(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 585 884**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011** **E 11781299 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2568806**

(54) Título: **Regímenes terapéuticos**

(30) Prioridad:

12.05.2010 US 334095 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2016

(73) Titular/es:

RADIUS HEALTH, INC. (100.0%)
201 Broadway, 6th Floor
Cambridge, MA 02139, US

(72) Inventor/es:

O'DEA, LOUIS;
LYTTLE, C., RICHARD y
GUERRIERO, JONATHAN

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 585 884 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

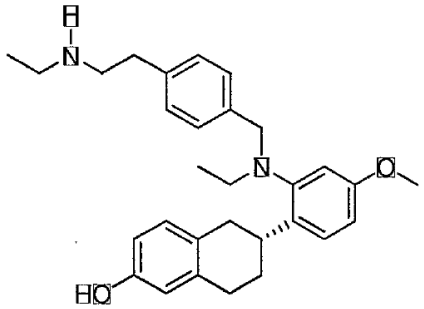
Regímenes terapéuticos

Solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/334,095, presentada el 12 de mayo de 2010.

Antecedentes de la invención

En la patente de EE.UU. n.º 7,612,114 B2 se describe y se reivindica el compuesto de fórmula I ((R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) y sus sales.



I

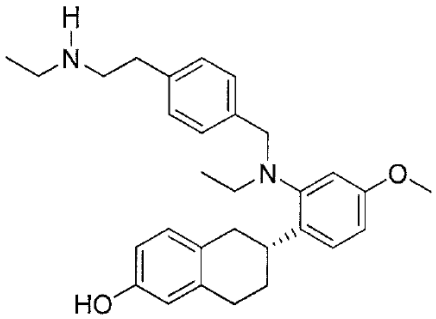
En el documento WO2008/002490 se describe el uso del compuesto de fórmula I para tratar síntomas vasomotores, y el documento WO2009137104 describe la administración de 20 mg cada día. Aunque se ha descrito la eficacia del compuesto I y sus sales en el tratamiento de síntomas vasomotores, regímenes de administración mejorados beneficiarían a quienes padecen síntomas vasomotores.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a regímenes de administración terapéutica clínicamente útiles para el compuesto de fórmula I ((R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) en forma de su sal de dicloruro.

La presente invención también incluye formas farmacéuticas unitarias que contienen el compuesto de fórmula I ((R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) en forma de su sal de dicloruro.

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración a un ser humano, que comprende 10 mg del compuesto de fórmula I en forma de su sal de dicloruro.



I.

En una realización particular, los 10 mg del compuesto de fórmula I están presentes como su sal de dihidrocloruro.

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración a un ser humano, que comprende 5 mg del compuesto de fórmula I en forma de una sal (por ejemplo, una sal por adición de ácido, sal de dihidrocloruro o sal de cloruro de hidrógeno).

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración a un ser humano, que comprende 2,5 mg del compuesto de fórmula I en forma de su sal de dicloruro.

En ciertas realizaciones, la presente invención incluye una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración a un ser humano, que comprende 1 mg del compuesto de fórmula I en forma de su sal de dicloruro.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria que comprende el compuesto de fórmula I contiene 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg en forma de una sal de dihidrocloruro.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria que comprende el compuesto de fórmula I contiene 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg en forma de una sal, en donde dicha sal es una sal de cloruro de hidrógeno en donde dicho cloruro de hidrógeno está presente en una estequiometría de al menos una molécula de cloruro de hidrógeno, pero no más de 2,1 moléculas de cloruro de hidrógeno por cada molécula de fórmula I.

En un aspecto, la forma farmacéutica unitaria debe administrarse una vez al día. En otro aspecto, la forma farmacéutica unitaria debe administrarse por vía oral. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica unitaria es adecuada para administración una vez al día, por vía oral.

En algunos casos, la forma farmacéutica unitaria comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es un comprimido o cápsula adecuados para la administración por vía oral.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria, tras ser administrada, se disuelve esencialmente en el estómago antes de que se la permita pasar al intestino delgado.

En algunos casos, la forma farmacéutica unitaria no está revestida con un revestimiento resistente a los ácidos.

En ciertas realizaciones, el ser humano en cuestión es una mujer.

La presente invención también incluye el tratamiento de alteraciones vasomotoras en una mujer peri o postmenopáusica que lo necesite, que comprende administrar a la mujer una forma farmacéutica unitaria que comprende 10 mg del compuesto de fórmula I ((R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) en forma de su sal de dihidrocloruro.

La presente invención también incluye el tratamiento de alteraciones vasomotoras en una mujer postmenopáusica que lo necesite, que comprende administrar a la mujer una forma farmacéutica unitaria que comprende 10 mg de ((R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) en forma de su sal de dihidrocloruro.

En algunos casos, los métodos de la presente invención comprenden la administración una vez al día, por vía oral, de 10 mg de (6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de su sal de dihidrocloruro.

La presente invención también incluye el tratamiento de alteraciones vasomotoras en una mujer peri o postmenopáusica que lo necesite, que comprende administrar a la mujer una forma farmacéutica unitaria que comprende 1 mg, 2,5 mg o 5 mg del compuesto de fórmula I ((R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) en forma de su sal de dihidrocloruro.

La presente invención también incluye el tratamiento de alteraciones vasomotoras en una mujer postmenopáusica que lo necesite, que comprende administrar a la mujer una forma farmacéutica unitaria que comprende 1 mg, 2,5 mg o 5 mg de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de su sal de dihidrocloruro.

En algunos casos, los métodos de la presente invención comprenden la administración una vez al día, por vía oral, de 1 mg, 2,5 mg o 5 mg de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de su sal de dihidrocloruro.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es un comprimido o cápsula adecuados para la administración por vía oral.

En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención administran una forma farmacéutica unitaria que, después de administrada, se disuelve esencialmente en el estómago antes de que se la permita pasar al intestino delgado.

En algunos casos, los métodos de la presente invención administran una forma farmacéutica unitaria que no está revestida con un revestimiento resistente a los ácidos.

En la presente memoria se describe el tratamiento de alteraciones vasomotoras en una mujer peri o postmenopáusica, que comprende administrar a la mujer un compuesto de fórmula I ((R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) o una sal del mismo, en donde dicha

administración da como resultado una C_{max} en plasma, en estado estacionario, de 0,40 ng/mL a 1,44, por ejemplo de 0,40 ng/mL a 1,43 ng/mL. En ciertas realizaciones relacionadas, dicha administración da como resultado una C_{max} en plasma, en estado estacionario, de 0,22 ng/mL a 1,61 ng/mL. En un aspecto, el compuesto de fórmula I está en la forma de una sal (por ejemplo, una sal por adición de ácido, sal de dihidrocloruro o sal de cloruro de hidrógeno).

En otro aspecto, el compuesto de fórmula se administra por vía oral, una vez al día. En aún otro aspecto, el compuesto que se administra por vía oral, una vez al día, se encuentra en una forma farmacéutica unitaria. En un aspecto adicional, la forma farmacéutica unitaria es un comprimido o una cápsula.

En la presente memoria se describe el tratamiento de alteraciones vasomotoras en una mujer postmenopáusica, que comprende administrar a la mujer un compuesto de fórmula I ((R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol), en donde dicha administración da como resultado una C_{max} en plasma, en estado estacionario, de 0,40 ng/mL a 1,44 ng/mL, por ejemplo de 0,40 ng/mL a 1,43 ng/mL. En ciertas realizaciones relacionadas, dicha administración da como resultado una C_{max}, en estado estacionario, de 0,22 ng/mL a 1,61 ng/mL. En un aspecto, el compuesto se administra una vez al día. En otro aspecto, el compuesto se administra por vía oral, una vez al día.

En algunas realizaciones, se administra (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de su sal de dihidrocloruro.

En la presente memoria se describe el tratamiento de alteraciones vasomotoras en una mujer peri o postmenopáusica, que comprende la administración de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, en donde dicha administración diaria da como resultado un nivel valle en estado estacionario de 0,11 ng/mL a 0,79 ng/mL o de 0,12 ng/mL a 0,86 ng/mL. En algunas realizaciones, se administra (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de su sal (por ejemplo, una sal por adición de ácido, sal de dihidrocloruro o sal de cloruro de hidrógeno).

