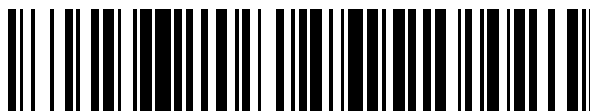


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 210**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2011 E 11751180 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2542241**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar o prevenir los síntomas de las variaciones hormonales**

30 Prioridad:

02.03.2010 US 309638 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2016

73 Titular/es:

FERVENT PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
740 Greenville Boulevard Suite 400-151
Greenville, North Carolina 27858, US

72 Inventor/es:

ROYSTER, JR., GEORGE, E.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 574 210 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

Métodos y composiciones para tratar o prevenir los síntomas de las variaciones hormonales

5 Campo de la invención

En la presente descripción se describen métodos, composiciones, y estuches para el tratamiento o la prevención de los síntomas de la variación hormonal asociados con la menopausia, la cirugía, los fármacos antiestrógenos y/o la terapia de privación de andrógenos, tales como sofocos, sudoraciones nocturnas, e insomnio.

10

Antecedentes de la invención

15

Los sofocos son los síntomas más comunes que experimentan las mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas y aparecen también en los hombres con cáncer de próstata que se someten a terapia de privación de andrógenos (ADT). Generalmente los sofocos son sistémicos y son, probablemente, el resultado de una alteración en el centro termorregulador del punto de ajuste, que se localiza en el hipotálamo anterior preóptico, con la participación de dopamina, serotonina, norepinefrina, y receptores alfa-adrenérgicos.

20

Los síntomas de los sofocos incluyen una sensación repentina de calor, acompañada usualmente de enrojecimiento de la piel, transpiración, palpitaciones, ansiedad, irritabilidad, e incluso pánico y sudoraciones nocturnas. Estos pueden caracterizarse por calor ligero hasta sudoración profusa. Los sofocos típicos se producen con la aparición repentina de una sensación de calor en el pecho, que después se extiende hacia arriba para involucrar el cuello y la cara. Otras personas sienten una aparición repentina de calor en toda la parte superior del cuerpo. Después de un sofoco puede producirse frío debido a una disminución posterior de la temperatura central. Los sofocos también

25

La gravedad de las sensaciones de sofoco varía enormemente de una a otra vez en la misma persona y de persona a persona. Los sofocos se han estudiado en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas pero no se han estudiado extensamente en los hombres. Los sofocos en una mujer pueden producirse varias veces en una semana hasta tan frecuentemente como una vez por hora. Cada episodio puede durar de algunos segundos a sesenta minutos, en dependencia de la mujer. Los sofocos son provocados por varios factores tales como el clima cálido, el estrés, la ingestión de alimentos, o el consumo de alcohol. La gravedad y duración de los sofocos puede dar como resultado la privación del sueño y la interferencia con el trabajo y el estilo de vida.

30

Las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas son propensas a tener sofocos. De hecho, casi 60-70 % de las mujeres posmenopáusicas tienen sofocos, y aproximadamente 10-20 % de todas las mujeres posmenopáusicas informarán síntomas intolerables. Algunas mujeres pueden padecer estos síntomas hasta 15 años. Por lo tanto, la identificación y el control adecuado de los síntomas menopáusicos y posmenopáusicos son cruciales para mantener la calidad de vida de una mujer.

35

Los sofocos también son un problema común y potencialmente crónico en los hombres. Por ejemplo, los hombres con cáncer de próstata que se someten a ADT pueden tener sofocos. Este es un problema importante para la calidad de vida de una proporción significativa de los hombres que reciben ADT. Un informe muestra que la historia natural de los sofocos en los hombres, que incluye la variación de la gravedad y la frecuencia, no se ha estudiado ampliamente. Se conoce que casi 70 % de los hombres que se someten a orquiectomía quirúrgica informan sofocos. Aproximadamente 70 a 80 % de los hombres con supresión de andrógenos a largo plazo tienen sofocos, y 30 a 40 % de estos pacientes informan que los síntomas son una fuente importante de malestar.

40

45

Aunque la fisiopatología de los sofocos no se conoce completamente, se ha postulado que los sofocos son el resultado de una disminución transitoria del punto de ajuste de regulación de la temperatura hipotalámica. Debido a la relación temporal entre los cambios en las concentraciones de las hormonas sexuales y la aparición de los sofocos, se cree que dichos síntomas son el resultado de la disminución de los niveles de estrógeno o el aumento de las concentraciones de gonadotropina. Por lo tanto, los sofocos se producen comúnmente en mujeres menopáusicas, pero también se producen en mujeres premenopáusicas que toman fármacos antiestrógenos, tales como tamoxifeno. La administración de inhibidores de aromataza, que son fármacos antiestrógenos administrados a mujeres menopáusicas con una historia de cáncer de mama, también puede dar como resultado sofocos como un efecto secundario. Los hombres con tratamiento de privación de andrógenos también pueden experimentar dichos síntomas.

50

Aunque la terapia de reemplazo de estrógenos puede minimizar o prevenir eficazmente los sofocos en mujeres, muchas mujeres están preocupadas por los riesgos potenciales de la terapia de reemplazo hormonal. Esto es especialmente cierto para las mujeres que padecen de cáncer de mama o que tienen una historia familiar de cáncer de mama, y/o una historia de trastornos de la coagulación.

55

Varios agentes no hormonales se han sometido a prueba para el tratamiento de los síntomas de sofocos. Uno de

estos agentes es la clonidina, un agonista de los receptores adrenérgicos cuadratura.sub.2 de acción central. En el cerebro estimula selectivamente a los receptores que controlan los niveles de catecolamina en la sangre. Estos receptores cierran un lazo de retroalimentación negativa que comienza con los nervios simpáticos descendentes del cerebro que controlan la producción de catecolaminas (por ejemplo, epinefrina, también conocida como adrenalina, y norepinefrina) en la médula adrenal. La clonidina engaña al cerebro haciéndole creer que los niveles de catecolaminas son mayores de lo que realmente son, lo que provoca que el cerebro reduzca sus señales a la médula adrenal, y conduce a la disminución de la producción de catecolaminas. El resultado es una disminución del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea. En ensayos clínicos aleatorizados, la clonidina demostró ser moderadamente más efectiva que el placebo, pero los efectos adversos son comunes, e incluyen sequedad de la boca, mareos, y visión borrosa.

