

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 453**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5517 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2008 E 08778975 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2168584**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende la combinación de una triazolobenzodiazepina y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina**

30 Prioridad:

06.07.2007 MX MX07008321

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

09.12.2014

73 Titular/es:

**PPTM INTERNATIONAL S.À R.L. (100.0%)
2A Nicolas Bove
1253 Luxembourg , LU**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ARMENTA, MARÍA ELENA;
SANTOS MURILLO, JOSEFINA;
ÁLVAREZ OCHOA, VÍCTOR GUILLERMO y
ESPINOZA ABDALA, LEOPOLDO DE JESUS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 524 453 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

Composición farmacéutica que comprende la combinación de una triazolobenzodiazepina y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Campo de la invención

5 La presente invención es para su aplicación en la industria farmacéutica y describe una composición farmacéutica formada por la combinación sinérgica de un agente que pertenece al grupo de las triazolobenzodiazepinas, tal como el principio activo: alprazolam y un agente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tal como el principio activo: paroxetina hemihidrato; que se formulan en una unidad de dosificación individual, prescribiéndose dicha unidad para el tratamiento y el control de episodios depresivos mayores, trastorno obsesivo compulsivo (TOC),
10 ataques de pánico con o sin agorafobia, trastornos de ansiedad generalizada y fobia social y trastorno por estrés postraumático.

La combinación de los principios activos anteriores produce un efecto sinérgico muy importante cuando se administra simultáneamente en una unidad de dosificación individual, en oposición a cuando éstos se administran solos, proporcionando beneficios tales como: concentraciones reducidas de al menos uno de los principios activos formulados, dosis administradas reducidas, una acción más rápida, una eficacia aumentada del efecto terapéutico, periodos de administración del tratamiento reducidos y riesgo reducido de efectos secundarios, incluyendo: dependencia de los fármacos comprendidos en la formulación e interacción entre los principios activos, lo que podría provocar daño hepático.

Antecedentes de la invención

20 Hoy en día, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el trastorno depresivo mayor como la cuarta enfermedad en la lista de los problemas de salud pública más importantes en todo el mundo. Las consecuencias de la depresión son comparables a o superan las producidas por: hipertensión arterial, dolor, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. La morbimortalidad de estas patologías aumenta si hay comorbilidad con depresión.

25 La depresión mayor constituye un problema de salud pública, debido a su alta morbilidad: el 5% de la población mundial sufre algún trastorno depresivo. Esta patología puede evolucionar de una manera no deseable, provocando graves consecuencias tales como el suicidio.

El trastorno depresivo mayor se produce principalmente en individuos de más de 40 años de edad, comenzando aproximadamente desde los 25 (50%) y los 40 años de edad (antes en mujeres). En individuos de más de 60 años de edad, existe una menor proporción de primeros episodios depresivos (10%).

30 A pesar de que la depresión mayor es el trastorno médico más prevalente en todo el mundo y puede tratarse eficazmente a través de diferentes intervenciones, tales como, en la mayoría de los casos, su identificación (especialmente por parte de psiquiatras) y a pesar de la inversión gubernamental destinada a su control y prevención adecuados, estos esfuerzos son mínimos en comparación con otras acciones llevadas a cabo para enfermedades menos frecuentes o menos tratables.

35 La etiología de la depresión es compleja, ya que implica varios factores genéticos, biológicos y psicosociales. Entre los factores biológicos, existen evidencias de alteraciones en cuanto a neurotransmisores, citocinas y hormonas, además de modificaciones en los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino.

40 La psiconeuroinmunología ha mostrado la presencia de alteraciones mediadas por citocinas en el hipotálamo-hipófiso-suprarrenal; así como alteraciones inmunológicas asociadas con los neurotransmisores presentes en la depresión mayor, incluyendo una reducción del número de transportadores de serotonina (5-HT: 5-hidroxitriptófano) en células de sangre periférica de pacientes deprimidos. Esto muestra una relación directa entre la serotonina y el sistema inmunológico en esta clase de trastornos del estado de ánimo.

45 La respuesta inmunitaria celular específica se ve afectada por la presencia de serotonina, ya que las células de sangre periférica tienen receptores y transportadores para este neurotransmisor, que a su vez, está relacionado con trastornos psiquiátricos, particularmente, con la depresión.

50 En lo que respecta a los receptores de serotonina (5-HT), es necesario mencionar que hay 7 subtipos de receptores: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7. En particular, el subtipo 5HT1A media en la regulación de las funciones cerebrales, tales como la conducta sexual, el desarrollo de episodios depresivos, estado agresivo e hipertensión ortostática, entre otros. Este receptor se caracteriza por el uso de ligandos marcados con isótopos radiactivos, tales como [3H]-buspirona y [3H]-espiperona. La serotonina actúa sobre los receptores pre y postsinápticos una vez que está en la hendidura sináptica, retirándose de este espacio a través de la recaptación de

serotonina, que impide la progresión de la neurotransmisión.