En algunos aspectos, la presente invención también incluye el tratamiento de alteraciones vasomotoras en mujeres postmenopáusicas, que comprende la administración diaria de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, en donde dicha administración da como resultado una C_{max} en plasma, en estado estacionario, de 0,40 ng/mL a 1,43 ng/mL o una C_{max} en plasma, en estado estacionario, de 0,22 ng/mL a 1,61 ng/mL, y un nivel valle en plasma, en estado estacionario, de 0,11 ng/mL a 0,79 ng/mL o de 0,12 ng/mL a 0,86 ng/mL. En algunas realizaciones se administra (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de su sal (por ejemplo, una sal por adición de ácido, sal de dihidrocloruro o sal de cloruro de hidrógeno).

En ciertas realizaciones de la presente invención, los uno o más parámetros farmacocinéticos señalados se consiguen mediante la administración de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de una administración una vez al día, por vía oral, de una forma farmacéutica unitaria. En algunos casos, la forma farmacéutica unitaria es una cápsula o comprimido. En ciertas realizaciones, la cápsula o comprimido se disuelven esencialmente en el estómago antes de que se los permita pasar al intestino delgado. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria no está revestida con un revestimiento resistente a los ácidos.

En algunas realizaciones de la presente invención, los uno o más parámetros farmacocinéticos señalados se consiguen mediante la administración de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de una administración una vez al día, por vía oral, de una forma farmacéutica unitaria que comprende 10 mg del compuesto en forma de su sal de dihidrocloruro.

En algunos casos, la forma farmacéutica unitaria es una cápsula o comprimido. En ciertas realizaciones, la cápsula o comprimido se disuelven esencialmente en el estómago antes de que se los permita pasar al intestino delgado. En algunas formas de realización, la forma farmacéutica unitaria no está revestida con un revestimiento resistente a los ácidos.

En algunas realizaciones de la presente invención, los uno o más parámetros farmacocinéticos señalados se consiguen mediante la administración de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de una administración una vez al día, por vía oral, de una forma farmacéutica unitaria que comprende 1 mg, 2,5 mg o 5 mg del compuesto en forma de su sal de dicloruro.

En algunos casos, la forma farmacéutica unitaria es una cápsula o comprimido. En ciertas realizaciones, la cápsula o comprimido se disuelven esencialmente en el estómago antes de que se los permita pasar al intestino delgado. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria no está revestida con un revestimiento resistente a los ácidos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra la reducción de la frecuencia media semanal de sofocos moderados e intensos (población de seguridad/por intención de tratar (ITT)).

La Figura 2 es un gráfico que muestra la reducción de la frecuencia media semanal de todos los sofocos (ITT).

La Figura 3 es un gráfico que muestra la reducción de la intensidad media de todos los sofocos (ITT).

La Figura 4 es un gráfico que muestra la reducción de las puntuaciones compuestas semanales.

Descripción detallada de la invención

Durante el período inmediatamente anterior al período menopáusico, y por lo general durante un año o incluso muchos más años después, muchas mujeres experimentan diversas alteraciones del sistema nervioso central (SNC) asociadas con los niveles hormonales (es decir, de estrógenos y progestinas) decrecientes y/o fluctuantes que el término de la función ovárica provoca. Los efectos secundarios se describen de distinta manera, pero muy predominantemente incluyen un calentamiento incómodo de la piel, generalmente en la parte superior del cuerpo y con mayor frecuencia en la cara y el cuello. Las sensaciones son de naturaleza transitoria, por lo general de una duración inferior a 30 minutos. La sensación de calor puede estar acompañada de sudoración, ritmo cardíaco acelerado y una cantidad significativa de malestar físico. A estas sensaciones se les denomina típicamente sofocos, y pueden producirse no sólo durante el día, sino también por la noche. Además de los sofocos asociados a la menopausia, las mujeres pueden experimentar alteraciones adicionales del SNC. Por ejemplo, algunas mujeres experimentan depresión, irritabilidad, cambios de humor y otros trastornos emocionales o del estado de ánimo como consecuencia de los niveles hormonales decrecientes y/o fluctuantes asociados con el período menopáusico. Es conocido desde hace tiempo que estos efectos secundarios se pueden eliminar en gran medida, incluso por completo, si las mujeres complementan sus niveles hormonales decrecientes y/o fluctuantes con estrógenos y/o progestinas. Sin embargo, dependiendo de la modalidad particular de tratamiento que se emplee, el uso de estas hormonas en mujeres postmenopáusicas puede asociarse a ciertos efectos secundarios, entre ellos la posibilidad de un mayor riesgo de cáncer de mama, sangrado uterino, cáncer de útero, accidente cerebrovascular, coágulos sanguíneos e incluso enfermedades cardíacas. No es sorprendente que los investigadores hayan tratado desde hace tiempo encontrar terapias que traten los efectos sobre el SNC del periodo menopáusico que están asociados con las hormonas, evitando al mismo tiempo algunos, y preferiblemente todos, los efectos secundarios.

En la presente memoria se describen los resultados de un estudio clínico en fase 2a que evalúa los efectos del modulador selectivo de receptor estrogénico (SERM, por sus siglas en inglés) (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en mujeres que padecen sofocos. Los datos preclínicos para (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol indican que no estimula la proliferación dependiente de estrógenos de células de carcinoma mamario (MCF-7) como lo hacen agonistas estrogénicos prototípicos (por ejemplo estradiol) y, de hecho, es un potente antagonista de la estimulación de estas células por el estradiol, lo que sugiere que este compuesto no va a aumentar el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que toman el fármaco y, posiblemente, incluso podría reducir ese riesgo. Además, en modelos preclínicos en ratas que miden los efectos agonistas estrogénicos sobre el endometrio, el dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol demuestra efectos de estimulación agonista estrogénica insignificantes. Esto indica que es poco probable que el dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol provoque estimulación uterina inaceptable en mujeres postmenopáusicas.

Para los fines de la presente invención, una sal de dihidrocloruro significa que el compuesto base (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol tiene de 1,6 a 2 HCl asociados a la molécula. En algunas realizaciones, una sal de dihidrocloruro se refiere al compuesto base (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, en donde dicho compuesto base tiene de 1,8 a 2 HCl asociados al mismo. En ciertas realizaciones, el término dihidrocloruro se refiere al compuesto de base con aproximadamente 2 HCl asociados al mismo.

Para los fines de la presente invención, una "forma farmacéutica unitaria" es una forma farmacéutica que es una formulación farmacéutica discreta, lo que significa que todo el contenido de fármaco a administrar de una sola vez está contenido en una sola unidad de forma farmacéutica. Por ejemplo, píldoras, comprimidos, pastillas y cápsulas son todas ellas formas farmacéuticas unitarias para los fines de la presente invención. También se contempla en el alcance de esta definición la posibilidad de que el fármaco o algún componente de la formulación del fármaco no sea una forma farmacéutica unitaria, sino que solo la dosis a administrar como un todo sea una unidad discreta. Esto significa que una cápsula puede contener gránulos del fármaco dentro de la cápsula, pero es una sola cápsula lo que se va a administrar. Del mismo modo, una pastilla puede contener la sustancia medicamentosa disuelta en una matriz, pero la forma farmacéutica es la pastilla en sí y por lo tanto constituye una formulación farmacéutica unitaria.