Ensayos clínicos aleatorizados recientes han confirmado, además, que algunos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI), tales como venlafaxina y paroxetina, son más eficaces que el placebo para reducir al mínimo la incidencia y gravedad de los sofocos. Sin embargo, los efectos adversos con SSRI son moderados, e incluyen dolor de cabeza, agitación, temblor, sedación, y disfunción sexual.

Existe, además, una serie de tratamientos para los sofocos que parecen tener efectos similares en hombres y mujeres. La disminución de la frecuencia de los sofocos en mujeres tratadas con clonidina es aproximadamente 10-15 por ciento mayor que la observada con placebo. En un estudio doble a ciegas, cruzado de clonidina para reducir la frecuencia de sofocos autoinformados en hombres, se observó un efecto similar, pero la diferencia del efecto del placebo no fue estadísticamente significativa. Las investigaciones han encontrado resultados prácticamente idénticos para hombres y mujeres que reciben acetato de megestrol para los sofocos, con una reducción de aproximadamente 80 % en la frecuencia de los sofocos autoinformados en comparación con una reducción de 20 % con placebo. Sin embargo, también se asociaron niveles más altos de sangrado vaginal con el uso de acetato de megestrol en mujeres.

Muchas mujeres buscan métodos de medicina complementaria y alternativa (CAM) para aliviar sus síntomas menopáusicos. Los compuestos usados como medicina complementaria y alternativa incluyen Vitamina E de soja, trébol rojo (*Trifolium pratense*), dong quai, aceite de onagra, y cohosh negro (*Cimicifuga racemosa*).

En los últimos años, los informes anecdóticos sugieren que los antidepresivos de los grupos SSRI/SNRI podrían reducir los síntomas de sofocos. Estas observaciones condujeron a estudios pilotos iniciales y después a ensayos clínicos controlados aleatorizados con placebo. En estudios pilotos, el SNRI venlafaxina (Effexor) y el SSRI paroxetina (Paxil) se asociaron con reducciones de la puntuación de los sofocos en el orden de 55 %-75 %. Otras evaluaciones pilotos han sugerido que el citalopram (Celexa) y la mirtazapina (Remeron) también alivian los sofocos en un grado similar. El primer ensayo clínico aleatorizado informado de uno de estos nuevos antidepresivos comparó tres dosis de venlafaxina (37,5, 75, y 150 mg/día) con placebo. Si bien la venlafaxina a dosis baja fue sólo ligeramente más efectiva que el placebo (reducción de 37 % vs 27 % en las puntuaciones de los sofocos, respectivamente), tanto las dosis moderadas como las altas se asociaron con una reducción estadísticamente significativa de 61 % en las puntuaciones de los sofocos. La fluoxetina (Prozac) a 20 mg/día se asoció con una reducción de 50 % en las puntuaciones de los sofocos en comparación con una reducción de 36 % con placebo.

Más recientemente, las observaciones anecdóticas que sugieren eficacia condujeron a ensayos para evaluar el valor de otro compuesto, la gabapentina (Neurontin[™]). La gabapentina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que se ha prescrito con mayor frecuencia para el tratamiento de convulsiones y dolor neuropático. También es efectiva en otros síndromes, tales como trastorno de pánico, fobia social, dolor de cabeza migrañoso, y temblor esencial. En base a las observaciones anecdóticas, se pusieron en marcha ensayos pilotos y aleatorizados de gabapentina para el tratamiento de los sofocos. Los resultados de los ensayos pilotos sugieren que la gabapentina reduce la incidencia de sofocos en 42 %-70 %. Se demostró el beneficio independientemente del uso simultáneo de una dosis estable de un agente SSRI/SNRI.

Serada[™], otra formulación de gabapentina, también se sometió a prueba en ensayos clínicos para el tratamiento de los sofocos menopáusicos. Serada[™] dosificada una vez al día (1200 mg) o dos veces al día (600 mg en la mañana y 1200 mg en la noche para un total de 1800 mg) dio como resultado una reducción significativa de la frecuencia y gravedad de los sofocos medidas después de cuatro semanas. Sin embargo, este efecto no se encontró después de 12 semanas de uso.

Dado los riesgos de la terapia de reemplazo de estrógenos y los beneficios marginales de los tratamientos no hormonales actuales, existe una necesidad continua de métodos o composiciones alternativos tales como fármacos para tratar o prevenir los síntomas asociados con la menopausia, la cirugía, los fármacos antiestrógenos, y/o la terapia de privación de andrógenos, incluyendo los sofocos. En la presente descripción se describen métodos y composiciones alternativos que evitan los peligros de la terapia de reemplazo de estrógenos a la vez que proporcionan un tratamiento efectivo de los síntomas.

Sumario de la invención

En la presente descripción se describen métodos y composiciones para el tratamiento y la prevención de los síntomas de la variación hormonal. Específicamente, la presente descripción se relaciona con el tratamiento y la

5 prevención de los síntomas asociados con la menopausia, la cirugía, los fármacos antiestrógenos, y/o la terapia de privación de andrógenos, tales como sofocos, sudoraciones nocturnas, e insomnio, que frecuentemente experimentan tanto los varones como las hembras.

10 En un aspecto, la invención se relaciona con dextrometorfano o dextrorfano, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos, para el uso en un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas de la variación hormonal; dicho método comprende identificar un sujeto que tiene uno o más síntomas de variaciones hormonales seleccionados de entre sofocos y sudoraciones nocturnas y administrar una cantidad efectiva de dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal al sujeto.

15 En un segundo aspecto, la invención se relaciona con dextrometorfano o dextrorfano, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos, en combinación con otro compuesto conocido por reducir o prevenir los síntomas de la variación hormonal, para usar en un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas de la variación hormonal seleccionados de entre sofocos y sudoraciones nocturnas; dicho método comprende identificar un sujeto que tiene uno o más síntomas de variaciones hormonales y administrar una cantidad efectiva de dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal y dicho otro compuesto al sujeto.