Los transportadores de serotonina (5-HT) pueden llevar a cabo un transporte activo secundario dependiente del sodio (Na⁺). Estos transportadores están presentes en las células de sangre periférica y pueden expresarse también en neuronas del sistema nervioso central, plaquetas, placenta, endotelio pulmonar y mastocitos. Existen evidencias de que las propiedades del transportador de serotonina presente en las células de sangre periférica son similares a las del transportador 5HT presente en el tejido neuronal. Éste es un sistema de transporte activo que muestra dependencia con el sodio (Na⁺) y la temperatura. Cuando el Na⁺ se reemplaza por iones de colina, los niveles de recaptación de 5HT disminuyen en un 90%. Según la sensibilidad a los fármacos antidepresivos, se han descrito dos tipos de transportadores: el primero está en la membrana plasmática celular y el segundo está en las vesículas citoplasmáticas de las células de sangre periférica humana, siendo estas últimas el transportador de membrana citoplasmática más sensible. La depresión es un síndrome caracterizado por un estado de tristeza e infelicidad, que puede ser temporal o permanente. En la mayoría de los casos, los individuos describen su estado (y se percibe de esta manera por otros) como un estado de ánimo bajo, disminución de las capacidades y ausencia de afecto, modo de actuación lineal, escaso interés e hipoergia. Además, la depresión comprende una gama de variantes clínicas según su evolución, respuesta al tratamiento y tendencia a carácter crónico, recurrencia y gravedad, que puede aparecer como un trastorno leve hasta que evoluciona a síntomas psicóticos.

Los trastornos depresivos pertenecen a la categoría taxonómica de los trastornos del estado de ánimo. A su vez, éstos se subdividen en tres grupos: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo inespecífico. Entre éstos, la depresión mayor (también denominada depresión unipolar) y distimia son las categorías más frecuentes, representando uno de los principales problemas psiquiátricos y de salud mental hoy en día. El DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales) de la American Psychiatric Association) define el trastorno depresivo mayor como la presencia de uno o más episodios depresivos mayores sin una historia de episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos. Un episodio depresivo mayor tiene que durar al menos dos semanas y se caracteriza por la aparición de síntomas tales como: tristeza patológica, ansiedad, debilidad y anhedonia (estado de ánimo bajo la mayor parte del día, casi cada día y ausencia de interés o incapacidad para sentir placer en casi todas las actividades); alteraciones del apetito y alteraciones de peso (pérdida o aumento de peso); alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnio); fatiga o pérdida de energía (cansancio injustificado, en ocasiones con variaciones durante el día, que frecuentemente aumenta por la mañana); alteraciones del pensamiento (los sujetos piensan que sufren toda clase de enfermedades, ideas derrotistas, obsesiones, pensamientos monótonos y lentos, memoria debilitada y distracción frecuente); alteraciones somáticas (dolor crónico o irregular, así como estreñimiento y sudores nocturnos); alteraciones de la conducta (aislamiento, experimentar estados de tranquilidad por momentos y explotar después en crisis de angustia violentas o ataques de llanto por motivos insignificantes, lo que hace difícil tomar decisiones); inquietud o disminución de la actividad psicomotriz; sentimientos de extrema desventaja y/o culpabilidad; capacidad disminuida para pensar o concentrarse; pensamientos recurrentes de muerte o suicidas.

La manifestación de tales síntomas afecta al paciente a nivel social y laboral. Es extremadamente importante que el médico especialista se asegure de que estos síntomas no están provocados por la presencia de efectos fisiológicos, tales como el consumo de sustancias incluyendo: drogas, medicamentos, bebidas alcohólicas, etc.; la presencia de duelo o un estado médico.

Habitualmente, el trastorno depresivo mayor presenta un curso crónico y los sujetos tienden a tener recaídas. Las formas crónicas de la enfermedad se desarrollan en del 15 al 20% de los pacientes, siendo las mujeres la población más afectada.

Desde el 75% hasta el 80% de los pacientes que sufren trastorno depresivo mayor tienen recaídas, y episodios depresivos remotos no recurrentes no son frecuentes en estudios prospectivos y longitudinales en pacientes.

Este estado puede evolucionar de una manera no deseable, provocando graves consecuencias tales como el suicidio y la disfunción sociofamiliar. El suicidio se produce en del 10 al 20% de los pacientes que sufren depresión mayor. Sin embargo, el índice de riesgo puede alcanzar hasta el 20% si no se proporciona un diagnóstico o tratamiento apropiado de la enfermedad.

En 2020, la depresión mayor se convertirá en el segundo estado más incapacitante, superado sólo por la cardiopatía isquémica. La depresión varía dependiendo del género, siendo más frecuente en mujeres (25%) que en hombres (12%). La depresión grave puede desarrollarse a cualquier edad, pero el periodo de aparición promedio es de aproximadamente 25 años de edad.

En lo que respecta al diagnóstico del trastorno depresivo mayor, se conoce que en cuanto a la respuesta y gravedad de este estado: a) síntomas depresivos previos, que constituyen incluso una entidad nosológica, son un factor de predisposición para presentar trastorno depresivo mayor en más del 50% de los casos; b) cuanto mayor sea el número de episodios depresivos, mayor es el riesgo y la gravedad de las recaídas; c) un episodio grave o prolongado actual (principalmente en pacientes ancianos) va acompañado frecuentemente por ausencia de