La "forma farmacéutica unitaria" se puede administrar a un paciente o, preferiblemente, un paciente puede autoadministrársela de una forma que es generalmente aceptable en el campo farmacéutico. En otras palabras, la forma farmacéutica unitaria es farmacéuticamente útil. A modo de ejemplo no limitativo, las formas farmacéuticas farmacéuticamente útiles son adecuadas para la administración por vía oral, e incluyen píldoras, comprimidos, comprimidos bucales, comprimidos de desintegración oral, películas delgadas, comprimidos masticables, pastillas, comprimidos o píldoras sublinguales, soluciones líquidas, suspensiones, jarabes, polvo o gránulos adecuados para espolvorear en productos alimenticios o bebidas, alimentos o golosinas con el fármaco contenido dentro.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los excipientes que generalmente se consideran seguros para la administración a seres humanos. Los excipientes especialmente adecuados para formulaciones adecuadas para la administración por vía oral incluyen diluyentes (monosacáridos, disacáridos y alcoholes polihidroxílicos que incluyen almidón, manitol, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, xilitol, fructosa y similares), aglutinantes (almidón, gelatina, azúcares naturales, gomas, ceras y similares), disgregantes (ácido algínico, carboximetilcelulosa (de calcio o de sodio), celulosa, croscarmelosa, crospovidona, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, agar y similares), agentes tamponantes ácidos o básicos (citratos, fosfatos, gluconatos, acetatos, carbonatos, bicarbonatos y similares), agentes quelantes (ácido edético, edetato de calcio, edetato de disodio y similares), conservantes (ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, benzoato de potasio, sorbato de potasio, ácido sórbico, benzoato de sodio y similares), deslizantes y lubricantes (estearato de calcio, aceites, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, fumarato de sodio, sílice coloidal, estearato de cinc, oleato de sodio, ácido esteárico y similares), antioxidantes y/o conservantes (tocoferoles, ascorbatos, fenoles y similares) y agentes acidificantes (ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico y similares), así como agentes colorantes, agentes de revestimiento, agentes saborizantes, agentes suspensionantes, desecantes, humectantes y otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Las formulaciones farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas unitarias de la presente invención se pueden preparar en distintas formas que incluyen, como más comunes, comprimidos y cápsulas. Los comprimidos se pueden formular mediante una amplia variedad de métodos conocidos para un experto en la técnica, que incluyen, por ejemplo, preparar una mezcla en polvo seco de la sustancia medicamentosa en combinación con uno o más de los excipientes, granular la mezcla y prensarla junta en un comprimido y opcionalmente revestir el comprimido con un revestimiento entérico o no entérico. La capa final incluye típicamente un pigmento fotoprotector tal como óxido de titanio y una laca o cera para mantener el comprimido seco y estable. Aunque no se pretende estar limitado por la teoría o ejemplo, en algunos casos podría ser preferible para preparar los comprimidos mediante granulación en húmedo del fármaco con uno o más de los excipientes y posterior extrusión del material granulado.

Las formulaciones farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas unitarias de la presente invención también incluyen cápsulas en las cuales el fármaco está encerrado dentro de la cápsula, sea en forma de polvo junto con excipientes opcionales, o como gránulos que incluyen habitualmente uno o más excipientes junto con el fármaco y en donde el gránulo se puede revestir opcionalmente a su vez, por ejemplo, de manera entérica o no entérica.

Las formulaciones de la presente invención pueden ser sólidas y, cuando están presentes en forma de sólidos, pueden tener un tamaño de partícula definido. A veces puede ser preferible administrar el compuesto con un determinado tamaño de partícula - un tamaño de partícula con un intervalo preferido en donde el diámetro de tamaño medio de partícula promedio sea inferior a100 micrómetros, o 75 micrómetros, o 50 micrómetros, o 35 micrómetros o 10 micrómetros o 5 micrómetros.

Para los fines de la presente invención, cuando se refiere a dihidrocloruro de (R)-(6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, una descripción de dosis de 10 mg significa alrededor de 10 mg del peso total del compuesto en forma de su sal (por ejemplo, una sal por adición de ácido, sal de dihidrocloruro o sal de cloruro de hidrógeno), por ejemplo en forma de su sal de dihidrocloruro. Se debe considerar que pequeñas variaciones en torno a los 10 mg entran en la descripción de 10 mg de la presente invención. Por ejemplo, las diferencias en el pesaje, la humedad, las pequeñas impurezas de la síntesis, etc., significan que un intervalo de dosis de 9 mg a 11 mg se considerará igual a 10 mg para los fines de la descripción de la presente invención.

Para los fines de la presente invención, cuando se refiere a dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, una descripción de dosis de 1 mg, 2,5 mg o 5 mg significa aproximadamente 1 mg, 2,5 mg o 5 mg del peso total del compuesto en forma de su sal (por ejemplo, una sal por adición de ácido, sal de dihidrocloruro o sal de cloruro de hidrógeno), por ejemplo su sal de dihidrocloruro. Se debe considerar que pequeñas variaciones en torno a los 1 mg, 2,5 mg o 5 mg entran en la descripción de peso de la presente invención. Por ejemplo, las diferencias en el pesaje, la humedad, las pequeñas impurezas de la síntesis, etc., significan que un intervalo de dosis de 0,9 mg a 1,1 mg se considerará igual a 1 mg para los fines de la descripción de la presente invención, o que de 2,2 mg a 2,8 mg se considerarán iguales a 2,5 mg para los fines de la descripción de la presente invención, o que de 4,4 mg a 5,6 mg se considerarán iguales a 5 mg para los fines de la descripción de la presente invención.

Para los fines de la presente invención, el compuesto dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol puede variar en cierto grado con respecto a la cantidad del enantiómero (S) que puede estar presente en el producto medicinal. Por ejemplo, cuando se hace referencia a dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, se debe entender que generalmente contendrá al menos 95% del enantiómero R y hasta 5% del enantiómero S. Para calcular la cantidad de dosis deseada, se incluirá el enantiómero S en el peso total de fármaco siempre que no supere el límite preferido de 5% establecido en esta definición. Sin embargo, si la sustancia medicamentosa se administra conteniendo >5% del enantiómero (S), entonces para los fines de calcular la dosis se restará el enantiómero (S) del peso total de la sustancia medicamentosa.

Para los fines de la presente invención, la frase "se disuelve esencialmente en el estómago" significa que, tras la administración por vía oral de una forma farmacéutica de la presente invención o un método de la presente invención, el compuesto (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol se disuelve más de 50% en el estómago antes que se le permita pasar al duodeno. En ciertas realizaciones de la presente invención, la frase "se disuelve esencialmente en el estómago" significa que, tras la administración por vía oral de una forma farmacéutica de la presente invención o un método de la presente invención, el compuesto (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol se disuelve más de 70% en el estómago antes de que se le permita pasar al duodeno. En ciertas realizaciones de la presente invención, la frase "se disuelve esencialmente en el estómago" significa que, tras la administración por vía oral de una forma farmacéutica de la presente invención o un método de la presente invención, el compuesto (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol se disuelve más de 90% en el estómago antes de que se le permita pasar al duodeno. La disolución de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en el estómago puede verse afectada por distintos parámetros, en particular los relacionados con los excipientes con los que se ha coformulado el compuesto y, especialmente, si la forma farmacéutica formulada está revestida con un material que impida la disolución del material de revestimiento en el medio ácido del estómago. En algunas realizaciones de la presente invención, hay que señalar que la forma farmacéutica no está revestida con un revestimiento resistente a los ácidos. Para los fines de la presente invención, un revestimiento resistente a los ácidos se refiere a un revestimiento sobre un comprimido, gránulo, comprimido, cápsula o cualquier otra partícula que contenga (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol dentro de sí. Un material resistente a los ácidos significa que el revestimiento es resistente a valores de pH de hasta aproximadamente 5,5. Los materiales de revestimiento resistentes a los ácidos son bien conocidos por los expertos normales en la técnica e incluyen materiales tales como ácidos poliméricos tales como polímeros del ácido metacrílico y similares. Los materiales resistentes a los ácidos incluyen también materiales tales como ceras, lacas, ácidos grasos, ácidos poliméricos, fibras vegetales y similares.

En algunas realizaciones de la presente invención, puede ser preferible proporcionar el fármaco en una forma que evite, o evite en gran medida, la exposición de la sustancia medicamentosa en el estómago de la persona que está siendo tratada. Por ejemplo, un paciente que sufra gastritis o algún otro tipo de irritación estomacal puede preferir tomar una formulación farmacéutica que evite en gran parte o por completo la exposición directa del fármaco al revestimiento gástrico. En este sentido, se puede añadir a la forma farmacéutica del fármaco un revestimiento, por ejemplo un revestimiento entérico, que sea estable en el pH ácido del estómago pero se disuelva más fácilmente en el entorno menos ácido del intestino delgado. Los materiales resistentes a los ácidos incluyen también materiales tales como ceras, lacas, ácidos grasos, ácidos poliméricos, fibras vegetales y similares.

Para los fines de la presente invención, la expresión "alteraciones vasomotoras" se refiere a la constelación de alteraciones del sistema nervioso central asociadas con el período peri y postmenopáusico. En particular, las alteraciones vasomotoras incluyen sofocos que son intensos, moderados o leves. Las alteraciones vasomotoras también pueden incluir sudoración y/o sudoración nocturna inadecuada. A las alteraciones vasomotoras se las denomina a veces en la técnica "síntomas vasomotores" asociados con los períodos peri o postmenopáusicos.

