocer en la presente memoria descriptiva procedimientos para el tratamiento de la fobia social, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol al individuo. En algunas realizaciones de la invención según se han definido en las reivindicaciones, se administra a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol y, en algunas realizaciones de las composiciones de la invención según se han definido en las reivindicaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un androsta-4,16-dien-3-ol se incluye en una composición farmacéutica para el tratamiento de la fobia social. En algunas realizaciones de la invención según se han definido en las reivindicaciones en los procedimientos, el tratamiento de la fobia social comprende administrar una cantidad eficaz de un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol intranasalmente y al órgano vomeronasal. En algunas realizaciones, el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol administrado intranasalmente y al órgano vomeronasal es androsta-4,16-dien-3 β -ol.

[0060] En una realización de los procedimientos y composiciones de la invención según se han definido en las reivindicaciones, [3 β]-androsta-4,16-dien-3-ol, [3 α]-androsta-4,16-dien-3-ol, o ambos, se administran nasalmente a un paciente, siempre que la administración no sistémica de los compuestos sea eficaz para tratar la fobia social en un paciente. En realizaciones preferidas, el compuesto es [3 β]-androsta-4,16-dien-3-ol. Preferiblemente, el paciente es una mujer.

[0061] La cantidad eficaz de androsta-4,16-dien-3 β -ol administrada se determinó en estudios de dosis-respuesta en los que se registró el potencial máximo de recepción de los receptores vomeronasales (electrograma del órgano o electrovomeroograma) en voluntarios diagnosticados con el trastorno de ansiedad generalizada, a la vez que se les administraba localmente diferentes concentraciones del esteroide en forma de aerosol, utilizando una Multifuncional Miniprobe® descrita en la patente 5.303.703. Este electrovomeroograma permite la medición precisa del efecto dependiente de la concentración de androsta-4,16-dien-3 β -ol administrado localmente a los receptores vomeronasales, y el cálculo de la concentración semimáxima, la concentración eficaz 50 (CE₅₀).

[0062] Androsta-4,16-dien-3 β -ol se administró directamente a la fosa del órgano vomeronasal de pacientes ansiosos usando la Multifuncional Miniprobe®, constituida por una disposición concéntrica de tubos de Teflon® que tiene en su interior un electrodo registrador en forma de alambre de plata no polarizado. Para registrar los efectos del esteroide sobre el electrovomeroograma, el extremo registrador de la Multifuncional Miniprobe® se colocó sobre la membrana de la superficie mucosa de la fosa del órgano vomeronasal con ayuda de una lupa binocular e iluminación por lámpara halógena. El tubo interno de la Multifuncional Miniprobe® se conectó a una fuente de androsta-4,16-dien-3 β -ol en propilenglicol, para administrar el esteroide aerosolizado en una corriente de aire limpio, el tubo exterior se conectó a una fuente de presión negativa para eliminar el exceso de esteroide administrado a la fosa del órgano vomeronasal. El electrovomeroograma registrado con el electrodo de alambre de plata en la superficie se amplificó electrónicamente y se vigiló continuamente en un ordenador, y se obtuvo una curva de dosis-respuesta representando gráficamente la amplitud máxima de los electrovomeroogramas producidos por diferentes cantidades de androsta-4,16-dien-3 β -ol (desde 0 (control) a 1000 picogramos). Puesto que hay una relación lineal entre la ocupancia del receptor y la respuesta (amplitud del electrovomeroograma), como en el modelo de A.J. Clark, la concentración de androsta-4,16-dien-3 β -ol para la que tiene una eficacia semimáxima, la CE₅₀, es igual a su K_D. La CE₅₀ del androsta-4,16-dien-3 β -ol es 0,5 nanogramos (K_D androsta-4,16-dien-3 β -ol = 0,5 ng). Las respuestas casi máximas del electrovomeroograma para el androsta-4,16-dien-3 β -ol se obtuvieron con de 100 nanogramos a 1000 nanogramos administrados directamente al órgano vomeronasal.