20 En un tercer aspecto, la invención se dirige al uso de dextrometorfano o dextrorfano, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de los síntomas de la variación hormonal seleccionados de entre sofocos y sudoraciones nocturnas, en donde dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal está presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad efectiva en un portador farmacéuticamente aceptable.

25 En la presente descripción se describen, además, estuches para realizar un método descrito en la presente descripción. Típicamente, los estuches descritos en la presente descripción comprenden un antagonista de receptor para tratar o prevenir los síntomas de la variación hormonal e instrucciones para un método descrito en la presente descripción. Los estuches pueden comprender, además, algunos o todos los otros reactivos y suministros necesarios para realizar al menos un aspecto de un método descrito en la presente descripción.

30 Estas y otras ventajas y características que caracterizan la invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas a la presente descripción y forman una parte adicional de esta. Sin embargo, para una mejor comprensión de la invención, y de las ventajas y objetivos alcanzados mediante su uso, debe hacerse referencia a la materia descriptiva acompañante, en la que se describen realizaciones ilustrativas de la invención.

Descripción detallada de la invención

40 En la presente descripción se describen métodos, composiciones, y estuches para tratar o prevenir los síntomas asociados con las variaciones hormonales, particularmente los asociados con los cambios hormonales que acompañan a la menopausia, la cirugía, los fármacos antiestrógenos y/o la terapia de privación de andrógenos. La presente descripción se relaciona con subtipos específicos de receptores de dopamina, de serotonina, y

45 adrenérgicos como objetivos eficaces para el tratamiento de los sofocos y otros síntomas asociados con las variaciones hormonales. Específicamente, el inventor ha descubierto sorprendentemente que los antagonistas de receptores del tipo que se unen al menos a uno de un receptor de serotonina de tipo 2A (5-HT_{sub.2A}) y/o un receptor de dopamina de tipo 2(D_{sub.2}), usados comúnmente como fármacos antitusígenos (supresores de la tos), pueden usarse para tratar o prevenir los síntomas asociados con las variaciones hormonales.

50 En consecuencia, en un aspecto de la presente descripción se describen métodos para tratar o prevenir los síntomas de la variación hormonal, asociados particularmente con la perimenopausia, la menopausia, la cirugía, los fármacos antiestrógenos, y/o la terapia de privación de andrógenos. Los métodos incluyen identificar un sujeto que tiene uno o más síntomas de variaciones hormonales, y administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción.

55 Se ha descubierto que los subtipos específicos de receptores de dopamina, de serotonina y adrenérgicos son objetivos eficaces para el tratamiento de los sofocos y otros síntomas asociados con las variaciones hormonales. Se ha descubierto que los receptores de tipo serotonina que son objetivos eficaces incluyen 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, y 5-HT₇. Se ha descubierto que los receptores de tipo dopamina que son objetivos eficaces incluyen D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅. Aunque se han discutido los receptores específicos anteriores, la presente descripción también es aplicable a otros receptores de tipo serotonina y dopamina que interactúan con los antagonistas de receptores descritos en la presente descripción.

60 Los antagonistas de receptores que interactúan con los receptores discutidos anteriormente y que se ha descubierto que son eficaces para reducir o eliminar los síntomas asociados con las variaciones hormonales incluyen los

antagonistas de 5-HT.sub.2A y/o los antagonistas de dopamina D.sub.2. Dichos antagonistas de 5-HT.sub.2A incluyen amantadina, ibogaína, ketamina, memantina, riluzol, aptiganel, dizociplina, HU-211, remacemida, cetobemidona, metadona, tramadol, aripiprazol, asenapina, clozapina, ciproheptadina, eplivanserina, etoperidona, iloperidona, ketanserina, metisergida, mianserina, mirtazapina, nefazodona, olanzapina, pimavanserina, pizotifeno, quetiapina, risperidona, ritanserina, trazodona y ziprasidona. Los antagonistas de dopamina D.sub.2 incluyen melperona, risperidona, ziprasidona y racloprida. Otros antagonistas de receptores que tienen las características funcionales de interactuar con receptores de tipo serotonina y/o dopamina también se contemplan como parte de la presente descripción.

En la presente invención, el compuesto usado es dextrometorfano o dextrorfano, o una sal farmacéutica de cualquiera de estos, preferentemente, dextrometorfano HBr. El dextrometorfano es el enantiómero dextrógiro del éter metílico de levorfanol, un analgésico opioide. El dextrometorfano se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, donde entra al torrente sanguíneo y atraviesa la barrera hematoencefálica. Se conoce que el dextrometorfano es un bloqueador del transporte de serotonina y un bloqueador del transporte de norepinefrina. Después de la absorción en el tracto gastrointestinal, CYP2D6, una enzima del citocromo P450, convierte el dextrometorfano en el metabolito activo dextrorfano en el hígado. El dextrorfano es un metabolito activo del dextrometorfano y se considera que la actividad terapéutica del dextrometorfano es provocada tanto por el fármaco como por este metabolito.

El dextrometorfano HBr es una forma específica de dextrometorfano. HBr, es decir bromohidrato, se refiere a ácido bromhídrico que se usa principalmente para la producción de bromuros inorgánicos, especialmente los bromuros de zinc, calcio, y sodio. Si bien se hace referencia al dextrometorfano HBr como una forma específica de dextrometorfano usada en la invención, resultará evidente para los expertos que pueden usarse otras formas.

Los métodos descritos en la presente descripción pueden usarse en sujetos varones o hembras. Se prevé que los métodos se usarán para sujetos que son propensos a tener, que tienen actualmente, o que se espera que tengan síntomas de variación hormonal. Estos incluyen los sujetos que están en perimenopausia, menopausia, que esperan por, o que han pasado por cirugía, terapia de privación de andrógenos o quimioterapia, los sujetos a los que se administra goserelina (tal como Zoladex™) o leuprolida (tal como Lupron™) para inducir la menopausia, los sujetos que consumen fármacos antiestrógenos (tales como tamoxifeno o inhibidores de aromatasas), y/o cualquier otra afección que dé como resultado cambios en los niveles hormonales.

