

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 326**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2006 PCT/EP2006/064825**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2007 WO07014929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2006 E 06764270 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 1912650**

54 Título: **Uso de flibanserina en el tratamiento de la obesidad**

30 Prioridad:

03.08.2005 EP 05016867

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2017

73 Titular/es:

SPROUT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
400 Somerset Corporate Blvd.
Bridgewater, NJ 08807, US

72 Inventor/es:

CECI, ANGELO y
SCHINDLER, MARCUS

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 646 326 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de flibanserina en el tratamiento de la obesidad

5 La invención se refiere al uso de flibanserina en el tratamiento de la obesidad.

Antecedentes de la invención

10 La ingesta de alimentos y su conversión en el cuerpo es una parte esencial de la vida para todos los seres vivos. Por lo tanto, las desviaciones en la ingesta y conversión de alimentos generalmente derivan en problemas e incluso enfermedad. Los cambios en el estilo de vida y la nutrición de los humanos, especialmente en países industrializados, han fomentado el sobrepeso mórbido (también conocido como corpulencia u obesidad) en las últimas décadas.

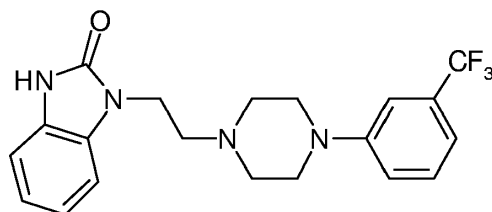
15 La prevalencia de la obesidad ha aumentado significativamente en la década pasada en los Estados Unidos y muchos otros países desarrollados, (Fiegal y col., Int. J. Obesity 22:39-47 (1998), Mokdad y col., JAMA 282:1519-1522 (1999)). Puesto que la obesidad está asociada con un riesgo significativamente elevado de diabetes, especialmente de diabetes tipo 2, dislipidemia, arteriosclerosis, enfermedad coronaria, hipertensión y muchas otras enfermedades graves, así como con la mortalidad global por todas estas causas (Must y col., JAMA 282:1523-1529 (1999), Calle y col., N. Engl. J. Med. 341:1097-1105 (1999)), weight reduction is critical for the obese patient (Blackburn, Am. J. Clin. Nutr. 69:347-349 (1999), Galuska y col., JAMA 282:1576 (1999)). Asimismo, un alto peso corporal por sí solo ya impone una mayor tensión al aparato de soporte y movilidad, que puede derivar en dolor crónico y enfermedades tales como la artritis o la osteoartritis. Por tanto, la obesidad es un problema de salud grave para la sociedad.

25 Hay pruebas fehacientes de que la farmacoterapia puede mejorar la pérdida de peso cuando se combina con intervenciones destinadas a un cambio del estilo de vida (National Heart, Lung and Blood Institute, Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report, NIH Publication No. 98-4083, September 1998). Aun así, las terapias farmacológicas de las que se dispone para
30 favorecer la pérdida de peso no proporcionan un beneficio adecuado a muchos pacientes obesos debido a sus efectos secundarios, contraindicaciones o a la falta de respuesta positiva (National Heart, Lung and Blood Institute, Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report, NIH Publication No. 98-4083, September 1998). Por consiguiente, hay motivación por el desarrollo de tratamientos nuevos y alternativos para el tratamiento de la obesidad.

35 Aparte de la actividad física y un cambio en la nutrición, actualmente no hay una opción de tratamiento que resulte convincente para la reducción efectiva del peso corporal. Sin embargo, puesto que la obesidad es un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedades graves, e incluso mortales, lo más importante es tener acceso a sustancias farmacéuticamente activas para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad.

Descripción de la invención

40 El compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenyl)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona (flibanserina) se desvela en forma de su clorhidrato en la solicitud de patente europea EP-A-526434y tiene la estructura química
45 siguiente:



1 x HCl

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

Sorprendentemente, se ha encontrado que la flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de hidratos y/o solvatos de las mismas, ha demostrado ser un agente para la pérdida de peso y, por lo tanto, es útil para tratar la obesidad.