[0063] Androsta-4,16-dien-3 β -ol ensayado en concentraciones superiores a CE₅₀ administradas directamente al órgano vomeronasal de 20 pacientes femeninas humanas que habían sido diagnosticadas clínicamente con el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), redujo significativamente las puntuaciones de los síntomas de ansiedad (Ansiedad de Hamilton (HAM-A), Ansiedad de Covi (COVI) e Impresión clínica global (Clinical Global Impression, CGI)) con una duración de 30 minutos tras la administración intranasal (Tabla 1).

[0064] Tabla 1. Promedio de mejora en los síntomas agudos en pacientes diagnosticados en el trastorno de

ansiedad generalizada (n=20) tras administración de 1 nanogramo de androsta-4,16-dien-3β-ol (ADOL) al órgano vomeronasal

Promedio de mejora en los síntomas agudos = (promedio de la puntuación inicial – promedio de la puntuación después del tratamiento) Análisis estadístico: ANOVA. Nivel de significancia: intervalos de confianza de 95%				
PRUEBA	TRATAMIENTO	MEJORA EN LOS SÍNTOMAS		P =
		PROMEDIO	D.E.	
HAM-A	PLACEBO	5,0	5,5	0,036
	ADOL	10,6	5,2	
COVI	PLACEBO	0,8	1,3	0,019
	ADOL	2,8	1,9	
CGI	PLACEBO	0,62	0,52	0,046
	ADOL	1,17	0,58	

5 **[0065]** Androsta-4,16-dien-3β-ol formulado en agua y administrado intranasalmente en forma de pulverización redujo significativamente los síntomas del trastorno de ansiedad aguda. Dadas las propiedades hidrófobas del esteroide, la disolución en agua se realizó con la ayuda de los cosolventes propilenglicol (de 0,5% a 5% p/v), etanol (de 0,1 % a 5% p/v) y Tween 80-R (de 0,01% a 2% p/v) y agua (c.s. hasta 100%). Se utilizó cloruro de benzalconio (0,01 % p/v) como conservante. Se usó una bomba de pulverización de dosis medida comercial (Valois VP 7/50) para administrar intranasalmente una dosis de androsta-4,16-dien-3β-ol. Tras cebar la bomba de pulverización, cada activación administró una pulverización de 50 μl de microgotitas finas (diámetro promedio = 700 μm). La cantidad eficaz de androsta-4,16-dien-3β-ol administrado a la mucosa nasal en el área del OVN se alcanzó pulverizando intranasalmente con la boquilla del pulverizador directamente apuntando a la entrada del OVN y colocada a 1 centímetro desde el septo nasal anterior e inferior. En esas condiciones, el área del septo nasal que se pulverizó fue medido y se realizaron las siguientes extrapolaciones:

[0066] Diámetro promedio del área pulverizada (pluma de pulverización): 7 mm

[0067] Área pulverizada = $r^2 \times \pi = (7 \text{ mm})^2 \times 3,14 = 154 \text{ mm}^2$

[0068] Radio promedio de la fosa OVN humana: 1,0 mm

[0069] Área promedio de la fosa OVN humana: $r^2 \times \pi = (1)^2 \times 3,14 = 3,14 \text{ mm}^2$

20 **[0070]** Relación entre la mucosa nasal pulverizada con la bomba de pulverización y el área de la fosa OVN

[0071] Área pulverizada / área de la fosa OVN = $154 \text{ mm}^2 / 3,14 \text{ mm}^2 = 51,3$ (aprox. = 50)

[0072] Los ejemplos de cantidad eficaz de androsta-4,16-dien-3β-ol administrado al órgano vomeronasal con una pulverización intranasal de 50 μl se muestran en la Tabla 2.