Para los fines de la presente invención, una "mujer perimenopáusica" es una mujer que está en transición hacia la menopausia. El período de la perimenopausia no está estrictamente definido, sino que un experto en las técnicas médicas lo entiende más bien como que incluye a mujeres cuyos niveles de estrógeno han comenzado a fluctuar de manera desigual, conduciendo a menudo a ciclos menstruales irregulares. El período perimenopáusico comienza típicamente varios años antes de la menopausia verdadera, e incluye hasta un año después del último período menstrual de la mujer. Desde una perspectiva funcional con respecto al tratamiento de una mujer perimenopáusica con las composiciones y métodos de la presente invención, lo más fácil es identificar el período perimenopáusico por los síntomas asociados con el mismo. Si una mujer sigue teniendo sus períodos menstruales o en el último año ha tenido un período menstrual, pero sin embargo tiene al menos 30 años de edad y más probablemente al menos 40 años de edad y está experimentando sofocos, sudores nocturnos, ansiedad inusual, depresión y/o cambios del estado de ánimo, se le puede considerar como una mujer perimenopáusica para quien la presente invención puede ser valiosa.

Para los fines de la descripción de la presente invención, la expresión "mujer postmenopáusica" se refiere a cualquier mujer que tiene al menos 40 años de edad y ha sido amenorreica naturalmente durante un periodo de al menos un año, o bien tiene niveles elevados de FSH (>25 mUI en algunas realizaciones, >30 mUI en algunas realizaciones y >50 mUI en otras realizaciones). En algunas realizaciones de la presente invención, la expresión "mujer postmenopáusica" se refiere a mujeres que son amenorreicas a causa de la eliminación quirúrgica de los ovarios. En otros aspectos más de la presente invención, la expresión "mujer postmenopáusica" se refiere a mujeres que son amenorreicas a causa del tratamiento con un agente que provoca la supresión de la función ovárica, tales como agonistas de la hormona luteinizante (por ejemplo, leuprolida), antagonistas o antagonistas de la hormona liberadora de la hormona gonadotrópica (por ejemplo, ganirelix).

Ejemplo

Se llevó a cabo un estudio en fase 2a para evaluar el efecto de dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (denominado "medicamento" en las tablas

que siguen) en el alivio de sofocos en mujeres postmenopáusicas. El diseño y los objetivos del estudio se detallan a continuación.

Objetivos del estudio:

Los objetivos globales del estudio eran evaluar la seguridad y eficacia clínicas de dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en mujeres postmenopáusicas con síntomas vasomotores, de moderados a graves, frecuentes. Se evaluaron los cambios en la frecuencia y gravedad de los síntomas. Se analizaron los datos para estudiar el efecto de dosis crecientes de dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol sobre la eficacia global.

Los objetivos específicos de este estudio son:

- Estudiar los efectos de 28 días de tratamiento con dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol sobre la frecuencia e intensidad de los sofocos en mujeres postmenopáusicas con síntomas vasomotores, de moderados a graves, frecuentes.
- Estudiar la seguridad y tolerabilidad de 28 días de administración de dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil) 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en mujeres postmenopáusicas con síntomas vasomotores, de moderados a graves, frecuentes.

Población del estudio:

Criterios de inclusión previstos:

Serán elegibles para el estudio las mujeres postmenopáusicas de 40 a 75 años de edad (ambos inclusive) que satisfagan los criterios de inclusión en el estudio y que hayan entregado el consentimiento informado por escrito. Se determinará que las mujeres son postmenopáusicas sobre la base del historial menstrual (un año de amenorrea) y/o los niveles séricos de FSH. Las mujeres con menopausia quirúrgica documentada que satisfagan los criterios de ingreso en el estudio también serán elegibles 6 meses después de la intervención quirúrgica. El criterio de entrada principal es un historial documentado de sofocos, de moderados a intensos, con una frecuencia de eventos de 7 por día o 50 por semana. Todas las pacientes deben poseer una buena salud general según lo determinado por los antecedentes médicos, el examen físico (con inclusión de examen pélvico y prueba de Papanicolaou) y pruebas de laboratorio clínico. La exploración ultrasónica pélvica también debe demostrar la ausencia de cualquier anomalía clínicamente significativa. La salud mamaria debe confirmarse mediante mamografía en los últimos 6 meses o durante la selección. El índice de masa corporal (IMC) debe situarse en 18 - 30 kg/m^2 (ambos inclusive). El ECG en reposo, con 12 derivaciones, obtenido durante la selección, no debe mostrar ninguna anomalía clínicamente significativa, y sí una QTc (corrección de Bazett) ≤450 ms.

Criterios de exclusión previstos:

Podrán excluirse las pacientes que declaren el uso reciente (en los 6 meses anteriores a la inscripción) de estrógenos, SERM u otras preparaciones de estrógenos, al igual que quienes hayan recibido recientemente (en los 3 meses anteriores a la inscripción) cualquier medicamento conocido por reducir o mejorar los síntomas vasomotores. Podrán excluirse las mujeres con antecedentes de trombosis o trastornos de la coagulación sanguínea, enfermedad médica o psiquiátrica crónica, y cáncer de mama, de útero o de otro tipo. También se excluirán las pacientes con problemas conocidos de abuso de sustancias, y podrán excluirse las pacientes que hayan recibido un fármaco en investigación durante los últimos 12 meses.

Las pacientes deben haber comprendido y aceptado cumplir todos los requisitos del estudio y haber firmado el formulario de consentimiento informado escrito (FCI).

Diseño y metodología del estudio:

Número de pacientes:

Se ha previsto inscribir en el estudio un total de 100 pacientes.

Diseño:

Se trata de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos, de fase 2, multicéntrico, con determinación de dosis, para evaluar los efectos de dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en el tratamiento de síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas.

Se aleatorizará un total de 100 pacientes elegibles, para recibir uno de los 5 regímenes de tratamiento ciegos. Se administrará dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en dosis de 0, 10, 25, 50 o 100 mg durante 28 días. En la Tabla 1 se muestran las dosis del medicamento en estudio y el número de pacientes aleatorizadas para cada régimen de tratamiento.

Tabla 1

Régimen de tratamiento	Medicación en estudio	Dosis diaria (p.o.)	Número de pacientes
1	fármaco	10 mg	20
2	fármaco	25 mg	20
3	fármaco	50 mg	20
4	fármaco	100 mg	20
5	placebo	--	20
		Total	100

Visitas del estudio:

En la Tabla 2 se resumen los períodos del estudio y el número de visitas clínicas.

Tabla 2

Período del estudio	Duración del período de estudio	Visitas programadas (n.º)
Selección	≤2 semanas	2
Tratamiento	4 semanas	4
Seguimiento	1 mes	1
Total	~10 semanas	7

Procedimientos y evaluaciones previstas:

Eficacia:

Las pacientes documentarán en tiempo real la frecuencia e intensidad de los sofocos según una escala predeterminada, en el Diario del estudio, electrónico o en papel, que se les proporciona. En cada visita del estudio se revisarán las anotaciones en el Diario del estudio referentes a la frecuencia e intensidad de los sofocos y los síntomas asociados. Durante el tratamiento se medirán, en visitas de estudio específicas, marcadores séricos del efecto estrogénico.

Seguridad:

Las evaluaciones de seguridad incluyen exámenes físicos, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, pruebas de laboratorio clínico y eventos adversos. Se han incluido algoritmos específicos del estudio para gestionar la hemorragia vaginal y la sensibilidad mamaria clínicamente significativa.

Se realizarán evaluaciones de seguridad de laboratorio en visitas específicas del estudio durante el período de tratamiento y en la visita final. Se vigilará a cada paciente en cuanto a la seguridad cardíaca (evaluación del intervalo QTc) en visitas específicas del estudio utilizando un ECG estándar de 12 derivaciones.

Variables de valoración y análisis de datos:

Las variables para valoración de la eficacia que se evalúan son:
- Cambio temporal en la frecuencia de los sofocos
- Cambio temporal en la intensidad de los sofocos;
- Cambio temporal en la puntuación compuesta de los sofocos (frecuencia x intensidad)

Los datos de seguridad incluyen la incidencia y gravedad de los efectos adversos por dosis y dosis acumulada, y los cambios patológicos en datos hematológicos, químicos y de análisis de la orina. Los cambios en el examen físico, los signos vitales, el ECG y las pruebas clínicas de laboratorio se resumirán utilizando estadística descriptiva. Para las pruebas de laboratorio clínico se resumirán las frecuencias de cambio.

Se evaluarán los grupos de tratamiento en cuanto a uniformidad en la línea de base (características de la línea de base, antecedentes médicos, examen físico, signos vitales y ECG).