5

Tal y como se usa en el presente documento, el término "obesidad" significa un exceso de tejido adiposo en el cuerpo. En este sentido, la obesidad se debe ver fundamentalmente como el aumento del grado de gordura que conlleva un riesgo para la salud. No hay una distinción clara entre individuos normales, individuos con sobrepeso y aquellos que padecen obesidad, pero se presupone que el riesgo para la salud concomitante a la

10

obesidad aumenta continuamente a medida que aumenta el nivel de gordura. Por motivos de simplicidad, en la presente invención, se considera preferentemente que los individuos con un índice de masa corporal (IMC), que se define como el peso corporal medido en kilogramos dividido por la altura (en metros) al cuadrado, por encima de un valor de 25, y más especialmente por encima de 30, padecen obesidad.

15

Un objetivo de la presente invención está dirigido al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.

20

La indicación obesidad incluye, en particular, la obesidad exógena, la obesidad hiperinsulinémica, la obesidad hiperplásica, la adiposidad hiperfisaria, la obesidad hipoplásica, la obesidad hipotiroidea, la obesidad hipotalámica, la obesidad sintomática, la obesidad infantil, la obesidad en la parte superior del cuerpo, la obesidad alimentaria, la obesidad hipogonadal y la obesidad central.

25

Por lo tanto, la presente invención también está dirigida al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad exógena, la obesidad hiperinsulinémica, la obesidad hiperplásica, la adiposidad hiperfisaria, la obesidad hipoplásica, la obesidad hipotiroidea, la obesidad hipotalámica, la obesidad sintomática, la obesidad infantil, la obesidad en la parte superior del cuerpo, la obesidad alimentaria, la obesidad hipogonadal y la obesidad central.

30

En otra realización, esta invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la preparación de un medicamento para el fomento, aumento o favorecimiento de la pérdida de peso.

35

Asimismo, esta invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la preparación de un medicamento para la prevención de la ganancia de peso corporal.

40

En otra realización, esta invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la preparación de un medicamento para la inhibición o reducción del apetito.

45

También se desvela en el presente documento (no se reivindica) el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos asociados a la obesidad, tales como el síndrome metabólico (síndrome X), la hipertensión, la osteoartritis, la diabetes, especialmente la diabetes tipo II, las complicaciones de la diabetes, entre las que se incluyen la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la resistencia a la insulina, la tolerancia patológica a la glucosa, la encefalorragia, las enfermedades cardíacas, la insuficiencia cardíaca, la arteriosclerosis, la artritis, la gonitis, el accidente cerebrovascular y la dislipidemia, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas.

55

Para el tratamiento de las enfermedades antes citadas, también se puede coadministrar flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, con una segunda sustancia activa seleccionada de entre el grupo que consiste en

60

- sustancias activas para el tratamiento de la diabetes,
- sustancias activas para el tratamiento de complicaciones diabéticas,
- sustancias activas para el tratamiento de la obesidad,
- sustancias activas para el tratamiento de la presión arterial alta,
- 5 • sustancias activas para el tratamiento de la hiperlipidemia, arteriosclerosis incluida,
- sustancias activas para el tratamiento de la dislipidemia, arteriosclerosis incluida,
- sustancias activas para el tratamiento de la artritis.

Ejemplos de sustancias activas para el tratamiento de la diabetes son los sensibilizadores a la insulina, los
10 acelerantes de la secreción de insulina, las biguanidas, las insulinas, los inhibidores de la α -glucosidasa y los agonistas del adrenoreceptor β_3 .

Entre los sensibilizadores a la insulina se incluyen las glitazonas, en particular, pioglitazona y sus sales
(preferentemente el clorhidrato), troglitazona, rosiglitazona y sus sales (preferentemente el maleato), JTT-501, GI-
15 262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702 y GW-1929.

Entre los acelerantes de la secreción de insulina se incluyen las sulfonilureas, tales como, por ejemplo, tolbutamida,
cloropropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida y sus sales amónicas, glibenclamida, gliclazida y
glimpirida. Ejemplos adicionales de acelerantes de la secreción de insulina son la repaglinida, la nateglinida, la
20 mitiglinida (KAD-1229) y el JTT-608.

Entre las biguanidas se incluyen la metformina, buformina y fenformina.