- 5 respuesta al tratamiento (el índice de mortalidad provocado por el trastorno depresivo mayor es mucho mayor en individuos mayores de 55 años); d) cuanto menor sea el lapso desde el inicio del episodio hasta el inicio del tratamiento, mayores son las probabilidades de recuperación; de manera similar, cuanto menos cambios se aplican al tratamiento farmacológico inicial, mayores son las probabilidades de estar libre de recurrencias; e) un trastorno obsesivo compulsivo (TOC) concomitante implica un peor pronóstico, pero disminuye el riesgo de suicidio; f) la ausencia de tratamiento de mantenimiento aumenta el riesgo de recaída y recurrencia; g) los trastornos de personalidad, depresión doble y un alto número de hospitalizaciones previas contribuyen a una respuesta inapropiada a los tratamientos con antidepresivos convencionales.
- 10 Debido a lo anterior, su comprensión integral permitirá encontrar mejores herramientas terapéuticas para prevenir las consecuencias de la depresión mayor, aumentar la calidad de vida del paciente y hacer que su pronóstico sea más favorable.
- Habitualmente, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) comienza durante la adolescencia o en la edad adulta temprana. El TOC se caracteriza por obsesiones y/o compulsiones recurrentes suficientemente intensas como para provocar un malestar grave.
- 15 Las obsesiones son pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes no deseados, que provocan altos niveles de angustia o ansiedad. Habitualmente, son irracionales e irreales, no sólo preocupaciones exageradas acerca de los problemas de la vida real. Los individuos intentan ignorar o reprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o intentan neutralizarlos mediante otros pensamientos o actividades.
- 20 Las compulsiones son conductas repetitivas o rituales (tal como lavarse las manos, acumular objetos, colocar objetos en un orden dado, comprobar cosas) o actos mentales (como contar, repetir palabras en silencio, evitar cosas o acciones), que el individuo tiene que llevar a cabo en respuesta a una obsesión por determinadas reglas que deben seguirse.
- 25 El objetivo de estas conductas o estas acciones mentales es evitar o reducir el malestar o evitar alguna situación o acontecimiento negativo; sin embargo, estas conductas o estas acciones mentales no tienen una verdadera conexión con lo que quieren neutralizar o evitar, o son claramente excesivos. En algún punto durante el curso del trastorno, el individuo reconoce que estas obsesiones o compulsiones son excesivas o irracionales.
- 30 Las obsesiones o compulsiones provocan una ansiedad o angustia significativa, que representa una pérdida de tiempo, además del hecho de que interfieren de manera notable con la rutina habitual, el rendimiento laboral, las actividades sociales o las relaciones interpersonales del individuo. Los pensamientos obsesivos varían dependiendo de la edad del individuo y pueden cambiar a lo largo del tiempo. La investigación muestra que el TOC es un trastorno cerebral, que tiende a ser repetitivo entre determinadas familias, pero esto no significa que el individuo tenga que presentar síntomas.
- 35 El trastorno de pánico es un trastorno bastante frecuente y tratable. Los individuos que sufren trastorno de pánico presentan periodos inesperados y repetidos de terror o malestar intenso, acompañado de otros síntomas, tales como: latidos cardíacos rápidos y falta de aliento. Tales periodos se denominan "ataques de pánico", durando desde unos pocos minutos hasta varias horas.
- 40 Los ataques de pánico se producen sin aviso previo. Los síntomas de los ataques de pánico son los siguientes: terror intenso (la sensación de que algo terrible va a pasar); latidos cardíacos rápidos o taquicardia; mareo o vértigo; falta de aliento o sofoco; temblores o temores; sensación de irrealidad; miedo a morir o perder el control sobre una determinada situación o a volverse loco.
- 45 Habitualmente, el trastorno de pánico comienza durante la adolescencia, pero puede comenzar durante la infancia. Si no se identifica y se trata, el trastorno de pánico y sus complicaciones pueden ser devastadores. Los ataques de pánico pueden interferir con las relaciones sociales, las actividades laborales y el desarrollo normal del individuo. Los individuos que sufren trastorno de pánico pueden comenzar a sentirse ansiosos la mayoría del tiempo, incluso cuando no están teniendo un ataque de pánico. Algunos individuos comienzan a evitar situaciones que podrían producir un ataque de pánico o situaciones en las que no hay ayuda disponible. Este patrón, que consiste en evitar determinados lugares o situaciones, se denomina agorafobia. Algunos individuos que sufren ataques de pánico pueden desarrollar una depresión mayor y pueden correr el riesgo de presentar una conducta suicida. En un intento por reducir la ansiedad, algunos individuos que sufren trastorno de pánico usan el alcohol o las drogas como alternativa.
- 50 El trastorno de ansiedad es una reacción emocional a la percepción de una amenaza o peligro y su propósito es proteger al individuo. Todos los mamíferos tienen mecanismos biológicos adaptativos programados genéticamente, cuyo propósito es proteger a sus crías y a ellos mismos frente a un posible daño. En los seres humanos, cuando hay un acontecimiento inesperado o intenso tal como una explosión, gritos o ver gente asustada huyendo, automática e

inmediatamente se produce una respuesta de ansiedad, que prepara al individuo para luchar o huir. Si el estímulo es bastante intenso y terrorífico, la respuesta consistirá en permanecer inmóvil o paralizado. Los términos angustia, nerviosismo, inseguridad, inquietud, estrés, temor o miedo se usan para describir diferentes experiencias relacionadas con la ansiedad.

5 La ansiedad es un estado de malestar psicofísico caracterizado por una sensación de inquietud, intranquilidad, inseguridad o desasosiego en respuesta a una amenaza inminente de causa inespecífica. La principal diferencia entre la ansiedad normal y la ansiedad patológica es que esta última se basa en una percepción irreal o distorsionada de tal amenaza. Cuando la ansiedad es bastante grave y aguda, puede paralizar al individuo, convirtiéndose en pánico.

10 Las respuestas de ansiedad se vuelven evidentes a través de una serie de manifestaciones, que pueden agruparse en tres sistemas o áreas: 1.- Manifestaciones fisiológicas, somáticas o corporales; 2.- Manifestaciones cognitivas, mentales o subjetivas y 3.- Manifestaciones conductuales. Aunque estos tres sistemas se vuelven evidentes como un todo, pueden activarse en mayor o menor grado en diferentes individuos. Esto significa que cada individuo tiene una manera particular de reaccionar, en la que cualquiera de las respuestas anteriores puede ser más evidente que las otras, o puede producirse una respuesta en tres partes de una manera más o menos proporcional.

