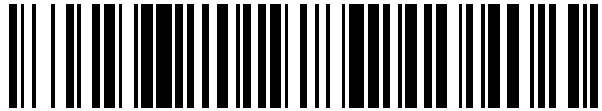


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 093**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2007 E 07728833 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2021006**

54 Título: **Uso de flibanserina para el tratamiento de trastornos del deseo sexual después de la menopausia**

30 Prioridad:

09.05.2006 US 746817 P

14.07.2006 US 830987 P

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

16.11.2015

73 Titular/es:

SPROUT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
4208 Six Forks Road, Suite 1010
Raleigh, NC 27609, US

72 Inventor/es:

POLLENTIER, STEPHANE y
PYKE, ROBERT

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 551 093 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).

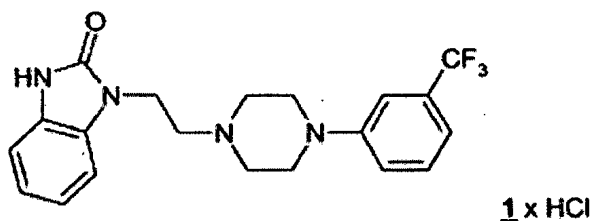
DESCRIPCIÓN

Uso de flibanserina para el tratamiento de trastornos del deseo sexual después de la menopausia

La invención se refiere al uso de flibanserina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del deseo sexual después de la menopausia.

5 Descripción de la invención

El compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona (flibanserina) se describe en la forma de su clorhidrato en la solicitud de Patente Europea EP-A-526434 y tiene la siguiente estructura química:



10 La flibanserina muestra afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂. Por lo tanto, es un agente terapéutico prometedor para el tratamiento de una variedad de enfermedades, por ejemplo la depresión, la esquizofrenia y la ansiedad.

El término genérico "trastornos sexuales" incluye trastornos del deseo sexual, trastornos de la excitación sexual, trastornos del orgasmo, trastornos de dolor sexual, disfunción sexual debida a una enfermedad médica, disfunción sexual inducida por sustancias y disfunción sexual no especificada (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, Revisión de Texto. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000).

La presente invención se refiere al uso de la flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, la forma farmacológicamente aceptable de sales de adición de ácido y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del deseo sexual hipoactivo adquirido en mujeres después de la menopausia, caracterizado porque se administran 100 mg de flibanserina una vez al día al anochecer solamente de forma consecutiva durante un periodo de tiempo.

Dentro de la presente invención, los términos "tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo después de la menopausia", etc. tienen el significado de "tratamiento de los trastornos del deseo sexual hipoactivo en mujeres después de la menopausia, etc.

25 Los efectos beneficiosos de la flibanserina se pueden observar con independencia de que el trastorno del deseo sexual exista de toda la vida o haya sido adquirido, es del "tipo generalizado" o "tipo de situación" e independiente del origen etiológico (orgánico, tanto físico como inducido por fármacos, psicógeno (debido a factores psicológicos), una combinación de ambos, orgánico, ambos físico e inducido por fármacos, y psicógeno (debido a factores psicológicos) o desconocido). El término "de por vida" se refiere a dichos trastornos del deseo sexual de la presente invención, que han estado presentes desde el inicio de la función sexual. El término "adquirido" se refiere a dichos trastornos del deseo sexual de la presente invención que se desarrollaron sólo después de un período de funcionamiento sexual normal. El "tipo generalizado" se refiere a dichos trastornos sexuales de la presente invención en los que el trastorno no se limita a ciertos tipos de estimulación, situaciones o parejas. El "tipo de situación" se refiere a dichos trastornos sexuales de la presente invención en los que el trastorno se limita a ciertos tipos de estimulación, situaciones o parejas. El subtipo debido a "factores psicológicos" se aplica cuando se juzga que los factores psicológicos tienen el papel principal en el inicio, la gravedad, la exacerbación o mantenimiento del trastorno sexual, y en general las condiciones médicas y las sustancias no juegan ningún papel en la etiología del trastorno sexual. Por último el subtipo debido a "factores combinados" se aplica cuando: 1) se considera que los factores psicológicos tienen un papel en el inicio, la gravedad, la exacerbación o mantenimiento del trastorno sexual, y 2) se juzga que una enfermedad médica o el consumo de sustancias también son contributivas, pero no son suficientes

para justificar el trastorno sexual (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, Revisión de Texto. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000).