Tratamientos administrados:

El patrocinador proporcionó dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de cápsulas para la administración por vía oral. Todas las dosis (0, 10, 25, 50 y 100 mg) fueron proporcionadas como presentaciones idénticas. A cada paciente se le entregaron 2 envases de 28 cápsulas cada uno al comienzo del tratamiento, y tomó una cápsula de cada recipiente cada día durante 28 días. El placebo contenía los mismos excipientes que la medicación activa, pero sin dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol. Se dieron instrucciones a las pacientes para que ingiriesen las cápsulas por vía oral en ayunas (por la mañana).

Formulaciones en cápsula

Se prepararon cápsulas que contenían dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en concentraciones de dosis de 0 mg, 10 mg, 25 mg y 50 mg. En la Tabla 3 se expone la composición de las cápsulas.

Tabla 3

Dosis de la cápsula**	Contenido (fármaco)	Prosolv®*	Peso total
0 mg	0 mg	69,1 mg	69,1 mg
10 mg	10,3 mg	58,8 mg	69,1 mg
25 mg	25,8 mg	43,3 mg	69,1 mg
50 mg	51,5 mg	17,6 mg	69,1 mg

*Celulosa microcristalina silicificada, en forma de una combinación de 98% de celulosa microcristalina (CMC) y 2% de dióxido de silicio coloidal (DSC). SMCC 50 (JRS Pharma; Holzmühle 1 D-73494 Rosenberg (Alemania); 2981 Route 22, Suite 1 Patterson, NY 12563-2359 (EE.UU.).
**Las cápsulas utilizadas fueron Capsugel (100 Route 206 North/Pfizer Way, Peapack, NJ 07977 EE.UU.), cápsulas de gelatina Coni-Snap®, tamaño 4, opacas y de color blanco.

Se empleó un ligero exceso de dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol para compensar las impurezas residuales y la humedad en el producto medicinal. Cada paciente se autoadministró dos cápsulas, desconociendo el contenido de cada cápsula. El grupo de placebo recibió 2 cápsulas de 0 mg; el grupo de 10 mg recibió 1 cápsula de 10 mg y 1 cápsula de 0 mg; el grupo de 25 mg recibió 1 cápsula de 25 mg y 1 cápsula de 0 mg; el grupo de 50 mg recibió 1 cápsula de 50 mg y 1 cápsula de 0 mg; y el grupo de 100 mg recibió 2 cápsulas de 50 mg.

Se pueden preparar de manera similar cápsulas que contengan 1, 2,5 y 5 mg de fármaco.

Duración prevista de la participación de las pacientes:

La duración máxima de la participación en el estudio para una paciente individual es aproximadamente 10 semanas (72 días) desde la visita de selección inicial hasta el término de las evaluaciones finales del estudio. Las pacientes deben completar los procedimientos de selección durante el periodo de selección dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis de la medicación del estudio. Una vez concluido el período de selección, se asignarán al azar las pacientes si cumplen con los criterios de inclusión y recibirán la primera dosis de la medicación del estudio en el Día 1 del período de tratamiento. El período de tratamiento tendrá una duración de 28 días e implicará la autoadministración diaria, por vía oral, de dihidrocloruro de (R)-6-(2-(etil(4-(2-(etilamino)etil)bencil)amino)-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o su placebo y la documentación de los sofocos/síntomas utilizando un Diario del estudio. Concluidos los 28 días de administración, las pacientes volverán a la clínica para la visita de fin del tratamiento (día 29) y entrarán en el período de seguimiento de 30 días. El fin de la participación de la paciente tendrá lugar en la visita de final del estudio, programada al final del período de seguimiento.

Resultados del estudio

Analizado: Se escrutaron un total de 136 pacientes, de las cuales 36 (26,5%) no superaron el escrutinio; por lo tanto, se inscribieron en el estudio y se asignaron al azar 100 pacientes. De las 100 pacientes incluidas, 100 estaban incluidas en la población de seguridad/por intención de tratar (ITT) y 81 estaban incluidas en la población por protocolo (PP).

Duración del tratamiento:

La duración del periodo de tratamiento fue 4 semanas. La duración máxima de la participación en el estudio para una paciente individual fue aproximadamente 10 semanas (72 días) desde la visita de selección inicial hasta el término de las evaluaciones finales del estudio.

Eficacia:

La eficacia se evaluó mediante la evaluación de los cambios, con inclusión de la línea de base y el porcentaje de cambio respecto a la línea base, para las siguientes variables primarias de valoración:

- Frecuencia de los sofocos
- Gravedad de los sofocos
- Puntuación compuesta de los sofocos a lo largo del tiempo (frecuencia x intensidad)
- Niveles de fármaco

Métodos estadísticos:

En este estudio se analizaron las siguientes poblaciones de análisis: Población de seguridad (seguridad/intención de tratar [ITT]), definida como todas las pacientes que recibieron una o más dosis del fármaco del estudio, y población por protocolo (PP), definida como todos las pacientes de la población ITT que satisfacían todos los criterios de entrada o tenían una exclusión para criterio incumplido, no habían utilizado ninguna medicación concomitante prohibida, cumplieron la observancia terapéutica del estudio, de 90%, habían proporcionado una información diaria aceptablemente completa (25 días de datos completos) y satisfacían la evaluación y la observancia de visitas de las visitas inicial y de fin de tratamiento. Se analizarían todas las variables valorables de eficacia en las poblaciones ITT y PP, con la excepción de los niveles de fármaco (analizadas solamente en la población ITT). En la población de seguridad/ITT se analizarían variables valorables de seguridad.

Los resúmenes de variables cuantitativas continuas incluían el número de pacientes (N) (sin valores faltantes), media, desviación típica, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confianza del 95%. Los resúmenes de variables cualitativas categóricas incluían la frecuencia y el porcentaje de pacientes que se encontraban en esa categoría particular. En general, el denominador para el cálculo de porcentajes debía basarse en el número total de pacientes en la población de estudio para los grupos de tratamiento en el punto temporal específico, salvo que se especificase otra cosa. Se debían presentar resúmenes descriptivos por número y porcentaje de pacientes en cada población de estudio (en general y por centro), la disposición de las pacientes (con inclusión del número de pacientes examinadas, pacientes que no superaron la selección y pacientes asignadas al azar, que han llegado hasta el final y que se han retirado), y estudios de las retiradas por razón de retirada. Los resúmenes de los datos demográficos y las características iniciales debían incluir lo siguiente: edad, raza, altura, peso, IMC, antecedentes médicos (tiempo desde la última menstruación y el número de meses con historial de sofoco), historial de sofocos (moderados, intensos y moderados e intensos), y medicación concomitante al inicio del estudio, examen físico inicial (anormal y normal), signos vitales (presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia del pulso, temperatura, frecuencia respiratoria) y ECG de 12 derivaciones (anormal y normal). Se debían proporcionar resúmenes de los EA, las investigaciones de laboratorio clínico (química, hematología, coagulación, estradiol sérico y análisis de orina), los signos vitales (presión arterial, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria y temperatura corporal), exámenes físicos, exámenes por ECG y ecografía pélvica. Se debían tabular por separado los eventos adversos de sangrado vaginal y sensibilidad mamaria (y eventos mamarios relacionados).

Se debían resumir, mediante estadística descriptiva, los cambios en las variables indicadoras de la eficacia, tales como frecuencia, intensidad y puntuación compuesta de los sofocos a lo largo del tiempo; síntomas asociados a los sofocos (palpitaciones, insomnio, dolores articulares y dolores de cabeza), marcadores FD del efecto estrogénico (FSH, LH y perfil lipídico), niveles de fármaco y ERM. La frecuencia, la intensidad y la puntuación compuesta de los sofocos con el tiempo se debían analizar mediante análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas, con factores en función del tratamiento (grupos de tratamiento), el tiempo (día del estudio) y su interacción. Como parte de los análisis se debía incluir una prueba de tendencia lineal para grupos de tratamiento (placebo y dosis de 10, 25, 50, 100 mg de fármaco) y para el día del estudio, así como cualquier interacción potencial entre los mismos, mediante la inclusión de la dosis y del tiempo como variables continuas en el modelo ANOVA. Se debían probar comparaciones por pares de cambios respecto a la línea base entre el grupo de placebo y cada grupo de dosis de fármaco en cada punto temporal; se debía presentar la diferencia de medias junto con un intervalo de confianza del 95% de la diferencia para el placebo en comparación con cada grupo de tratamiento activo. Se debían presentar valores nominales de p en la semana 4. Además, se debían presentar representaciones gráficas de la media (± error estándar de la media) y las respuestas por grupo porcentual en el tiempo, junto con ANOVA de medidas repetidas para evaluar la posible tendencia en las respuestas a lo largo del tiempo en cada grupo de dosis. Para los síntomas vasomotores asociados (palpitaciones, insomnio, dolores articulares y dolores de cabeza reflejados en los diarios de las pacientes), se debían resumir las pacientes y las frecuencias de eventos por semana de tratamiento y grupo de tratamiento.