[0073]

25 Tabla 2. Androsta-4,16-dien-3β-ol (Pm = 272,43) que alcanza la fosa del órgano vomeronasal durante la administración por pulverización intranasal con la bomba dosificadora de pulverización VP7/50

Concentración de androsta-4,16-dien-3β-ol en la VP7/50	Cantidad (ng) de androsta-4,16-dien-3β-ol que alcanza la mucosa nasal (área = 154 mm ²)	Cantidad eficaz de (ng) de androsta-4,16-dien-3β-ol que alcanza la fosa del OVN
5 x 10 ⁻³	68107,5	1362,15
10 ⁻³	13621,5	272,4
10 ⁻⁴	1362,15	27
10 ⁻⁵	136,215	2,7

4 x 10 ⁻⁵	54,5	1
----------------------	------	---

[0074] La cantidad eficaz de androsta-4,16-dien-3 β -ol administrada a la fosa del órgano vomeronasal del paciente fue de 1 nanogramo, que es aproximadamente el doble de la CE₅₀. Esta cantidad mejoró significativamente los síntomas de la ansiedad social (véase en la Tabla 1).

5 **[0075]** La formulación farmacéutica de androsta-4,16-dien-3 β -ol puede opcionalmente contener además un excipiente añadido a la composición en una cantidad suficiente para mejorar la estabilidad y la volatilidad de la composición, y/o para mantener el producto en solución. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero sin limitación, propilenglicol, etanol, Tween 80-R, hidroxipropil- β -ciclodextrina y biopolímeros. Por ejemplo, la composición se puede incorporar a una solución con propilenglicol, adecuado para administración intranasal en forma de vapor.

10 **[0076]** La composición se puede diluir en una solución acuosa con agua desionizada para producir una formulación farmacéutica ajustada a pH 7,4 añadiendo tampón fosfato para administración intranasal como pulverización líquida. Dicha formulación farmacéutica consiste en ADOL, propilenglicol de 1% a 5%, Tween 80-R de 0,05 a 1%, tampón fosfato y agua desionizada (según necesidad).

15 **[0077]** Las formulaciones farmacéuticas usadas en la presente memoria descriptiva contienen uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (también denominados excipientes o portadores) adecuados para el tipo de formulación particular, es decir, vapor, líquido, gel, pomada o similares. Los vehículos comprenden compuestos naturales o sintéticos, o materiales que no afecten adversamente al androsta-4,16-dien-3 β -ol o al resto de componentes de la formulación. Los vehículos adecuados para usar en la presente memoria descriptiva incluyen agua, silicona, ceras, vaselina, propilenglicol, liposomas, y una variedad de otros materiales.

20 **[0078]** Las formulaciones farmacéuticas de la invención de forma típica están contenidas dentro de sistemas de administración de fármaco que proporcionan un perfil de liberación del agente específico y predeterminado, es decir: un dispositivo de administración de monodosis o multidosis medida. Dichos sistemas pueden incluir por ejemplo bombas medidoras de pulverización, aerosoles e inhaladores nasales.

25 **[0079]** Las plataformas de administración de fármacos comprenden aerosoles capaces de proporcionar la administración de androsta-4,16-dien-3 β -ol en polvo usando aire como propelente. El polvo se compone de partículas de 10 m a 500 μ m de diámetro y cristales de androsta-4,16-dien-3 β -ol nativo mezclado con caseína, dextrosa o lactosa como excipiente, para conseguir la concentración y el tamaño de partícula adecuados para la administración intranasal.

30 **[0080]** Un dispositivo para el tratamiento de la fobia social puede ser un dispositivo de administración de fármaco adaptado para administrar una cantidad eficaz de un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol a un paciente. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol a administrar puede ser androsta-4,16-dien-3 β -ol, androsta-4,16-dien-3 α -ol, o tanto androsta-4,16-dien-3 β -ol como androsta-4,16-dien-3 α -ol. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol se puede administrar en forma de líquido, vapor o pomada, o cualquier otra forma adecuada. Este dispositivo de administración de fármaco puede incluir una porción alargada, tal como un tubo o boquilla, para administrar el esteroide androsta-4,16-
35 dien-3-ol al órgano vomeronasal de un paciente. La parte alargada puede ser una porción tubular fina, y puede ser una porción tubular fina flexible, adecuada para inserción en la fosa nasal de un paciente.