Los síntomas de la variación hormonal incluyen una sensación repentina de calor, acompañada usualmente de enrojecimiento de la piel, sudoración, palpitaciones, ansiedad, irritabilidad, e incluso pánico y sudoraciones nocturnas. Después de un sofoco, puede producirse frío debido a una disminución posterior de la temperatura central. Los sofocos también pueden ir acompañados de mareos, náuseas, dolores de cabeza, palpitaciones, y sudoración profusa. Aunque cualquiera de estos síntomas puede aliviarse o prevenirse con los métodos descritos en la presente descripción, se espera que los métodos reduzcan o prevengan los sofocos, lo que dará como resultado una reducción, eliminación, o prevención de los síntomas provocados por los sofocos.

Entre los aspectos descritos en la presente descripción, un método para tratar o prevenir los síntomas de las variaciones hormonales puede comprender el uso de una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción. Una cantidad efectiva dependerá del modo de administración, la frecuencia de administración, y el tipo de composición farmacéutica usada para suministrar el compuesto a un paciente, así como del peso, el género, la edad, y las condiciones físicas del paciente.

Generalmente, las cantidades eficaces de dichos compuestos serán aproximadamente 0,002 mg a aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente aproximadamente 0,005 mg a 1,0 mg/kg de peso corporal por día y con mayor preferencia aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, las dosis diarias pueden encontrarse en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg por día para un paciente adulto que pesa aproximadamente 50 Kg (110 lb), o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 100 mg por día para un paciente adulto que pesa aproximadamente 100 Kg (220 lb). En una realización preferida, se administra aproximadamente 30 a aproximadamente 45 mg por día de dextrometorfano, dextrometorfano HBr o dextrorfano a un sujeto. Se espera que se administre no más de 120 mg de una dosis diaria. Típicamente, la dosis diaria máxima necesaria en la mayoría de los casos será 100 mg para los métodos descritos en la presente descripción. Si bien las necesidades individuales varían, la determinación del intervalo óptimo de las cantidades eficaces de cada compuesto se encuentra dentro de las habilidades de un experto en la técnica. Mediante el tratamiento de los síntomas de las variaciones hormonales, que incluyen sofocos, el número (incidencia o frecuencia), la duración, y/o la gravedad de los eventos sintomáticos puede reducirse.

La administración de una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción a un paciente puede ser por medio de cualquier vía adecuada usada para administrar productos farmacéuticos similares a un paciente, que incluyen la administración por vía oral (tal como una solución, gel, tableta, cápsula, y polvo), inyección, supositorio, infusible, pastilla, crema, pomada, inhalante, parche transdérmico, y similares. El compuesto puede administrarse con cualquier sustancia que sea biológicamente tolerable (es decir, no tóxica o presente en una cantidad que no es tóxica). Los ejemplos de dichas sustancias son muy conocidos para los expertos en la técnica e

incluyen, sin limitación, azúcares, sales, lípidos, fármacos, excipientes, portadores, saborizantes, rellenos, aglutinantes, gomas, colorantes, agua, amortiguadores, detergentes, compuestos biológicamente activos, y similares.

La administración de una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción a un sujeto puede ser en una dosis o el método puede comprender dos o más administraciones de menos de la cantidad efectiva, donde la cantidad administrada en última instancia es una cantidad efectiva. Por ejemplo, si se administra 30 mg por día, puede proporcionarse una dosis de 30 mg, puede proporcionarse dos dosis de 15 mg, puede proporcionarse tres dosis de 10 mg en un día, etc. Asimismo, puede ser conveniente múltiples administraciones de una dosis efectiva donde la segunda o la administración posterior se realizan en un momento bien separado de la primera administración. Además, puede desearse administrar la dosis efectiva con el uso de un método de liberación lenta (también denominado, de liberación sostenida, o prolongada) en lugar de una liberación inmediata. En este caso, se administra la cantidad efectiva total pero el compuesto se libera sistémicamente en el sujeto durante horas en lugar de minutos.

La cantidad efectiva a administrar de un compuesto descrito en la presente descripción a un sujeto puede ser menor si se administra simultáneamente al sujeto uno o más de otros compuestos que reducen los síntomas de la variación hormonal. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, compuestos usados como medicina complementaria y alternativa tales como vitamina E de soja, trébol rojo (*Trifolium pratense*), dong quai, aceite de onagra, y cohosh negro (*Cimicifuga racemosa*). Estos compuestos pueden incluir, además, medicamentos considerados convencionales que incluyen, pero sin limitarse a, estrógenos conjugados (es decir, un tipo de terapia de reemplazo hormonal, es decir, "HRT", tal como Cenestin™, Enjuvia™, y Premarin™), bupropion (tal como Wellbutrin™, Zyban™, Aplenzin™, y Budeprion™), venlafaxina (tal como Effexor™), fluoxetina (tal como Prozac™, Rapiflux™, y Sarafen™), duloxetina (tal como Cymbalta™), sertralina (tal como Zoloft™), clonidina (tal como Catapres-TTS-1™, Catapres-TTS-2™, y Catapres-TTS-3™), clorhidrato de clonidina, metildopa (tal como Aldomet™), y gabapentina (tal como Neurontin™ y Serada™). Si un compuesto descrito en la presente descripción se administra a un sujeto junto con uno o más de otros compuestos conocidos por reducir los síntomas de la variación hormonal, entonces la cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente descripción puede ser menor que si el compuesto descrito en la presente descripción se administra solo. Por lo tanto, la cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente descripción puede ser, por ejemplo, la mitad, un tercio, un cuarto, un sexto, o un octavo de la cantidad efectiva del compuesto cuando se administra por sí solo.