Se debían realizar análisis post-hoc exploratorios adicionales, según fuera apropiado, para complementar la comprensión general de los resultados del estudio.

Se debían presentar resúmenes descriptivos de los valores reales (absolutos) y los cambios con respecto a los valores basales en la visita de estudio con respecto a la hematología, la química, la coagulación, el estradiol sérico y el análisis de orina por tratamiento, para la población de seguridad. Además, para cada parámetro de laboratorio se debían presentar (tablas de cambio) los cambios en las evaluaciones desde la línea de base hasta la visita de final de tratamiento y la visita final del estudio.

Resultados:

Evaluación farmacocinética

Tabla 4
Nivel valle medio del fármaco (ng/mL) (ITT)

Visita	Placebo	10 mg (DT)	25 mg (DT)	50 mg (DT)	100 mg (DT)
Día 8	0,00	0,45 (0,34)	1,33 (0,52)	3,11 (1,66)	6,91 (4,39)
Día 15	0,00	0,49 (0,37)	1,49 (0,71)	3,39 (2,01)	6,66 (4,60)
Día 29	0,00	0,34 (0,26)	1,18 (0,73)	3,23 (2,41)	6,03 (4,46)

DT = desviación típica en ng/mL

Tabla 5
Nivel máximo del fármaco (ng/mL) (ITT)

Visita	Placebo	10 mg (DT)	25 mg (DT)	50 mg (DT)	100 mg (DT)
Día 1	0,00	0,56 (0,34)	1,41 (0,63)	2,83 (1,72)	8,39 (4,04)
Día 8	0,00	0,92 (0,52)	2,53 (0,74)	6,36 (2,58)	15,47 (7,14)
Día 15	0,00	0,92 (0,69)	2,97 (1,09)	6,22 (3,46)	12,76 (5,28)

DT = desviación típica en ng/mL

De las Tablas 4 y 5 se pueden deducir valores para los rangos de los niveles valle en estado estacionario y la C_{max} en estado estacionario. Los valores de estado estacionario son los valores indicados para los días 8 y 15. Los rangos se dedujeron del valor medio que aparece en la tabla más o menos una desviación típica (el valor entre paréntesis después de cada valor medio). Por ejemplo, de la Tabla 4 se deduce un nivel valle en estado estacionario que va de 0,11 ng/mL a 0,79 ng/mL, tomando el nivel valle para 10 mg, 0,45 ng/mL, añadiendo 0,34 para obtener el valor máximo de 0,79 y restando 0,34 para obtener el valor mínimo de 0,11. De manera análoga, a partir de los datos de las Tablas 4 y 5 se pueden deducir otros rangos de niveles valle en estado estacionario y rangos para la C_{max}.

Frecuencia de los sofocos

Frecuencia de sofocos moderados e intensos

Se registró el número total de sofocos calificados como moderados e intensos, como media semanal para cada grupo de tratamiento. Como puede verse en la Tabla 6, el grupo de tratamiento de 10 mg mostró el mejor efecto del tratamiento.

Tabla 6
Frecuencia media semanal del número de sofocos moderados e intensos (ITT)

		Grupo de tratamiento					
Punto temporal	Parámetro estadístico	Placebo N=19	10 mg N=22	25 mg N=20	50 mg N=21	100 mg N=18	Total N=100
Línea de base	N Media (DT)	18 61,3 (12,84)	22 63,1 (14,23)	19 65,9 (44,30)	21 71,9 (36,92)	17 58,5 (12,67)	97 64,4 (27,81)
Semana 1	N Media (DT)	18 41,2 (24,39)	22 30,4 (18,92)	17 57,7 (50,49)	20 41,7 (23,79)	17 41,9 (24,23)	94 41,9 (30,37)
Semana 2	N Media (DT)	17 36,6 (25,48)	20 18,5 (13,34)	17 42,3 (49,73)	18 32,8 (25,52)	17 35,6 (28,06)	89 32,7 (30,72)
Semana 3	N Media (DT)	17 33,6 (24,80)	20 14,5 (11,92)	17 43,3 (57,15)	18 29,6 (25,09)	16 24,5 (24,06)	88 28,7 (32,62)
Semana 4	N Media (DT)	16 29,5 (24,53)	20 13,4 (11,54)	17 37,4 (54,76)	18 29,4 (26,53)	15 18,6 (19,16)	86 25,4 (31,29)

Abreviaturas: (DT) = desviación típica

En la Figura 1 se expone la representación gráfica de los datos de la Tabla 6. El grupo de 10 mg mostró la mayor reducción en el número de sofocos en cada punto temporal semanal.

Frecuencia total de sofocos

Se registró el número total de sofocos calificados como leves, moderados e intensos (todos los sofocos) como media semanal para cada grupo de tratamiento. Como puede verse en la Tabla 7, el grupo de tratamiento de 10 mg mostró la mayor reducción en el número de sofocos en cada punto temporal semanal, y muestra una vez más el mejor efecto de tratamiento.

Tabla 7
Frecuencia media semanal del número de sofocos leves, moderados e intensos (ITT)

		Grupo de tratamiento					
Punto temporal	Parámetro estadístico	Placebo N=19	10 mg N=22	25 mg N=20	50 mg N=21	100 mg N=18	Total N=100
Línea de base	N Media (DT)	18 65,2 (13,29)	22 66,0 (13,89)	19 75,8 (46,46)	21 76,0 (36,96)	17 63,6 (13,23)	97 69,5 (28,66)
Semana 1	N Media (DT)	18 46,7 (23,56)	22 36,0 (18,97)	17 64,4 (48,88)	20 54,0 (27,15)	17 48,6 (23,32)	94 49,3 (30,45)
Semana 2	N Media (DT)	17 40,1 (23,88)	20 27,2 (15,16)	17 48,0 (48,80)	18 45,8 (25,16)	17 41,6 (27,37)	89 40,1 (30,03)
Semana 3	N Media (DT)	17 38,7 (25,25)	20 21,2 (12,99)	17 46,6 (56,27)	18 40,5 (22,37)	16 29,4 (23,91)	88 34,9 (31,91)
Semana 4	N Media (DT)	16 34,9 (30,84)	20 19,1 (12,95)	17 42,4 (53,18)	18 37,9 (23,45)	15 23,1 (19,45)	86 31,3 (31,52)

Abreviaturas: (DT) = desviación típica

En la Figura 2 se expone la representación gráfica de los datos de la Tabla 7.

Intensidad de los sofocos

También se evaluaron los sofocos según su intensidad, puntuando con un "1" un sofoco leve, puntuando con un "2" un sofoco moderado y puntuando con un "3" un sofoco intenso. La intensidad media de los sofocos se puede deducir tomando la suma del total obtenido multiplicando la frecuencia total de los sofocos dentro de cada grupo (leves, moderados o intensos) por la puntuación asignada a ese tipo de sofoco (1, 2 o 3, respectivamente) y dividiendo después el total por la frecuencia de todos los sofocos. Esto proporciona la intensidad media, y después se promedia durante el período de una semana y se presenta en la Tabla 8. En la Figura 3 se expone una gráfica de los datos de la Tabla 8. La dosis de 10 mg obtuvo la mayor reducción en la intensidad de los sofocos en todos los puntos temporales.