40 **[0081]** Otras plataformas de administración de fármacos capaces de proporcionar un perfil de liberación pulsátil incluyen la administración tópica de vapor procedente de un tampón o pomada con base de aceite mineral o propilenglicol aplicado a la piel del rostro cerca de la nariz o del labio superior. Este procedimiento de administración usaría el movimiento del aire durante la respiración como portador de vapores de androsta-4,16-dien-3 β -ol emitidos por la pomada o el tampón hasta las fosas nasales. Este tipo de administración proporciona la administración continuada o crónica del fármaco.

45 **[0082]** Se puede realizar la administración transmucosal desde una solución intranasal de base acuosa administrada en forma de pulverización a las fosas nasales. La solución de base acuosa podría contener, por ejemplo, los excipientes que se han descrito anteriormente.

[0083] Otros excipientes que se pueden añadir a la formulación de androsta-4,16-dien-3 β -ol incluyen odorantes, tal como, por ejemplo, olores primarios tales como vainillina y olores florales. La vainillina y los olores florales se pueden usar para "cebar" o "acondicionar" al paciente para potenciar el efecto de la medicación administrada intranasalmente. Puesto que androsta-4,16-dien-3 β -ol es inodoro, la adición de un olor a la formulación
50 indicaría al paciente la eficacia de la administración de la medicación a las fosas nasales. Igualmente, una ausencia de olor indicaría un fallo en la administración del compuesto a las fosas nasales, o que el dispositivo de administración está vacío.

[0084] Los dispositivos adecuados para administración nasal de androsta-4,16-dien-3 β -ol incluyen:

[0085] A) bomba de pulverización medida; administra un volumen entre 15 y 100 μ l, y no inferior a 10 y no

superior a 500 µl de pulverizador de base acuosa que contiene la dosis eficaz de androsta-4,16-dien-3β-ol a las fosas nasales. Con la punta del aplicador (boquilla) colocada a entre aproximadamente 5 mm y aproximadamente 20 mm de la mucosa del septo nasal, particularmente de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 15 mm, el promedio de área de la mucosa nasal pulverizada es de aproximadamente 154 mm². La relación entre el área de la mucosa nasal pulverizada y el área del órgano vomeronasal es de aproximadamente 50:1. La dosis nasal eficaz de androsta-4,16-dien-3β-ol se representa en la Tabla 2.

[0086] B) Un aplicador nasal del polvo; administra la dosis eficaz de androsta-4,16-dien-3β-ol, formulada con otro excipiente en forma de polvo (por ejemplo, caseína, dextrosa o sacarosa) a las fosas nasales. El tamaño de partícula del polvo está de forma típica entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 µm, particularmente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 µm. La dosis eficaz del androsta-4,16-dien-3β-ol se representa en la Tabla 2.

[0087] C) Dispositivo de administración de vapor nasal que contiene androsta-4,16-dien-3β-ol en propilenglicol, impregnado en una borla de algodón (USP). Los vapores procedentes del dispositivo administran la dosis eficaz de androsta-4,16-dien-3β-ol a las fosas nasales durante la respiración, inhalación o estornudo. D) Tampón que contiene androsta-4,16-dien-3β-ol en una pomada con base de aceite mineral, o en disolución en propilenglicol para administración local tópica a la superficie de la piel del labio superior o el rostro. La respiración (inspiración) transporta la dosis eficaz de la sustancia en forma de vapor hasta las fosas nasales durante un periodo de 4 a 6 horas.

[0088] Ejemplos

[0089] El siguiente Ejemplo está previsto para ilustrar, pero no para limitar, la invención.

[0090] Estudio en fase 2 aleatorizado, doble ciego y cruzado sobre el uso de monodosis de [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol para la gestión de los síntomas de la fobia social.