15 Los síntomas fisiológicos, somáticos o neurovegetativos de la ansiedad se producen por la hiperactividad del sistema nervioso autónomo o neurovegetativo, especialmente la del sistema nervioso simpático, que genera respuestas de alarma y se manifiestan en los diferentes sistemas que forman el cuerpo humano. Los síntomas cardiovasculares son: taquicardia o pulso acelerado, aumento de la tensión arterial, palpitaciones, opresión de
20 pecho, palidez o rubor; los síntomas respiratorios son: sofoco o falta de aliento, ritmo respiratorio acelerado y superficial, disnea o respiración dificultosa; los síntomas gastrointestinales son: náuseas, sensación de asfixia o dificultad para tragar, vómitos, diarrea y calambres intestinales, flatulencia o gases, aerofobia o miedo a inhalar aire; los síntomas genitourinarios son: micción frecuente, dolor al orinar, disminución de la libido o anorgasmia, eyaculación precoz e impotencia o disfunción eréctil en hombres; los síntomas neurovegetativos son: mucosidad
25 seca, especialmente en la boca y órganos que secretan lágrimas, sudoración excesiva, especialmente en la cara, las axilas, las manos y las plantas de los pies, sensación de desmayo, rubor o palidez; los síntomas neurológicos son: temblores, picor o parestesia, migraña por estrés especialmente en la nuca, contracturas, hipersensibilidad a los sonidos, a las luces o al olor intenso, mareo o inestabilidad; los síntomas psicofísicos son: fatiga y agotamiento; los
30 síntomas mentales, cognitivos o subjetivos son: angustia, terror, pánico, sensación de inseguridad, temor, preocupación, sensaciones de desventaja o inferioridad, incapacidad para enfrentarse a diferentes situaciones, sensación de estar siendo amenazado, indecisión, dificultad para concentrarse o ausencia de concentración, apatía, pérdida de la objetividad y la capacidad para pensar claramente; los síntomas conductuales son: inquietud e hiperactividad, parálisis motriz o inmovilidad, torpeza, temblores o movimientos interrumpidos, tics, tartamudeo, movimientos sin sentido repetitivos, conducta de evitación o distanciamiento de la situación temida.

35 La respuesta emocional provocada por la ansiedad puede producirse con la percepción o anticipación de una situación amenazante o peligrosa. Tal respuesta programada genéticamente acompaña a los individuos a lo largo de toda su vida y su propósito último es proporcionar protección frente a posibles peligros. Durante la respuesta de ansiedad se producen una serie de cambios corporales en el individuo, puesto que, cuando él/ella está en estado de hipervigilia, aumentan los latidos cardíacos, aumenta la tensión arterial, aumenta el tono muscular y aumenta la
40 frecuencia respiratoria. Además, la función digestiva y sexual disminuyen. Este conjunto de respuestas físicas preparan al individuo para huir, atacar o enfrentarse a la situación amenazante y están mediadas de manera simpática.

45 El trastorno por estrés postraumático es un trastorno de ansiedad, que puede aparecer tras la exposición de un individuo a un acontecimiento traumático, que provocó terror, impotencia o miedo extremo. El trastorno por estrés postraumático puede producirse por traumas personales (por ejemplo: violación, guerra, desastres naturales, abuso, accidentes graves o cautiverio) o ser testigo o conocer un acontecimiento violento o trágico.

Aunque es normal experimentar un breve estado de ansiedad o depresión tras dichos acontecimientos, las personas que sufren trastorno por estrés postraumático siguen "reviviendo" el trauma; evitando a otras personas, pensamientos o situaciones relacionados con el acontecimiento y presentan síntomas de emociones excesivas.

50 Los síntomas presentados por los individuos que sufren trastorno por estrés postraumático pueden diferir enormemente, en general, están incluidos en la siguiente categoría: 1.- Reviviscencia de la experiencia, en la que el individuo tiene frecuentemente memorias o pesadillas repetitivas sobre el acontecimiento que provocó tanta angustia al paciente. Algunos individuos pueden tener "flashbacks", alucinaciones u otras emociones y otros sufren un fuerte estrés psicológico o fisiológico cuando determinados objetos o situaciones les recuerdan el acontecimiento
55 traumático; 2.- Evasión: algunos individuos que sufren trastorno por estrés postraumático evitan sistemáticamente aquellas cosas que les recuerdan al acontecimiento traumático. Esto puede provocar toda clase de evasión: pensamientos, sentimientos o conversaciones acerca del incidente, así como actividades, lugares o personas que les recuerdan al incidente. Otros individuos no parecen responder a las cosas o situaciones relacionadas con el

acontecimiento y no recuerdan mucho sobre el trauma, mostrando ausencia de interés por las actividades de las que disfrutaban antes del acontecimiento, aislándose de otros, experimentando un rango limitado de emociones y careciendo de expectativas sobre el futuro; y 3.- Aumento de la excitación emocional, pudiendo incluir los síntomas presentes en los individuos que sufren un aumento de la excitación emocional: dificultad para dormirse o ser incapaz de despertarse, irritabilidad o ira repentina, dificultad para concentrarse, estado de cautela o alerta excesiva sin un motivo específico, nerviosismo o tendencia a asustarse.

Las personas que sufren este estado presentan estos síntomas durante más de un mes y no pueden llevar a cabo sus funciones tal como lo hacían antes del acontecimiento traumático. Habitualmente, los síntomas de trastorno por estrés postraumático aparecen durante un periodo de tres meses tras la situación traumática; sin embargo, estos síntomas pueden persistir durante meses o incluso años tras el acontecimiento.