Tabla 8
Puntuaciones medias de intensidad por semana (ITT)

		Grupo de tratamiento					
Punto temporal	Parámetro estadístico	Placebo N=19	10 mg N=22	25 mg N=20	50 mg N=21	100 mg N=18	Total N=100
Línea de base	N Media (DT)	18 2,36 (0,430)	22 2,37 (0,347)	19 2,26 (0,348)	21 2,14 (0,313)	17 2,21 (0,330)	97 2,27 (0,359)
Semana 1	N Media (DT)	18 2,12 (0,397)	22 1,99 (0,460)	17 2,12 (0,392)	20 1,92 (0,402)	17 2,04 (0,334)	94 2,03 (0,401)
Semana 2	N Media (DT)	17 2,11 (0,446)	20 1,80 (0,514)	17 2,09 (0,447)	17 1,88 (0,535)	17 2,01 (0,406)	88 1,97 (0,478)
Semana 3	N Media (DT)	16 2,00 (0,482)	19 1,84 (0,570)	16 2,14 (0,408)	18 1,86 (0,544)	16 1,88 (0,473)	85 1,94 (0,503)
Semana 4	N Media (DT)	14 1,94 (0,504)	18 1,86 (0,562)	16 2,06 (0,404)	18 1,83 (0,568)	15 1,89 (0,484)	81 1,91 (0,505)

Abreviaturas: (DT) = desviación típica

Puntuación compuesta de sofocos

Se calculó una puntuación compuesta, que tiene en cuenta tanto la frecuencia total como la intensidad media, multiplicando la intensidad media semanal de la paciente por la frecuencia total de los sofocos de esa paciente, para obtener la puntuación compuesta. El índice compuesto es una medida útil de la mitigación global de la carga de sofocos. En la Tabla 9 se reflejan las puntuaciones compuestas para los grupos de tratamiento. La Figura 4 es una representación gráfica de los datos de la Tabla 9. La puntuación compuesta indica que el grupo de 10 mg presentó la mayor reducción en la puntuación compuesta en cada punto temporal semanal.

Tabla 9
Puntuaciones compuestas por semana (ITT)

		Grupo de tratamiento					
Punto temporal	Parámetro estadístico	Placebo N=19	10 mg N=22	25 mg N=20	50 mg N=21	100 mg N=18	Total N=100
Línea de base	N Media (DT)	18 155,17 (47,09)	22 156,45 (38,91)	19 165,47 (119,10)	21 162,19 (76,44)	17 140,35 (36,82)	97 156,40 (69,97)
Semana 1	N Media (DT)	18 98,44 (54,65)	22 73,68 (41,67)	17 142,71 (125,55)	20 104,35 (55,52)	17 104,35 (68,35)	94 102,98 (74,70)
Semana 2	N Media (DT)	17 86,24 (57,05)	20 47,75 (24,95)	17 102,82 (118,57)	18 87,78 (54,61)	17 87,18 (74,31)	89 81,25 (72,30)
Semana 3	N Media (DT)	17 80,29 (55,48)	20 37,15 (21,96)	17 102,59 (139,75)	18 77,67 (51,87)	16 59,75 (62,00)	88 70,52 (77,19)
Semana 4	N Media (DT)	16 69,31 (57,98)	20 34,35 (23,48)	17 89,59 (134,32)	18 75,06 (55,82)	15 43,67 (40,32)	86 61,92 (73,76)

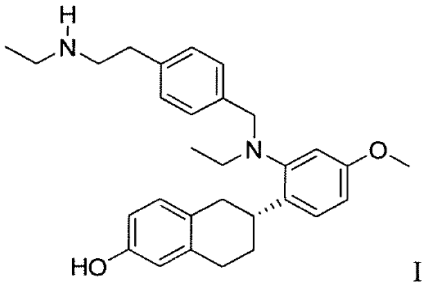
Abreviaturas: (DT) = desviación típica

Tomados en conjunto, los datos presentados en la presente memoria demuestran la reducción inesperada y sorprendentemente consistente de la incidencia y la intensidad de los sofocos para la dosis más baja ensayada (10 mg) en comparación con el placebo y tres dosis más altas. Este descubrimiento no sólo es inesperado y sorprendente, sino potencialmente beneficioso. En general, la posibilidad de utilizar una dosis más baja sugiere un menor costo de materiales, así como una probabilidad disminuida de efectos secundarios o de efectos en dianas no deseadas, que tienden a aumentar a medida que se incrementa la dosis de cualquier fármaco.

Cuando se analizó el efecto del compuesto de fórmula I, a la dosis de 10 mg, por concentración de fármaco en el plasma y se comparó con su eficacia, se observó que la cohorte de menor concentración evidenció una eficacia similar a la de la cohorte de mayor concentración. Por ejemplo, en un análisis, una cohorte con un intervalo de concentración en plasma 2 horas después de la administración de 0,43 ng/mL a 0,53 ng/mL del compuesto de fórmula I tenía una eficacia en la reducción de la frecuencia de sofocos (-75%) similar a la de la cohorte de mayor concentración, que tenía un intervalo de 0,66 ng/mL a 1,34 ng/mL (-77%). Esto indica que pueden ser eficaces dosis más bajas del compuesto de fórmula I, por ejemplo 5 mg, 2,5 mg o 1 mg.

REIVINDICACIONES

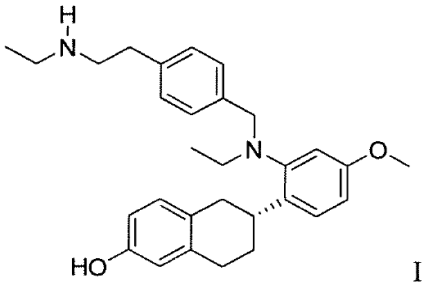
1. Una forma farmacéutica unitaria que comprende de 0,9 a 1,1 mg, de 2,2 a 2,8 mg, de 4,4 a 5,6 mg o de 9 a 11 mg del compuesto de fórmula I en forma de su sal de dihidrocloruro



I

para uso en un método para tratar alteraciones vasomotoras en una mujer perimenopáusica o postmenopáusica que lo necesite, en donde el método comprende la administración una vez al día de dicha forma farmacéutica unitaria a la paciente.

2. El uso de un compuesto de fórmula I en forma de su sal de dihidrocloruro



I

en la fabricación de un medicamento para tratar alteraciones vasomotoras en una mujer perimenopáusica o postmenopáusica que lo necesite, en donde el medicamento es una forma farmacéutica unitaria que comprende de 0,9 a 1,1 mg, de 2,2 a 2,8 mg, de 4,4 a 5,6 mg o de 9 a 11 mg de dicho compuesto, y en donde el método comprende la administración una vez al día de dicha forma farmacéutica unitaria a la paciente.

3. La forma farmacéutica unitaria para uso según la reivindicación 1, o el uso según la reivindicación 2, en donde la forma farmacéutica unitaria comprende 1, 2,5, 5 o 10 mg del compuesto de fórmula I en forma de su sal de dihidrocloruro.

4. La forma farmacéutica unitaria para uso según la reivindicación 1, o el uso según la reivindicación 2, en donde la forma farmacéutica unitaria comprende 10 mg del compuesto de fórmula I en forma de su sal de dihidrocloruro.

5. La forma farmacéutica unitaria para uso o el uso según las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. La forma farmacéutica unitaria según la reivindicación 5, en donde la forma farmacéutica unitaria es un comprimido o cápsula adecuados para la administración por vía oral.

7. La forma farmacéutica unitaria según la reivindicación 6, en donde tras la administración por vía oral la forma farmacéutica unitaria se disuelve más de 50% en el estómago antes de que se la permita pasar al intestino delgado.

8. La forma farmacéutica unitaria según la reivindicación 7, en donde la forma farmacéutica unitaria no está revestida con un revestimiento resistente a los ácidos.

9. La forma farmacéutica unitaria para uso o el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la forma farmacéutica unitaria se administra por vía oral, una vez al día; y, opcionalmente, en donde la forma farmacéutica unitaria es un comprimido o cápsula adecuados para la administración por vía oral.

10. La forma farmacéutica unitaria para uso o el uso según la reivindicación 9, en donde la forma farmacéutica unitaria es un comprimido o cápsula adecuados para la administración por vía oral, y se disuelve más de 50% en el estómago antes de que se la permita pasar al intestino delgado, opcionalmente en donde la forma farmacéutica unitaria no está revestida con un revestimiento resistente a los ácidos.