Los receptores de serotonina (5-HT) comprenden aproximadamente 15 receptores diferentes. Los receptores de serotonina de tipo 2 (5-HT.sub.2) son receptores acoplados a G.sub.q/G.sub.1 que median los efectos celulares mediante el aumento de los niveles celulares de trifosfato de inositol (IP.sub.3) y diacilglicerol (DAG). De acuerdo con algunos aspectos de la presente descripción, el receptor de serotonina de tipo 2A es el objetivo para el tratamiento o la prevención de los síntomas asociados con variación hormonal. La reducción de los niveles de 5-HT aumenta la sensibilidad del receptor de 5-HT.sub.2A en el hipotálamo, que está involucrado en la termorregulación. Por lo tanto, los moduladores de los receptores de 5-HT.sub.2A pueden ser útiles en el control de los síntomas asociados con las variaciones hormonales.

De acuerdo con la presente descripción, el dextrometorfano, *por ejemplo*, el dextrometorfano HBr, puede usarse para tratar los síntomas de las variaciones hormonales. El dextrometorfano, *por ejemplo*, el dextrometorfano HBr, es un fármaco antitusígeno (supresor de la tos) que funciona mediante la interferencia con la comunicación entre los nervios en el cerebro. Eleva el umbral de la tos, sin inhibir la actividad ciliar. Sin embargo, como se describe en la presente descripción, se ha descubierto inesperadamente que el dextrometorfano, *por ejemplo*, el dextrometorfano HBr, es efectivo para reducir o eliminar los síntomas asociados con las variaciones hormonales.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el dextrorfano puede usarse como un tratamiento para los síntomas de las variaciones hormonales. El dextrorfano es el metabolito activo principal del dextrometorfano, *por ejemplo*, dextrometorfano HBr. Al igual que el dextrometorfano, *por ejemplo*, el dextrometorfano HBr, el dextrorfano puede tratar o prevenir eficazmente los síntomas asociados con las variaciones hormonales.

Además, en la presente descripción se describe el uso de antagonistas de receptores que pueden unirse a los receptores de 5-HT.sub.2A y/o de dopamina D.sub.2 para controlar los síntomas asociados con las variaciones hormonales. Estos antagonistas pueden incluir, por ejemplo, amantadina, ibogaína, ketamina, memantina, riluzol, aptiganel, dizociplina, HU-211, remacemida, cetobemidona, metadon y tramadol.

En la presente descripción se describen, además, composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir los síntomas de la variación hormonal. La composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción. En la presente descripción se describe, además, una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un antagonista de receptor para tratar o prevenir los síntomas de la variación hormonal, en donde el antagonista de receptor se une al menos a un receptor seleccionado de entre un receptor de serotonina de tipo 2A (5-HT.sub.2A) y un receptor de dopamina de tipo 2 (D.sub.2).

La composición farmacéutica puede ser una forma farmacéuticamente aceptable tal como una forma de dosificación

oral, inyección, inhalación, y/o parche transdérmico. Las formas de dosificación oral pueden ser, por ejemplo, una forma de dosificación de liberación controlada, una forma de dosificación rápidamente dispersada con una red porosa de una composición de matriz, o una forma de dosificación sólida que se desintegra rápidamente. Por ejemplo, una forma de dosificación oral puede estar compuesta de una composición de micropartículas y un portador polimérico de micropartículas biodegradable y con biocompatibilidad aceptable. Una forma de dosificación oral puede incluir al menos una micropartícula de liberación sostenida producida mediante la disolución en un disolvente con un polímero biodegradable y biocompatible para formar una fase orgánica, y la extracción del disolvente para formar micropartículas. Otra forma de dosificación oral puede ser una composición farmacéutica microencapsulada que tiene un perfil de liberación seleccionado preparado mediante un método para preparar micropartículas.

El método para preparar micropartículas puede involucrar: (a) preparar una emulsión que tiene una primera fase y una segunda fase, en donde la primera fase incluye el agente activo, un polímero, y un disolvente para el polímero; (b) enfriar la emulsión en un líquido de enfriamiento para formar micropartículas que contienen el agente activo; (c) seleccionar un grado de secado intermedio de las micropartículas a realizar de manera que se logre el perfil de liberación seleccionado; (d) lavar las micropartículas; y (e) realizar el secado final de las micropartículas.

La forma de dosificación oral puede ser una composición de micropartículas de liberación sostenida multifásica, preparada mediante un proceso que involucra: disolver en un disolvente los agentes activos y un polímero biodegradable y biocompatible para formar una fase orgánica; extraer el disolvente para formar micropartículas; y combinar las micropartículas que tienen una pluralidad de tamaños para formar de esta manera una composición que suministra el agente activo de una manera multifásica.

Una composición farmacéutica incluye opcionalmente los agentes activos y al menos una sustancia seleccionada de entre portadores farmacéuticamente aceptables, nutrientes, vitaminas, otros ingredientes activos, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, surfactantes, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la viscosidad, y minerales. Como se usa en la presente descripción, "farmacéuticamente aceptable" pretende incluir los ingredientes que son biológicamente tolerables. Como se usa en la presente descripción, "biológicamente tolerable" se refiere a sustancias que no son tóxicas para los seres humanos. El uso de dichos ingredientes es muy conocido en la técnica y, por lo tanto, no es necesario discutir en la presente descripción los ejemplos y métodos adicionales para incorporar cada una de las composiciones a niveles eficaces. Como se usa en la presente descripción, "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a disolventes, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, excipientes, agentes de retardo de la absorción, y similares.

Además, en la presente descripción se describen estuches para llevar a cabo un método de la invención. Típicamente, los estuches descritos en la presente descripción comprenden un compuesto usado en la presente descripción y las instrucciones de cómo realizar al menos un método descrito en la presente descripción. El compuesto se suministra generalmente en los estuches en una cantidad suficiente para tratar al menos un paciente al menos una vez para reducir, eliminar, o prevenir los síntomas de variaciones hormonales. Alternativamente, el estuche puede comprender una dosis del compuesto en donde la dosis no es suficiente para ser efectiva para la reducción, eliminación, o prevención de los síntomas de las variaciones hormonales por sí misma, pero cuando se administra con otra dosis en un momento posterior, se vuelve efectiva. El compuesto suministrado en los estuches puede suministrarse como una solución, gel, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, infusible, pastilla, crema, pomada, inhalante, parche transdérmico, y similares. Los estuches pueden comprender, además, algunos o todos los otros reactivos y suministros necesarios para realizar al menos una realización de un método descrito en la presente descripción.