5 Por lo tanto, por ejemplo, el término "trastorno del deseo sexual hipoactivo de por vida después de la menopausia" se refiere al trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres después de la menopausia que ha estado presente ya desde el inicio de la función sexual y el término "trastorno del deseo sexual hipoactivo adquirido después de la menopausia" se refiere al trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres después de la menopausia, que se desarrolló después de un período de funcionamiento sexual normal. A pesar de que pueda parecer una aparente contradicción en los términos "de toda la vida después de la menopausia" esto debe entenderse como un trastorno diagnosticado después de la menopausia con el que la historia revela que el trastorno de hecho estuvo presente desde el inicio de la función sexual.

10 Además la presente invención se refiere al subtipo generalizado o situacional de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente y/o a los que se deben a factores psicológicos o se deben a factores combinados.

15 La flibanserina puede usarse opcionalmente en forma de la base libre, en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas. Sales de adición de ácido adecuadas incluyen, por ejemplo, las de los ácidos seleccionados de entre el ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido cítrico. También se pueden usar mezclas de las sales de adición de ácido anteriormente mencionadas. De las sales de adición de ácido antes mencionadas las preferidas son el clorhidrato y el bromhidrato, particularmente el clorhidrato. Si la flibanserina se utiliza en la forma de la base libre, se utiliza preferiblemente en forma del polimorfo A de flibanserina como se describe en el documento de patente WO 20 03/014079.

25 La flibanserina, opcionalmente utilizada en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en la forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, se puede incorporar en una preparación farmacéutica convencional en forma sólida, líquida o en forma de aerosol. La composición puede, por ejemplo, ser presentada en una forma adecuada para administración oral, rectal, parenteral o para la inhalación nasal: las formas preferidas incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, comprimidos recubiertos, ampollas, supositorios y aerosoles nasales.

30 El ingrediente activo se puede incorporar en excipientes o vehículos convencionalmente usados en composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, talco, goma arábiga, lactosa, gelatina, estearato de magnesio, almidón de maíz, vehículos acuosos o no acuosos, polivinil pirrolidona, glicéridos semisintéticos de ácidos grasos, cloruro de benzalconio, fosfato de sodio, EDTA, polisorbato 80. Las composiciones se formulan ventajosamente en unidades de dosificación, cada unidad de dosificación está adaptada para suministrar una dosis única del ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se administran una vez al día de forma consecutiva durante un periodo de tiempo.

35 La dosis se administra al paciente una vez al anochecer solamente (50 o 100 mg de flibanserina) de forma consecutiva durante un periodo de tiempo. A fin de mejorar la tolerabilidad puede administrarse la mitad de la dosis diana durante un período de tiempo.

Como resultado, los efectos secundarios como la sedación son de menor importancia.

40 Los comprimidos adecuados pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retrasar la liberación, tales como carboximetil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

45 Los comprimidos recubiertos se pueden preparar en consecuencia por revestimiento de núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente utilizadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación retardada o prevenir incompatibilidades el núcleo también puede consistir en una serie de capas. Del mismo modo el recubrimiento del comprimido puede consistir en un número de capas para conseguir la liberación retardada, posiblemente utilizando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

5 Jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas según la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como la sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener coadyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de la manera habitual, por ejemplo con la adición de conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, y se transfieren a viales de inyección o ampollas.

10 Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden, por ejemplo ser preparadas mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y empaquetándolos en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados se pueden hacer por ejemplo mediante la mezcla con vehículos previstos para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

15 Los ejemplos que siguen ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplos y ejemplos comparativos de formulaciones farmacéuticas

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	flibanserina	100 mg
	lactosa	240 mg
	almidón de maíz	340 mg
	polivinilpirrolidona	45 mg
	estearato de magnesio	<u>15 mg</u>
		=====
		740 mg

20 La sustancia activa finamente molida, la lactosa y parte del almidón de maíz se mezclan juntos. La mezcla se tamiza, y después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se criban y se mezclan juntos. La mezcla se comprime para producir comprimidos de tamaño y forma adecuados.