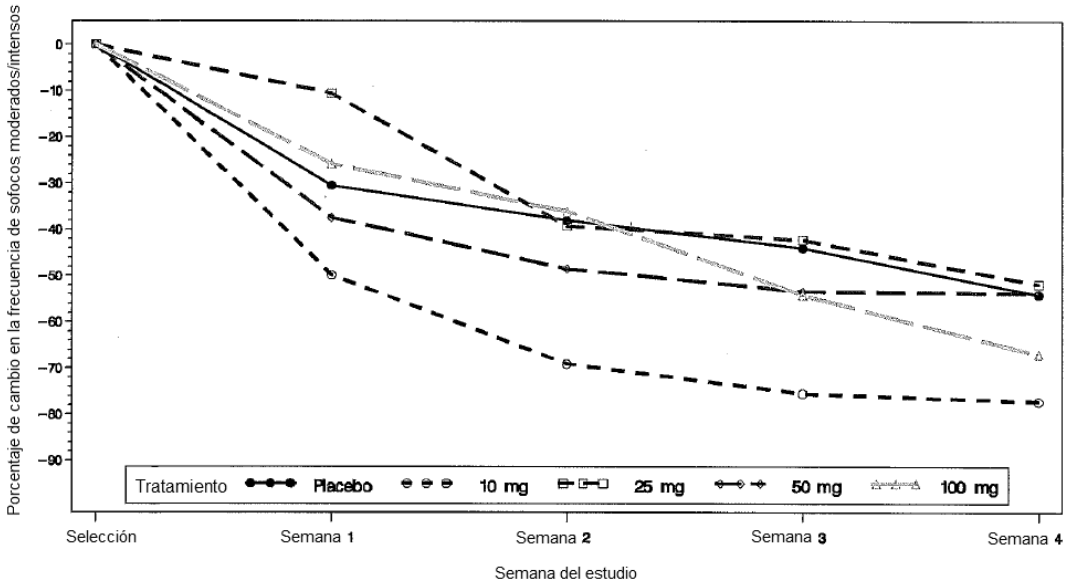

Porcentaje de cambio en la frecuencia de sofocos moderados/intensos
0
−10
−20
−30
−40
−50
−60
−70
−80
−90
Tratamiento
Placebo
10 mg
25 mg
50 mg
100 mg
Selección
Semana 1
Semana 2
Semana 3
Semana 4
Semana del estudio

FIG. 1

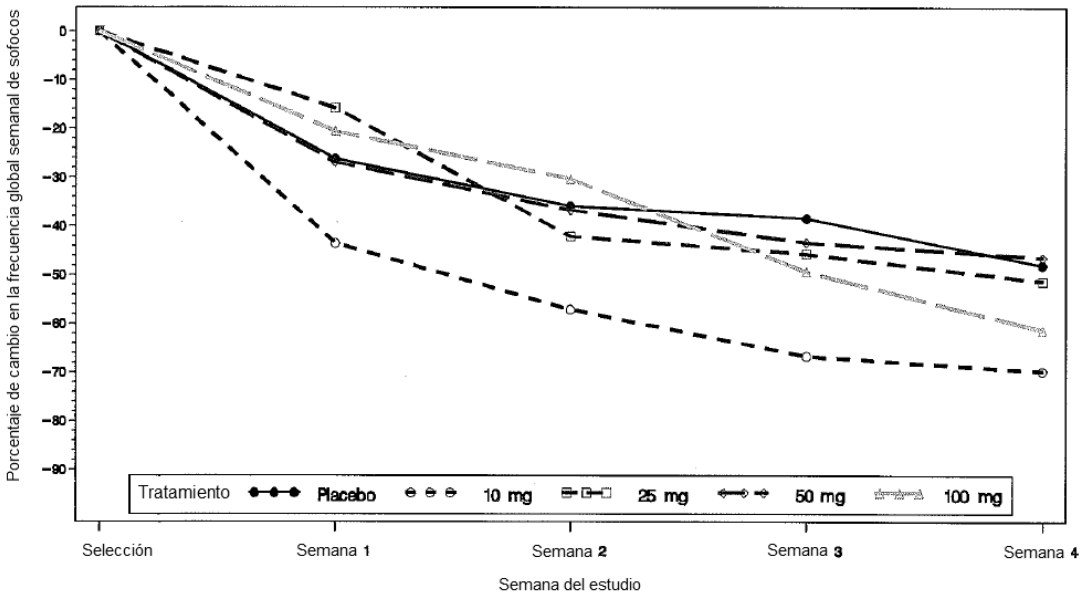

Porcentaje de cambio en la frecuencia global semanal de sofocos
0
−10
−20
−30
−40
−50
−60
−70
−80
−90
Tratamiento
Placebo
10 mg
25 mg
50 mg
100 mg
Selección
Semana 1
Semana 2
Semana 3
Semana 4
Semana del estudio

FIG. 2

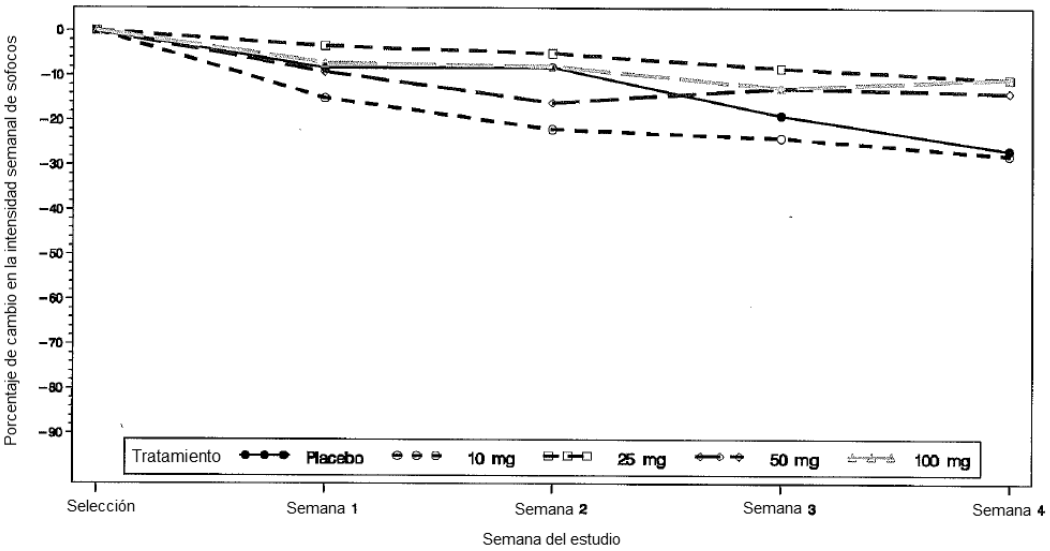

Porcentaje de cambio en la intensidad semanal de sofocos
0
−10
−20
−30
−40
−50
−60
−70
−80
−90
Tratamiento
Placebo
10 mg
25 mg
50 mg
100 mg
Selección
Semana 1
Semana 2
Semana 3
Semana 4
Semana del estudio

FIG. 3

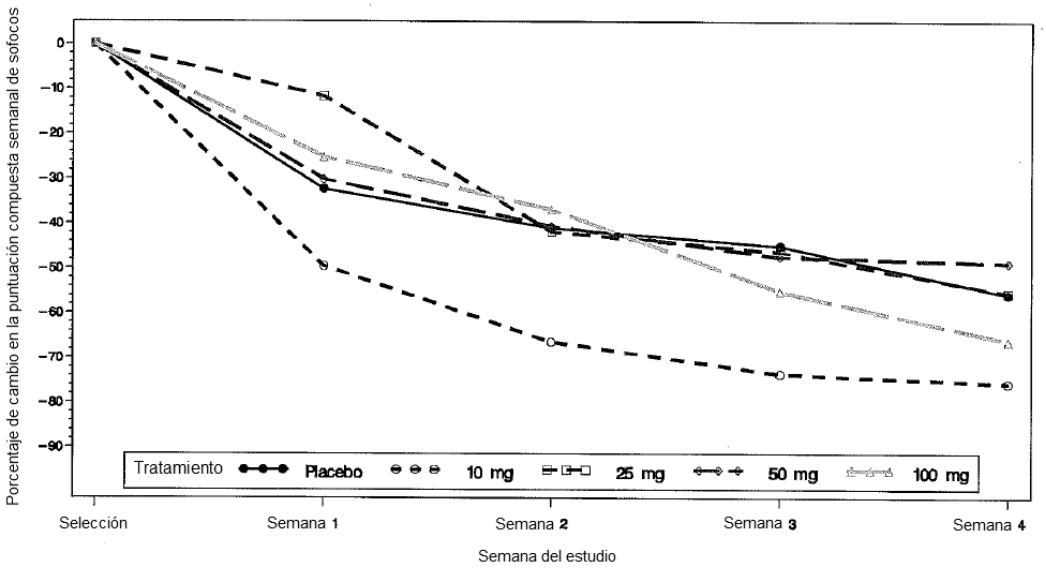

Porcentaje de cambio en la puntuación compuesta semanal de sofocos
0
−10
−20
−30
−40
−50
−60
−70
−80
−90
Tratamiento
Placebo
10 mg
25 mg
50 mg
100 mg
Selección
Semana 1
Semana 2
Semana 3
Semana 4
Semana del estudio

FIG. 4