En su forma más simple, un estuche descrito en la presente descripción comprende un recipiente que contiene al menos un tipo de compuesto o al menos una composición descrita en la presente descripción. Por lo tanto, en aspectos, el estuche descrito en la presente descripción comprende un recipiente que contiene al menos un tipo de compuesto o una composición que comprende un compuesto. En otros aspectos, el estuche comprende múltiples recipientes, cada uno de los cuales puede contener al menos un compuesto, composiciones que comprenden el compuesto, u otras sustancias que son útiles para realizar uno o más aspectos descritos en la presente descripción.

El recipiente puede ser de cualquier material adecuado para contener una composición de la invención u otra sustancia útil para realizar un método descrito en la presente descripción. Por lo tanto, el recipiente puede ser un frasco o una ampolla. Este puede fabricarse de cualquier material adecuado, tal como vidrio, plástico, metal, o papel o un producto de papel. En aspectos, es una ampolla o un frasco de vidrio o de plástico que puede sellarse, tal como con un tapón, un tapón y sello engarzado, o una tapa de plástico o metal. En aspectos, el recipiente comprende una cantidad efectiva del compuesto para reducir, eliminar, o prevenir los síntomas de la variación hormonal. Un experto en la técnica puede seleccionar la cantidad de compuesto contenida en el recipiente sin experimentación excesiva en base a numerosos parámetros que son relevantes de acuerdo con la presente descripción.

En aspectos, el recipiente se proporciona como un componente de una unidad más grande que comprende típicamente materiales de envasado (referidos más adelante como un estuche con fines de simplicidad). El estuche descrito en la presente descripción puede incluir un envase adecuado e instrucciones y/u otra información relacionada con el uso de las composiciones. Típicamente, el estuche se fabrica de un material resistente, tal como

cartón y plástico, y puede contener las instrucciones u otra información impresa directamente sobre este. El estuche puede comprender múltiples recipientes que contienen la composición descrita en la presente descripción. En dichos estuches, cada recipiente puede ser del mismo tamaño, y contener la misma cantidad de composición, que cada uno de los otros recipientes, o recipientes diferentes pueden tener tamaños diferentes y/o contener cantidades diferentes de composiciones o composiciones que tienen constituyentes diferentes. Un experto en la técnica apreciará inmediatamente que esta descripción prevé numerosas configuraciones de diferentes tamaños y contenidos de recipientes y, por lo tanto, no es necesario mencionar específicamente todas las permutaciones en la presente descripción.

En general, el estuche comprende recipientes para contener los componentes del estuche, y se considera un solo envase que comprende una combinación de recipientes. Por lo tanto, se dice que los componentes están en una combinación de envases dentro del estuche. Además de un recipiente que contiene una composición descrita en la presente descripción, el estuche puede comprender recipientes adicionales que contienen composiciones adicionales descritas en la presente descripción. Cada recipiente puede contener suficiente compuesto para una sola dosis de un aspecto del método descrito en la presente descripción, o puede contener suficiente para dos o más dosis. Los diversos recipientes pueden contener cantidades diferentes de la composición descrita en la presente descripción. Por lo tanto, en aspectos, el estuche comprende una cantidad suficiente de compuesto para realizar un aspecto del método descrito en la presente descripción. El estuche puede comprender, además, algunos o todos los suministros y materiales necesarios para preparar y realizar un método descrito en la presente descripción, tales como, pero sin limitarse a, jeringas, agua estéril o una solución acuosa estéril. En algunas realizaciones, los estuches comprenden uno o más líquidos para hidratar las composiciones de los estuches.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar que las realizaciones de la presente invención pueden reducir los síntomas de las variaciones hormonales, que incluyen sofocos, sudoraciones nocturnas, y fluctuaciones de la presión arterial. Las realizaciones de la invención son eficaces para pacientes bajo varias condiciones. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que estos ejemplos son para fines de ilustración.

Ejemplo 1: El dextrometorfano, por ejemplo, el dextrometorfano HBr resolvió los sofocos en un caso que involucra una histerectomía parcial, terapia de reemplazo hormonal y cirugía/tratamiento del cáncer de mama

Como se señaló anteriormente, las realizaciones de la invención involucran administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr o dextroorfano) para aliviar los síntomas asociados con las variaciones hormonales. Este ejemplo involucra el uso de dextrometorfano HBr el cual se ha usado en un paciente con una historia de cáncer de mama para aliviar exitosamente la incidencia de los sofocos u otros síntomas de las variaciones hormonales. A continuación se describe un ejemplo pasado específico real del uso de los métodos y composiciones de la invención con una paciente, que ilustra la eficacia del dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr para el alivio de los síntomas asociados con las variaciones hormonales. El siguiente ejemplo de una paciente ilustra la eficacia del dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr para el alivio de los síntomas asociados con las variaciones hormonales. Un experto en la técnica apreciará que este ejemplo específico no pretende limitar el alcance de la presente descripción. Por ejemplo, los aspectos descritos en la presente descripción pueden usar otros regímenes, que incluyen antagonistas de receptores de 5-HT.sub.2A y/o de dopamina D.sub.2.

En septiembre de 1993, una mujer de 31 años de edad que había experimentado graves ciclos menstruales necesitó una histerectomía parcial. A los pocos meses de la cirugía, comenzó a experimentar sofocos, sudoraciones nocturnas e insomnio. Estas incidencias tuvieron lugar varias veces al día/noche con una duración de algunos minutos. Aproximadamente un año después de la cirugía, se le administró Cenestin™ (un tipo de terapia de reemplazo hormonal, *es decir*, "HRT"). Después de comenzar con el Cenestin™, la paciente informó que la frecuencia e intensidad de sus sofocos se redujeron. En 2006, el Cenestin™ se suspendió debido a un aumento de los sofocos, las sudoraciones nocturnas y la irritabilidad.