Merece la pena mencionar que los individuos que sufren trastorno por estrés postraumático habitualmente consumen alcohol u otras drogas como automedicación para sentirse mejor. Las personas que sufren este estado presentan un alto riesgo de suicidarse.

Hoy en día, para el tratamiento y el control de dichos trastornos, se han empleado antidepresivos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), ya que se ha demostrado que, en episodios agudos caracterizados por la presencia de dichas patologías, estos fármacos alcanzan niveles de eficacia del 80% con efectos secundarios mínimos y se toleran bien por los pacientes. Además, éstos pueden administrarse en combinación con sesiones de psicoterapia (aplicando especialmente técnicas cognitivas y conductuales) por parte de un psiquiatra.

El uso concomitante de antidepresivos combinado con ansiolíticos, tales como benzodiazepina, proporciona un efecto más rápido para controlar los síntomas producidos por las patologías mencionadas anteriormente; sin embargo, uno de los problemas principales con el que pueden encontrarse los psiquiatras es la dependencia producida por el uso de benzodiazepina durante periodos prolongados; y por otro lado, existe un riesgo de interacción entre ambos grupos de fármacos, lo que puede provocar daño hepático.

25 **Sumario de la invención**

Con el fin de proporcionar una alternativa farmacéutica para mejorar la calidad de vida de pacientes que sufren enfermedades tales como: trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), ataques de pánico con o sin agorafobia, trastornos de ansiedad generalizada y fobia social, trastorno por estrés postraumático, se llevó a cabo el desarrollo de la composición farmacéutica descrita a continuación.

30 **Descripción detallada de la invención**

Hoy en día, la mayoría de los medicamentos disponibles comercialmente para el tratamiento de trastornos depresivos mayores y otras enfermedades relacionadas comprenden principios activos que se formulan de manera independiente, que tienen una actividad terapéutica específica; sin embargo, estos medicamentos pueden provocar efectos secundarios graves, así como un alto riesgo de dependencia al tratamiento; además, cuando se administran de manera concomitante, provocan alteraciones hepáticas debido a la interacción entre los mismos. Por otro lado, estudios han mostrado que la depresión mayor y la ansiedad están presentes en el 60% de los casos, por tanto, es necesario que el psiquiatra administre un tratamiento que comprenda el uso de diferentes fármacos.

Por tanto, con el fin de reducir todos los inconvenientes implicados cuando los principios activos se administran de manera independiente, se llevó a cabo el desarrollo de la composición farmacéutica que es objeto de la presente invención, que comprende la combinación sinérgica de un agente que pertenece al grupo de las triazolobenzodiazepinas y un agente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, que producen un efecto terapéutico satisfactorio cuando se administran simultáneamente en una unidad de dosificación individual por vía oral en oposición a cuando éstos se administran de manera independiente, proporcionando beneficios tales como: concentraciones menores de los principios activos formulados, dosis administradas reducidas, una acción más rápida, una eficacia aumentada del efecto terapéutico, periodos de administración del tratamiento reducidos y riesgo reducido de efectos secundarios, tales como: dependencia de los fármacos comprendidos en la formulación e interacción entre los principios activos, lo que podría provocar daño hepático.

Las benzodiazepinas (BZD) son un tipo de fármacos con efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, sedantes, amnésicos y miorelajantes (relajantes musculares).

Las BZD son agentes depresores del sistema nervioso, que son más selectivos que otros fármacos, tales como los barbitúricos. Particularmente, estos fármacos actúan sobre el sistema límbico, talámico e hipotalámico del sistema nervioso central, regulando por disminución su actividad. Las BZD comparten una estructura química similar y tienen

una gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos que se encuentra en el sistema nervioso central. Estructuralmente, las BZD tienen un anillo de benceno con seis elementos, unido a otro anillo de diazepina con siete elementos. Cada BZD específica se generará mediante la sustitución de radicales en diferentes posiciones.

5 Los receptores específicos que se encuentran en el SNC a través de los que las BZD ejercen sus efectos forman parte del complejo de receptores de benzodiazepina-GABA. El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor que tiene una acción inhibitoria y sus receptores forman parte de un sistema bidireccional inhibitorio conectado entre varias zonas del SNC. Las BZD maximizan la acción inhibitoria mediada por GABA. El GABA actúa sobre varios subtipos de receptores denominados: GABA-A y GABA-B. GABA-A es el subtipo de receptor primario que se encuentra en el SNC a través del que actúan los fármacos ansiolíticos y sedantes. Determinados subtipos de
10 receptores benzodiazepínicos parecen estar acoplados a receptores GABA-A. Se conocen tres subtipos de receptores benzodiazepínicos: los del cerebelo y la corteza cerebral denominados BNZ1, los de la corteza cerebral y la médula espinal denominados BNZ2 y los de los tejidos periféricos (tales como glándulas suprarrenales, riñones, glándula pineal y plaquetas) denominados BNZ3. La activación de BNZ1 es un proceso que induce sueño, mientras que los fármacos que se unen a BNZ2 provocan relajación muscular, actividad anticonvulsiva y afectan a la memoria. Las benzodiazepinas se unen de una manera no específica a los receptores BNZ1 y BNZ2, maximizando
15 los efectos del GABA.

En oposición a otros barbitúricos, que aumentan las respuestas del GABA manteniendo el canal de cloro (Cl) abierto durante un periodo de tiempo más prolongado, las benzodiazepinas aumentan los efectos del GABA manteniendo el canal de cloro abierto en las células hiperpolarizadas y evitando una posterior excitación de las mismas.