[0091] Lo siguiente describe un estudio de los efectos de la vomeroferina [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol en pacientes humanas femeninas que padecen fobia social.

[0092] El estudio comprendió 40 pacientes con diagnóstico clínico de fobia social. Cada paciente se asignó aleatoriamente a uno de los siguientes grupos de tratamiento en doble ciego: 800 nanogramos de [3β]-androsta-4,16-dien-3-ol o placebo administrado intranasalmente en forma de pulverización. Cada paciente participó en la fase de tratamiento de la siguiente forma:

[0093] Primera visita: la paciente llegó al centro del estudio y durante la visita se llevaron a cabo las siguientes actividades: Pre-estímulo. Tras su llegada al centro del estudio, la paciente rellenó un formulario autocompletado sobre sus síntomas de ansiedad habituales. Desafío de hablar en público: se administró a la paciente una pulverización (50 microlitros) de placebo en cada fosa nasal, y se explicaron a la paciente los procedimientos del Desafío de hablar en público. La paciente dispuso de cuatro minutos para preparar uno entre varios temas para una charla de cuatro minutos sin notas, frente a una audiencia de varias personas que evaluaron la charla y grabaron un video. Inmediatamente tras finalizar el periodo de preparación, la paciente rellenó unos formularios autocompletados sobre su ansiedad de anticipación, y posteriormente el investigador puntuó la ansiedad de anticipación de la paciente. La paciente pronunció su charla. Inmediatamente tras finalizar la misma, la paciente rellenó unos formularios autocompletados sobre la ansiedad experimentada durante la charla. Posteriormente, el investigador puntuó la ansiedad experimentada por la paciente. Desafío de interacción social. Aproximadamente una hora después de realizar el Desafío de hablar en público, se administró a la paciente otra dosis de placebo en cada fosa nasal, y a continuación se describieron a la paciente los procedimientos del Desafío de interacción social adecuado para una de las situaciones de interacción social más temidas por los pacientes. A continuación, la paciente rellenó unos formularios autocompletados sobre su ansiedad de anticipación, y posteriormente el investigador puntuó la ansiedad de anticipación de la paciente. A continuación, la paciente participó en una interacción social simulada de cuatro minutos mientras era observada por varios miembros del jurado de puntuación y se grabó un video. Inmediatamente después de finalizar la interacción social, la paciente rellenó unos formularios autocompletados sobre la ansiedad experimentada durante la interacción. Posteriormente, el investigador puntuó la ansiedad experimentada por la paciente. Las pacientes que en su primera visita respondieron al placebo durante el desafío de hablar en público o el desafío de interacción social fueron retiradas del estudio en ese momento. Las pacientes que no respondieron al placebo durante la primera visita participaron en una segunda visita en la que se dosificaron aleatoriamente de nuevo con placebo, o con 800 nanogramos de androsta-4,16-dien-3β-ol por fosa nasal (dosis total = 1.600 nanogramos) administrados en forma de pulverización. Cada paciente se sometió a los desafíos, y de Nuevo se puntuaron los síntomas de ansiedad usando el mismo procedimiento que en la primera visita.

[0094] Resultados: la puntuación media obtenida en la primera visita (puntuación inicial) para cada uno de, anticipación de la charla en público, comportamiento durante la charla en público, anticipación de la interacción social y comportamiento durante la interacción social, fue restada de la puntuación media (mismo parámetro) obtenida en la segunda visita. El resultado es una medida de la mejora del síntoma. Como se muestra en la Tabla 3, androsta-4,16-dien-3β-ol indujo un alivio de síntomas mucho mayor y significativo que el placebo.

[0095] Se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos y entre las pacientes, entre el tratamiento con androsta-4,16-dien-3β-ol y el tratamiento con placebo para la ansiedad por anticipación y por realización durante la interacción social y la charla en público. Las puntuaciones de la ansiedad por anticipación y por realización disminuyeron de forma notable y significativa (mejora) 5 minutos después de la administración de androsta-4,16-dien-3β-ol. Por tanto, se ha demostrado la eficacia de androsta-4,16-dien-3β-ol para el tratamiento de los síntomas moderados a severos de la ansiedad aguda.