En ese momento, la paciente comenzó a consumir dosis de Wellbutrin™ y a recibir otra terapia de reemplazo hormonal de estrógeno y testosterona para tratar los sofocos, las sudoraciones nocturnas y los otros síntomas menopáusicos. Después de comenzar esta nueva terapia, la paciente informó que la frecuencia e intensidad de sus sofocos, sudoraciones nocturnas y otros síntomas menopáusicos se redujeron notablemente.

En noviembre de 2008, a la edad de 46 años, la paciente fue diagnosticada con cáncer de mama en la etapa 2 y la HRT se suspendió inmediatamente. Posteriormente, la paciente se sometió a una lumpectomía y a la extirpación de catorce ganglios linfáticos (uno dio positivo). En este momento, los síntomas menopáusicos regresaron.

En diciembre de 2008, la paciente atravesó un tratamiento intenso de quimioterapia que duró hasta abril de 2009. En este momento, continuó con un tratamiento de quimioterapia menos intenso hasta noviembre de 2009. La paciente recibió, además, terapia de radiación desde abril de 2009 hasta junio de 2009. Al final de la terapia de radiación, la

paciente comenzó un régimen de Tamoxifen™. Desde el comienzo del tratamiento con Tamoxifen™, los sofocos, las sudoraciones nocturnas y otros síntomas menopáusicos aumentaron en intensidad.

En febrero de 2009, la paciente se trató con Vitamina E y Clonidina™, un medicamento para la presión arterial que se ha usado también para reducir los síntomas menopáusicos. La Clonidina™ es un agonista α_2 adrenérgico de acción directa que se usa para tratar varias afecciones médicas. La Clonidina™ no tuvo impacto sobre la reducción de los síntomas menopáusicos. Tanto la Clonidina™ como el Wellbutrin™ se suspendieron en junio de 2009.

En junio de 2009, la paciente se trató con Neurontin™ (nombre genérico gabapentina), un medicamento para convulsiones o dolor de nervios que se ha usado, además, para reducir los síntomas menopáusicos. Originalmente se desarrolló para el tratamiento de la epilepsia y, actualmente, la gabapentina se usa ampliamente para aliviar el dolor, especialmente el dolor neuropático. El Neurontin™ no tuvo impacto sobre la reducción de los síntomas menopáusicos y se suspendió en agosto de 2009. En este momento, la paciente se trató con Effexor™ (nombre genérico venlafaxina), un medicamento que se usa principalmente para el tratamiento de la depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, y sofocos menopáusicos en adultos. El Effexor™ no tuvo impacto sobre la reducción de los síntomas menopáusicos y se suspendió en octubre de 2009.

En ese momento, la paciente comenzó nuevamente con Wellbutrin™ para tratar los sofocos, las sudoraciones nocturnas y otros síntomas menopáusicos. El Wellbutrin™ no tuvo impacto sobre la reducción de los sofocos, las sudoraciones nocturnas y otros síntomas menopáusicos. Además, en este momento, comenzó con cohosh negro (un remedio herbal) para tratar las indicaciones, el cual no tuvo impacto sobre la reducción de las indicaciones.

Después comenzó con dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr en enero de 2010 a una dosis de 30 mg por día (15 mg cada 12 horas), y la paciente informó que la incidencia de los sofocos, las sudoraciones nocturnas y otros síntomas menopáusicos se redujo significativamente dos días después de comenzar con el dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr. Después de tres días, los sofocos, las sudoraciones nocturnas y otros síntomas menopáusicos se redujeron drásticamente y desaparecieron totalmente al tercer día. La dosificación continuó y se mantuvo igual durante otros 5 días.

Después, con autorización de la paciente, el dextrometorfano, por ejemplo, el dextrometorfano HBr se suspendió y los síntomas menopáusicos reaparecieron en 24 horas. Los síntomas se eliminaron nuevamente en 24 horas después de volver a comenzar el tratamiento con el dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr. Mientras continuaba el tratamiento con dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr y con la autorización de la paciente, el Wellbutrin™ se suspendió y los sofocos, las sudoraciones nocturnas y los síntomas menopáusicos no reaparecieron.

Ejemplo 2: El dextrometorfano, por ejemplo, el dextrometorfano HBr resolvió los sofocos en mujeres menopáusicas sin historia de cáncer de mama

La siguiente Tabla resume los datos de sujetos de prueba hembras que no habían tenido una historia de cáncer de mama pero que experimentaban síntomas de la variación hormonal probablemente debido a su entrada en la menopausia natural. La dosis administrada en estos casos de prueba fue 15 mg en la mañana y 15 mg en la noche de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr. La disminución de los síntomas de la variación hormonal se observó mediante la evaluación de la gravedad y frecuencia de los sofocos.

Tabla 1. Respuesta del dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr en mujeres menopáusicas sin historia de cáncer de mama

Sujeto de prueba	Edad	Núm. de años con sofocos	Frecuencia de los sofocos	Otros problemas de salud	Otros tratamientos usados anteriormente sin respuesta	Respuesta a Dex.HBr
1	48	6	4 veces/día	Presión arterial alta	Parche hormonal, Cohosh negro	No más sofocos
			3 veces/noche			
2	61	5-7	3-4 veces/día, aproximadamente 2 veces/noche	Histerectomía parcial 25 años atrás	Parche hormonal, Flasease, Amberen, Cohosh negro	No más sofocos
3	51	Varios		Ninguno		Respuesta moderada (una cierta reducción de los sofocos)
4	50	Varios		Ninguno		No más sofocos
5	54	3-4		No hay grandes problemas de salud		No más sofocos

Como puede observarse en la Tabla 1, la administración de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr a cinco mujeres sin ninguna historia de cáncer de mama, pero con síntomas de la variación hormonal, alivió los síntomas como se observa por una reducción de los sofocos. De hecho, cuatro de las cinco mujeres ya no tenían sofocos con el fármaco.

Ejemplo 3: Protocolo estándar para resolver los síntomas de la variación hormonal

El siguiente ejemplo proporciona un protocolo para la administración de un compuesto para reducir, eliminar, o prevenir los síntomas de la variación hormonal. Aunque el dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr se usa específicamente en este protocolo, los antagonistas de receptores, en donde el antagonista de receptor se une a al menos uno seleccionado de entre un receptor de serotonina de tipo 2A (5-HT.sub.2A) y un receptor de dopamina de tipo 2 (D.sub.2), pueden usarse en los métodos y composiciones descritos en la presente descripción.