20 Las BZD pueden clasificarse según su tiempo de acción, siendo: BZD de acción corta (desde 2 hasta 10 horas) y BZD de acción larga (desde 12 hasta 100 horas) en relación con su efecto.

Con el fin de administrar BZD, es importante saber si el paciente sufre o tiene síntomas relacionados con: enfermedades hepáticas, alcoholismo, enfermedades cerebrales, ausencia de salivación (en niños), glaucoma, hiperactividad, enfermedades renales o pulmonares, miastenia grave, porfiria, embarazo o apnea del sueño.

25 Durante el tratamiento, convulsiones, fiebre, temblores, debilidad muscular, pérdida de reflejos, astenia intensa, movimientos involuntarios, respiración dificultosa, sequedad (oral, conjuntival, nasal) de la mucosidad, piel eritematosa, hipotensión, baja tensión arterial, alteraciones mentales leves o incluso confusión y coma. Las benzodiazepinas provocan dependencia, que es el motivo por el que tienen que usarse en tratamientos cortos. Cuando se interrumpe un tratamiento con benzodiazepinas, el cuerpo se libera de la adicción en aproximadamente
30 tres semanas.

El alprazolam es una triazolobenzodiazepina que actúa como ansiolítico y está previsto para el tratamiento y el control de trastornos de ansiedad, incluyendo trastorno de pánico con o sin agorafobia y ansiedad generalizada, así como la remisión a corto plazo de los síntomas típicos de dichos trastornos.

35 Hasta el momento no se ha establecido el mecanismo de acción exacto del alprazolam; sin embargo, se conoce que los agentes que pertenecen al grupo de las 1,4-benzodiazepinas ejercen su acción sobre el SNC uniéndose a los receptores estereoespecíficos que se encuentran en varios sitios de dicho sistema. Clínicamente, todas las benzodiazepinas deprimen el sistema nervioso central en relación con la dosis dependiente, desde alteraciones mínimas y rendimiento físico disminuido hasta hipnosis.

40 El alprazolam se absorbe rápidamente tras administrarse por vía oral. Se obtienen concentraciones de plasma máximas desde 1 hasta 2 horas tras la administración de la dosis correspondiente. La semivida de eliminación plasmática de alprazolam es de desde aproximadamente 11,2 horas en sujetos adultos sanos (con un intervalo de 6,3 a 26,9 h) y de 16,2 h en sujetos ancianos sanos. El alprazolam se une en un 80% a las proteínas séricas humanas (principalmente a albúminas). El metabolismo del alprazolam se lleva a cabo mediante biotransformación hepática a través de reacciones oxidativas y glucuronización, que se llevan a cabo en el hígado por medio de
45 oxidación microsomal, un proceso mediado por el sistema enzimático del citocromo P450 3A. Sus dos principales metabolitos incluyen: alfa-hidroxi-alprazolam, que tiene una actividad biológica que corresponde aproximadamente a la mitad de la actividad terapéutica de alprazolam y una benzofenona, que es esencialmente inactiva. Los niveles plasmáticos acumulados de estos metabolitos son extremadamente bajos. El alprazolam y sus metabolitos se eliminan principalmente mediante la orina.

50 El alcoholismo, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal modifican la farmacocinética del alprazolam. Además, se producen cambios farmacocinéticos en pacientes seniles, obesos y alcohólicos que sufren enfermedad hepática, mujeres sanas que reciben anticonceptivos orales y pacientes tratados con cimetidina, para los que se notificó una prolongación de la semivida promedio del alprazolam. El alprazolam atraviesa la barrera placentaria y se excreta a través de la leche materna. Como en el caso de otras triazolobenzodiazepinas, el alprazolam interacciona
55 significativamente con otros fármacos, que se metabolizan mediante el citocromo P-450 hepático.