Entre las insulinas se incluyen las obtenidas de animales, en particular de ganado o cerdos, las insulinas humanas
25 semisintéticas que se sintetizan enzimáticamente a partir de la insulina obtenida de animales, la insulina humana
obtenida mediante ingeniería genética, por ejemplo, a partir de *Escherichia coli* o levaduras. Asimismo, el término
insulina también incluye la insulina-zinc (que contiene del 0,45 a 0,9 por ciento en peso de zinc) y la protamina-
insulina-zinc, que se puede obtener a partir de cloruro de zinc, sulfato de protamina e insulina. La insulina también
se puede obtener a partir de fragmentos o derivados de la insulina (por ejemplo INS-1, etc.).

30 La insulina también puede incluir diferentes clases, por ejemplo, en lo que respecta al tiempo de inicio y la duración
del efecto ("tipo acción ultrainmediata", "tipo acción inmediata", "tipo bifásica", "tipo intermedio", "tipo acción
prolongada", etc.), que se seleccionan dependiendo del estado patológico del paciente.

35 Entre los inhibidores de la α -glucosidasa se incluyen la acarbosa, la voglibosa, el miglitol y el emiglitalo.

Entre los agonistas del adrenoreceptor β_3 se incluyen el AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Entre las sustancias activas para el tratamiento de la diabetes distintas de las antes mencionadas se incluyen el
40 ergoset, la pramlintida, la leptina, el BAY27-9955, así como los inhibidores de la glucógeno fosforilasa, los
inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, los inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, los inhibidores de la
dipeptidilproteasa, la glipazida y la gliburida.

Entre las sustancias activas para el tratamiento de las complicaciones diabéticas se incluyen, por ejemplo, los
45 inhibidores de la aldosa reductasa, los inhibidores de la glicación y los inhibidores de la proteína quinasa C, los
bloqueadores de la DPPIV, los análogos del GLP-1 o GLP-2 y los inhibidores del SGLT-2.

Inhibidores de la aldosa reductasa son, por ejemplo, el tolrestat, epalrestat, imirestat, zenarestat, SNK-860,
zopolrestat, ARI-50i y AS-3201.

50 Un ejemplo de inhibidor de la glicación es la pimagedina.

Inhibidores de la proteína C quinasa son, por ejemplo, el NGF y el LY-333531.

55 Bloqueadores de la DPPIV son, por ejemplo, el LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) y el 815541, 823093 y 825964
(todos de GlaxoSmithkline).

Análogos del GLP-1 son, por ejemplo, la liraglutida (NN2211) (NovoNordisk), el CJC1131 (Conjuchem) y la
exenatida (Amylin).

60

Inhibidores del SGLT-2 son, por ejemplo, el AVE-2268 (Aventis) y el T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

Entre las sustancias activas distintas de las antes mencionadas para el tratamiento de las complicaciones diabéticas se incluyen el alprostadil, el clorhidrato de tiaprida, el cilostazol, el clorhidrato de mexiletina, el eicosapentato de etilo, la memantina y la pimagedina (ALT-711).

Entre las sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, distintas de la flibanserina, se incluyen los inhibidores de la lipasa y los anorécticos.

10 Un ejemplo preferido de un inhibidor de la lipasa es el orlistat.

Ejemplos de anorécticos preferidos son la fenetermina, el mazindol, la fluoxetina, la sibutramina, la baiamina, la (S)-sibutramina, el SR-141716 y el NGD-95-1.

15 Entre las sustancias activas distintas de las antes mencionadas para el tratamiento de la obesidad se incluyen la lipstatina, el rimonabant y el topiramato.