Protocolo:

Identificar un sujeto que tiene uno o más síntomas de la variación hormonal;

Administrar al sujeto una dosis inicial de 15 mg de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr en la mañana y en la noche para una dosis total de 30 mg de dextrometorfano, por ejemplo, el dextrometorfano HBr;

Monitorear los síntomas de la variación hormonal, tales como los sofocos.

Si los síntomas se mantienen o se reducen, puede administrarse una dosis adicional de 15 mg de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr en la tarde para tratar de eliminar los síntomas. Alternativamente, la cantidad de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr puede aumentarse en la mañana y en la noche. Como es práctica habitual en el campo de la medicina, puede ser necesario ajustar la dosis de compuestos administrada a cada sujeto en dependencia de la edad del sujeto, el peso, el género, el metabolismo, etc.

Si los síntomas se eliminan con el uso del protocolo descrito anteriormente, la dosis de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr puede mantenerse o la dosis puede reducirse para encontrar la dosis mínima que aún elimina los síntomas del sujeto.

Ejemplo 4: Protocolo estándar que incluye la administración junto con gabapentina para resolver los síntomas de la variación hormonal

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse también un sujeto junto con otros compuestos conocidos por reducir, eliminar, o prevenir las variaciones hormonales. El siguiente ejemplo proporciona un protocolo para la administración de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr, junto con gabapentina, un compuesto que ha demostrado reducir los sofocos en ensayos clínicos. Como se discutió en el Ejemplo anterior, aunque el dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr se usa específicamente en este protocolo, los antagonistas de receptores, en donde el antagonista de receptor se une al menos a uno seleccionado de entre un receptor de serotonina de tipo 2A (5-HT.sub.2A) y un receptor de dopamina de tipo 2 (D.sub.2), pueden usarse en los métodos y composiciones descritos en la presente descripción.

- 5
 - 10
 - 15
 - 20
 - 25
 - 30
- Protocolo:
- Identificar un sujeto que tiene uno o más síntomas de las variaciones hormonales;
- Administrar al sujeto una dosis inicial de 15 mg de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr y 300 mg de gabapentina en la mañana y en la noche para una dosis total de 30 mg de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr y 600 mg de gabapentina por día;
- Monitorear los síntomas de la variación hormonal, tales como los sofocos.
- Si los síntomas se mantienen o se reducen, puede administrarse una dosis adicional de 15 mg de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr y 300 mg de gabapentina en la tarde para tratar de eliminar los síntomas. Alternativamente, las cantidades de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr y/o gabapentina pueden aumentarse en la mañana y en la noche.
- Si los síntomas se eliminan con el uso del protocolo descrito anteriormente, la dosis de dextrometorfano, por ejemplo, dextrometorfano HBr y gabapentina puede mantenerse o reducirse. Por ejemplo, el sujeto puede tratar de tomar una sola dosis al día. Como otro ejemplo, el sujeto puede optar por reducir la cantidad de cada compuesto administrada en la mañana y en la noche. Como ejemplos, la cantidad de gabapentina puede reducirse a un nivel más bajo, tal como 400 mg por día, 300 mg por día, 200 mg por día, 100 mg por día, 50 mg por día o incluso tan bajo como 1 mg por día.

REIVINDICACIONES

1. Dextrometorfano o dextrorfano, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos, para el uso en un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas de la variación hormonal; dicho método comprende identificar un sujeto que tiene uno o más síntomas de variaciones hormonales seleccionados de entre sofocos y sudoraciones nocturnas y administrar una cantidad efectiva de dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal al sujeto.
2. Dextrometorfano o dextrorfano o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal farmacéuticamente aceptable se administra (i) en una forma de dosificación de liberación controlada o una de liberación sostenida; o (ii) a través de un parche transdérmico.
3. Dextrometorfano o dextrorfano, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos, en combinación con otro compuesto conocido por reducir o prevenir los síntomas de la variación hormonal, para el uso en un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas de la variación hormonal seleccionados de entre sofocos y sudoraciones nocturnas; dicho método comprende identificar un sujeto que tiene uno o más síntomas de variaciones hormonales y administrar una cantidad efectiva de dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal y dicho otro compuesto al sujeto.
4. Dextrometorfano o dextrorfano o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el otro compuesto conocido por reducir o prevenir los síntomas de la variación hormonal se selecciona de entre el grupo que consiste en un estrógeno conjugado, bupropion, venlafaxina, fluoxetina, duloxetina, sertralina, clonidina, clorhidrato de clonidina, metildopa, y gabapentina.
5. Dextrometorfano o dextrorfano o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho otro compuesto es gabapentina.
6. Dextrometorfano o dextrorfano o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cantidad de dextrometorfano o dextrorfano administrada es desde 0,1 a 120 mg por día y la cantidad de gabapentina administrada es de 1 mg a 900 mg por día.
7. Dextrometorfano o dextrorfano o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal farmacéuticamente aceptable y dicho otro compuesto conocido para reducir o prevenir los síntomas de la variación hormonal se administran:(i) en una forma de dosificación de liberación controlada o de liberación sostenida; o (ii) a través de un parche transdérmico.
8. Dextrometorfano o dextrorfano o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha sal es dextrometorfanoHBr.
9. Dextrometorfano o dextrorfano o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad efectiva de dextrometorfano o dextrorfano es desde 0,1 a 120 mg por día.
10. Dextrometorfano o dextrorfano o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto es (i) una hembra; o (ii) un varón.
11. Uso de dextrometorfano o dextrorfano, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de los síntomas de la variación hormonal seleccionados de entre sofocos y sudoraciones nocturnas, en donde dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal está presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad efectiva en un portador farmacéuticamente aceptable.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la sal es dextrometorfanoHBr.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde dicho dextrometorfano o dextrorfano o sal farmacéuticamente aceptable de estos se administra (i) en una forma de dosificación de liberación controlada o una de liberación sostenida; o (ii) a través de un parche transdérmico.