- 5 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRSI) son la primera clase de fármacos psicotrópicos que están desplazando gradualmente a los antidepresivos tricíclicos. Hoy en día, los SRSI se consideran los fármacos de primera elección, especialmente en pacientes ambulatorios que sufren depresión de leve a moderada, ya que estos fármacos son tan eficaces como los antidepresivos tricíclicos; sin embargo, estos fármacos tienen un perfil de efectos adversos más favorable y una seguridad aumentada en cuanto a los casos de intoxicación. Los fármacos que pertenecen a este grupo son estructuralmente diversos, lo que determina una farmacocinética bastante variada.
- 10 Los SRSI son fármacos liposolubles que tienen una buena absorción tras administrarse por vía oral. Su tasa de absorción es lenta, más prolongada que la de otros tipos de antidepresivos, alcanzando habitualmente concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente cuatro y ocho horas tras su administración.
- 15 Los SRSI tienen una escasa solubilidad en agua, lo que es el motivo por el que necesitan unirse a las proteínas plasmáticas para distribuirse. La alta solubilidad de los SRSI determina la rápida y amplia distribución en el organismo, propagándose a través de la barrera hematoencefálica.
- El grado de fijación de las proteínas plasmáticas es alto (> 90%) para todos los SRSI, siendo especialmente alto para tres de ellos: fluoxetina, paroxetina y sertralina.
- 20 Tales fármacos se excretan mediante la leche materna alcanzando concentraciones similares o concentraciones menores que las que se encuentran en el plasma. Todos los SRSI se eliminan por los organismos principalmente mediante el metabolismo hepático a través del sistema microsomal, excretándose por vía renal un máximo de un 10% de la dosis absorbida del fármaco inalterado. Este proceso de biotransformación es la causa principal de las diferencias cinéticas entre los diversos SRSI.
- La principal interacción farmacocinética se deriva de su efecto inhibitorio sobre el proceso de biotransformación. Los SRSI actúan sobre el citocromo P450, que es responsable del metabolismo de una gran variedad de fármacos y, por tanto, pueden modificar la eliminación de tales fármacos cuando se administran simultáneamente.
- 25 El comportamiento farmacocinético de los SRSI es un elemento fundamental, para la selección y el uso clínico de este grupo de antidepresivos. Indudablemente, el proceso de biotransformación es de absoluta importancia; los valores de $t_{1/2}$, la formación de metabolitos activos, la existencia de cinéticas no lineales y el potencial de interacción determinan las diferencias entre estos fármacos.
- 30 La paroxetina es un antidepresivo que pertenece al grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRSI). Este fármaco está previsto para el tratamiento de la depresión y episodios depresivos mayores, además, ha demostrado ser muy útil para el tratamiento y el control de los síntomas relacionados con el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el trastorno de pánico con o sin agorafobia, el trastorno de ansiedad y la fobia social.
- 35 Se ha propuesto que una deficiencia en la 5-hidroxitriptamina cerebral (5-HT o serotonina) es una de las anomalías neuroquímicas fundamentales que provocan la depresión. La serotonina es una sustancia que transmite impulsos nerviosos al cerebro y se reduce en estados depresivos y otros trastornos nerviosos.
- La paroxetina inhibe la recaptación de serotonina (5-HT) de una manera selectiva en neuronas mediante interacción competitiva en el transporte activo de la membrana neuronal, aumentando la concentración de serotonina en el espacio sináptico, permitiendo por tanto la transmisión serotoninérgica.
- 40 Los principales metabolitos de la paroxetina son productos obtenidos mediante oxidación y metilación, cuyos conjugados son elementos polares que se eliminan rápidamente, y debido a la ausencia de actividad farmacológica, no es probable que contribuyan a la acción terapéutica de la paroxetina.
- 45 La paroxetina no está relacionada estructural o químicamente con antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos u otros tipos de antidepresivos, por tanto, se ha demostrado que una de las ventajas más importantes obtenidas cuando se administra paroxetina radica en que hay una incidencia reducida de efectos anticolinérgicos y la ausencia de cardiotoxicidad grave, y estos efectos adversos son típicos del grupo de los antidepresivos tricíclicos.
- 50 Estudios farmacológicos y bioquímicos que usan modelos animales *in vitro* e *in vivo* han demostrado la selectividad de la recaptación de 5-HT en comparación con los procesos de absorción noradrenérgicos. A este respecto, la paroxetina se caracteriza por una alta potencia, un comienzo de acción rápido, una duración prolongada y continua tras administrarse por vía oral, así como una selectividad aumentada en comparación con otros fármacos tales como fluoxetina, fluvoxamina y clorimipramina. La paroxetina no tiene metabolitos farmacológicamente activos, en oposición a la fluoxetina y sertralina.
- La paroxetina se absorbe bien mediante el tubo digestivo, pero experimenta un metabolismo de primera etapa. Su

disponibilidad oral es del 50%. Se obtienen niveles plasmáticos estables desde 7 hasta 14 días tras el comienzo del tratamiento y la farmacocinética no se modifica durante tratamientos prolongados. Se une en un 95% a las proteínas plasmáticas. Más del 95% de la dosis se metaboliza, principalmente en el hígado, produciendo metabolitos inactivos. Su semivida de eliminación es de 21 h (hasta 36 h en ancianos y pacientes con insuficiencia hepática grave).

5 Se conoce ampliamente que el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) está implicado en el metabolismo de un gran número de medicamentos que pertenecen a diferentes clases terapéuticas, incluyendo la mayoría de los agentes antidepresivos. El sistema enzimático del citocromo P450 está compuesto por un grupo de isoenzimas que se encuentran en el retículo endoplasmático de hepatocitos. Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que inhiben el CYP, y disminuyen posiblemente el aclaramiento hepático de medicamentos también se
10 metabolizan por el CYP. El propósito principal del sistema del citocromo P450 es catalizar la oxidación de una gran variedad de sustancias químicas y transformarlas en fármacos más solubles, que puedan eliminarse fácilmente. El CYP3A4 es una de las isoformas más importantes, ocupando un 30% de las enzimas de CYP totales distribuidas por todo el cuerpo, y es responsable del metabolismo de aproximadamente un 50% de los medicamentos que presentan biotransformación oxidativa, incluyendo algunos antidepresivos (paroxetina) y benzodiazepinas (alprazolam). La
15 mayor parte del CYP se encuentra en el hígado; sin embargo, hay cantidades significativas del mismo en el intestino delgado, que desempeña un papel importante en el metabolismo de primera etapa y, como resultado, en la biodisponibilidad oral de dichos medicamentos. Por tanto, cualquier cambio en la actividad del CYP3A4 tiene implicaciones clínicas, especialmente para aquellos medicamentos con una estrecha ventana terapéutica.

20 Determinados datos de estudios *in vitro* muestran que las diferentes isoformas de CYP están implicadas de manera activa en el metabolismo de la paroxetina y el alprazolam (CYP2D6 y CYP3A4, respectivamente) y, por tanto, debe esperarse una interacción metabólica no pura medicamento-medicamento.

El agente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina usado en la composición farmacéutica, que es objeto de la presente invención, es el principio activo: paroxetina hemihidrato de hidrocloreuro de paroxetina, que está presente en la formulación en un intervalo de concentración de 20,0 mg a 40,0 mg, usándose preferiblemente una
25 concentración de aproximadamente 20,0 mg a 30,0 mg por unidad de dosificación.