[0096]

Tabla 3. El tratamiento agudo de pacientes diagnosticados con fobia social generalizada (n=40) con 1600 nanogramos de androsta-4,16-dien-3β-ol (ADOL) administrados por vía intranasal mejora síntomas significativamente diferentes de placebo.

Mejora del síntoma: promedio de la puntuación inicial – promedio de la puntuación después del tratamiento. Análisis estadístico: ANOVA. Nivel de significancia: intervalos de confianza del 95%.				
Ansiedad	Tratamiento	Mejora en el promedio del síntoma	S.D.M.	P=
Ansiedad por anticipación de interacción social	Placebo	6,251	13,377	0,04
	ADOL	12,166	12,660	
Ansiedad por realización de interacción social	Placebo	2,185	26,485	0,02
	ADOL	14,197	12,208	
Ansiedad por anticipación de hablar en público	Placebo	-5,593	26,510	0,03
	ADOL	10,417	14,738	
Ansiedad por anticipación de hablar en público	Placebo	17,123	22,870	0,02
	ADOL	26,294	27,423	

REIVINDICACIONES

1. Un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en un procedimiento para el tratamiento de la fobia social, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz del esteroide androsta-4,16-dien-3-ol al órgano vomeronasal de una persona necesitada del tratamiento.
- 5 2. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en la reivindicación 1 en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 100 pg a aproximadamente 100 µg.
3. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en la reivindicación 1 en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 100 µg.
4. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en la reivindicación 1 en donde la cantidad eficaz es de
10 aproximadamente 10 ng a aproximadamente 1 µg.
5. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol se administra en una composición farmacéutica.
6. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en la reivindicación 5 en donde la composición farmacéutica es una pomada.
- 15 7. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en la reivindicación 5 en donde la composición farmacéutica es un líquido
8. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en la reivindicación 5 en donde la composición farmacéutica es un polvo.
9. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en la reivindicación 5 en donde la composición
20 farmacéutica se administra mediante aerosol.
10. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el tratamiento es un tratamiento agudo previsto para tener un efecto terapéutico con una duración inferior a aproximadamente 5 horas.
11. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en
25 donde el tratamiento es un tratamiento crónico previsto para tener un efecto terapéutico con una duración superior a aproximadamente 5 horas.
12. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en la reivindicación 11, en el que dicho tratamiento comprende la aplicación de una pomada que comprende el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol a la piel de la persona necesitada de tratamiento cerca de la nariz de la persona eficaz para liberar el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol
30 durante un plazo superior a aproximadamente cinco horas.
13. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el tratamiento es un tratamiento crónico previsto para tener un efecto terapéutico con una duración superior a aproximadamente un día.
14. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en
35 donde la persona necesitada de tratamiento es una mujer.
15. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol comprende androsta-4,16-dien-3a-ol.
16. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol comprende androsta-4,16-dien-3β-ol.
- 40 17. El esteroide androsta-4,16-dien-3-ol para uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol comprende tanto androsta-4,16-dien-3a-ol como androsta-4,16-dien-3β-ol.
18. Una composición para uso en el tratamiento de la fobia social, que comprende una cantidad eficaz de un esteroide androsta-4,16-dien-3-ol y un excipiente nasalmente aceptable.
- 45 19. La composición para uso en la reivindicación 18, en donde el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol comprende androsta-4,16-dien-3a-ol.
20. La composición para uso en la reivindicación 18, en donde el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol comprende androsta-4,16-dien-3β-ol.

21. La composición para uso en la reivindicación 18, en donde el esteroide androsta-4,16-dien-3-ol comprende tanto androsta-4, 16-dien-3 α -ol como androsta-4,16-dien-3 β -ol.