B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	flibanserina	80 mg
	almidón de maíz	190 mg
	lactosa 55 mg	55 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetil almidón sódico	23 mg
	estearato de magnesio	<u>2 mg</u>

400 mg

La sustancia activa finamente molida, parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se trabaja con el almidón de maíz restante y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. Se añaden el carboximetil almidón sódico y el estearato de magnesio y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C)	<u>Comprimidos recubiertos</u>	<u>por comprimido recubierto</u>
	flibanserina	5 mg
	almidón de maíz	41,5 mg
	lactosa	30 mg
	polivinilpirrolidona	3 mg
	estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

- 5 El principio activo, almidón de maíz, lactosa y polivinilpirrolidona se mezclan a fondo y se humedece con agua. La masa húmeda se empuja a través de una criba con un tamaño de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45° C y los gránulos se pasan a través de la misma criba. Después de que el estearato de magnesio se ha mezclado con ellos, núcleos de comprimidos convexos con un diámetro de 6 mm se comprimen en una máquina de hacer comprimidos. Los núcleos de comprimidos así producidos se recubren de manera conocida con una cubierta que
- 10 consiste esencialmente en azúcar y talco. Los comprimidos recubiertos acabados se pulen con cera.

D)	<u>Cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>
	flibanserina	150 mg
	almidón de maíz	268,5 mg
	estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
		420 mg

La sustancia y el almidón de maíz se mezclan y se humedecen con agua. La masa húmeda se tamiza y se seca. Los gránulos secos se tamizan y se mezclan con estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

E)	<u>Solución de ampollas</u>	
	flibanserina	50 mg
	cloruro de sodio	50 mg
	agua para inyección	5 ml

- 15 La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para que sea isotónica. La solución obtenida se filtra libre de pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que luego se esterilizan y se sellan por fusión.

F) Supositorios

flibanserina	50 mg
grasa sólida	<u>1.650 mg</u>
	1.700 mg

La grasa dura se derrite. A 40° C la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente. Se enfría a 38° C y se vierte en moldes de supositorio ligeramente enfriados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de flibanserina, opcionalmente en la forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y/o opcionalmente en la forma de hidratos y/o solvatos de las mismas para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo adquirido en mujeres después de la menopausia, caracterizado porque se administran 100 mg de flibanserina una vez al día solo al anochecer de forma consecutiva durante un periodo de tiempo.
- 10 2. La flibanserina, opcionalmente en la forma de base libre, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y/o opcionalmente en la forma de hidratos y/o solvatos de las mismas para uso en el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo adquirido en mujeres después de la menopausia, caracterizado porque se administran 100 mg de flibanserina una vez al día solo al anochecer de forma consecutiva durante un periodo de tiempo.
3. El uso de flibanserina para uso en el tratamiento según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el trastorno del deseo sexual es del subtipo generalizado.
- 15 4. El uso de flibanserina para uso en el tratamiento según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el trastorno del deseo sexual es del subtipo situacional.
5. El uso de flibanserina para uso en el tratamiento según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el trastorno del deseo sexual es debido a factores psicológicos.
6. El uso de flibanserina para uso en el tratamiento según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el trastorno del deseo sexual es debido a factores combinados.
- 20 7. El uso de flibanserina para uso en el tratamiento según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la flibanserina se aplica en la forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionada de las sales formadas por los ácidos seleccionados del ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido cítrico y mezclas de los mismos.
- 25 8. El uso de flibanserina para uso en el tratamiento según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la flibanserina se aplica en forma de su base libre.
9. El uso de flibanserina para uso en el tratamiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la flibanserina se aplica en la forma del polimorfo A de la base libre, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 161° C como se mide usando calorimetría de barrido diferencial DSC.