El agente triazolobenzodiazepínico usado en la composición farmacéutica, que es objeto de la presente invención, es el principio activo: alprazolam, que está presente en la formulación en un intervalo de concentración de 0,25 mg a 4,0 mg, usándose preferiblemente una concentración de aproximadamente 0,25 mg a 0,50 mg por unidad de dosificación.

30 La composición farmacéutica protegida mediante la presente invención se formula para administrarse por vía oral en una unidad de dosificación individual en forma de comprimidos o cápsulas, que contienen la combinación sinérgica de los principios activos: paroxetina hemihidrato de hidrocloreuro de paroxetina y alprazolam, así como excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 Dicha composición farmacéutica se ha desarrollado con el fin de proporcionar una alternativa farmacéutica para el tratamiento y el control de enfermedades tales como: episodios depresivos mayores, síntomas de trastorno obsesivo compulsivo (TOC), ataques de pánico con o sin agorafobia, trastornos de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno por estrés postraumático, lo que proporciona beneficios importantes tales como: concentraciones reducidas de al menos uno de los principios activos contenidos en la formulación, dosis administradas reducidas, una acción más rápida, una eficacia aumentada del efecto terapéutico, periodos de administración del tratamiento reducidos y
40 un control satisfactorio de los síntomas experimentados por los pacientes que presentan dichas enfermedades y una posibilidad disminuida de presentar efectos adversos, incluyendo: dependencia de los fármacos comprendidos en la interacción entre ambos principios activos, lo que podría provocar daño hepático.

45 Con el fin de evaluar la eficacia y la tolerancia de la composición farmacéutica objeto de la presente invención, así como el efecto sinérgico y la interacción positiva entre los principios activos, paroxetina hemihidrato y alprazolam, combinados en una unidad de dosificación individual, se realizó un estudio clínico comparativo, en el que se administraron individualmente los principios activos anteriores, así como la combinación de los mismos.

Estudio de interacción entre paroxetina hemihidrato y alprazolam en voluntarios sanos

Se incluyeron 25 sujetos voluntarios sanos en el estudio doble ciego controlado con placebo con dosis repetidas (15 días) en 4 periodos de estudio cruzado.

50 Se sometió a los voluntarios a diferentes ensayos antes de comenzar el estudio, incluyendo una entrevista clínica, examen físico y pruebas electrocardiográficas, hematológicas y químicas, análisis de orina. Las mujeres voluntarias tenían un método anticonceptivo eficaz y se sometieron a una prueba de embarazo de subunidad beta, que tenía que ser negativa.

Cada sujeto recibió 4 secuencias de tratamiento aleatorias: 1.- paroxetina hemihidrato/placebo. 2.- alprazolam/placebo. 3.- paroxetina hemihidrato/alprazolam. 4.- placebo/placebo.

5 Los sujetos del estudio se asignaron aleatoriamente a uno de las 4 posibles secuencias de tratamiento. En cada secuencia de tratamiento, se administró el medicamento del estudio por la mañana, una vez al día durante 15 días consecutivos. Los sujetos estuvieron en ayunas hasta 2 horas tras la administración de la dosis. Hubo una semana de ventana libre de tratamiento entre las secuencias de tratamiento. El día 13 y 15 de cada secuencia de tratamiento, se tomaron muestras de sangre previas a la dosis para garantizar que las concentraciones plasmáticas de paroxetina hemihidrato y alprazolam alcanzaban un nivel estable. Se tomaron muestras de sangre en serie el día 15, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10 y 12 horas tras la dosis con el fin de medir las concentraciones plasmáticas de paroxetina hemihidrato y alprazolam. Se tomó una muestra diaria individual en la mañana del día 16 y 19.

10 El día 1 y 15 de cada secuencia de tratamiento, la influencia de las diferentes secuencias de tratamiento sobre los efectos farmacodinámicos y el estado de ánimo evaluado antes de la dosis 1, 2, 4 y 8 horas tras la administración de la dosis, usando un conjunto de prueba de función psicomotriz y escala analógica visual (VAS), centrándose está
15 última en las variables del estado de ánimo.

Se evaluó un registro diario de acontecimientos adversos y signos vitales, así como los parámetros de seguridad de laboratorio; también se evaluó la eficacia clínica durante la visita previa al estudio y durante la última visita del estudio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de paroxetina hemihidrato de hidrocloreto de paroxetina y alprazolam, así como excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la cantidad de dicha paroxetina hemihidrato de hidrocloreto de paroxetina es de 20,0 mg a 40,0 mg y la cantidad de dicho alprazolam es de 0,25 mg a 4,0 mg, estando formulada dicha composición en una unidad de dosificación individual para su administración por vía oral para su uso en el tratamiento y el control de episodios depresivos mayores, síntomas de trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico, trastornos de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno por estrés postraumático.
- 10 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha cantidad de paroxetina hemihidrato de hidrocloreto de paroxetina es de 20,0 mg a 30,0 mg por unidad de dosificación.
3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha cantidad de alprazolam es de 0,25 mg a 0,50 mg por unidad de dosificación.
- 15 4. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la cantidad de paroxetina hemihidrato de hidrocloreto de paroxetina es de 20,0 mg y la cantidad de alprazolam es de 0,25 mg por unidad de dosificación.
5. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque dicha unidad de dosificación individual está en forma de una cápsula o un comprimido.
6. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque dichos ataques de pánico son ataques de pánico con agorafobia.