Además, para los propósitos de esta solicitud, en el grupo de sustancias activas de sustancias activas antiobesidad también se incluyen los anorécticos, de los cuales se deberían destacar los 3 agonistas, las sustancias activas tiromiméticas y los antagonistas del NPY. La gama de sustancias que se pueden considerar como sustancias activas antiobesidad o anorécticas preferidas se indica mediante la lista adicional siguiente, a modo de ejemplo: fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fenetermina, un agonista de la colecistoquinina-A (en adelante denominada CCK-A), un inhibidor de la recaptación de monoamina (tal como, por ejemplo, sibutramina), una sustancia activa simpaticomimética, una sustancia activa serotoninérgica (tal como, por ejemplo, dexfenfluramina y fenfluramina, un agonista del 5-HT_{2C} tal como el BVT.933 o el APD356), un antagonista de la dopamina (tal como, por ejemplo, bromocriptina o pramipexol), un mimético o agonista del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un análogo de la hormona estimulante de melanocitos, un antagonista del receptor de cannabinoides (rimonabant, ACOMPLIA TM), un antagonista de la MCH, la proteína OB (en adelante denominada leptina), un análogo de la leptina, una antagonista de la ácido graso sintasa (FAS), un agonista del receptor de leptina, un antagonista de la galanina y un inhibidor o reductor de la lipasa GI (tal como, por ejemplo, orlistat). Entre otros anorécticos se incluyen los agonistas de la bombesina, la dehidroepiandrosterona o sus análogos, los agonistas y antagonistas del receptor de glucocorticoides, los antagonistas del receptor de orexina, los antagonistas de la proteína urocortina vinculante, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagor tipo 1, tales como, por ejemplo, exendina, AC 2993, CJC-1131, ZP10 o GRT0203Y, inhibidores del DPPIV y factores neurotróficos ciliares, tales como, por ejemplo, las axokinas. En este contexto, cabe hacer mención también a las formas de terapia que producen pérdida de peso mediante aumento de la oxidación de ácidos grasos en el tejido periférico, tales como, por ejemplo, los inhibidores de la acetil-CoA-carboxilasa.

Entre las sustancias activas para el tratamiento de la presión arterial alta se incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del calcio, los abridores del canal de potasio y los antagonistas de la angiotensina II.

Entre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se incluyen el captopril, enalapril, alacepril, delapril (clorhidrato), lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril y la manidipina (clorhidrato).

45 Ejemplos de antagonistas del calcio son la nifedipina, amlodipina, efonidipina y nicardipina.

Entre los abridores del canal de potasio se incluyen el levromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121.

50 Entre los antagonistas de la angiotensina II se incluyen el telmisartán, losartán, candesartán cilexetilo, valsartán, irbesartán, CS-866 y E4177.

Entre las sustancias activas para el tratamiento de la hiperlipidemia, arteriosclerosis incluida, se incluyen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y los compuestos de fibrato.

55 Entre los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incluyen la pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, el lipantil, la cerivastatina, la itavastatina, el ZD-4522 y sus sales.

Entre los compuestos de fibrato se incluyen el bezafibrato, clinofibrato, clofibrato y simfibrato.

60

Entre las sustancias activas para el tratamiento de la dislipidemia, arteriosclerosis incluida, se incluyen, por ejemplo, medicamentos que elevan los niveles de HDL, tales como, por ejemplo, al ácido nicotínico y los derivados y las preparaciones del mismo, tales como, por ejemplo, el niaspán, así como los antagonistas del receptor del ácido nicotínico.

5

Entre las sustancias activas para el tratamiento de la artritis se incluyen los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), particularmente los inhibidores de la COX2, tales como, por ejemplo, el meloxicam o el ibuprofeno.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la flibanserina se puede usar en forma de la base libre, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas. Entre las sales de adición de ácido adecuadas se incluyen, por ejemplo, las de los ácidos seleccionados de entre ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido cítrico. También se pueden usar mezclas de las sales de adición de ácido antes mencionadas. De entre las sales de adición de ácido antes mencionadas, las preferidas son el clorhidrato y el bromhidrato, en particular el clorhidrato. Si la flibanserina se usa en forma de la base libre, se usa preferentemente en forma de polimorfo A de flibanserina, tal y como se desvela en el documento WO 03/014079.

Las sustancias activas que son adecuadas para su combinación con flibanserina dentro de las enseñanzas de la presente invención (no reivindicadas) y que se han mencionado anteriormente también pueden ser capaces de formar sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre las sales representativas se incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexiresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de la N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodido y valerato.

Asimismo, cuando los otros compuestos antiobesidad llevan un resto ácido, entre las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos adecuadas se pueden incluir las sales de metales alcalinos, por ejemplo, las sales de sodio o potasio; las sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de calcio o magnesio; y las sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, las sales de amonio cuaternario.

Las sustancias activas que son adecuadas para su combinación con flibanserina pueden tener centros quirales y presentarse como racematos, mezclas racémicas y como diastómeros individuales o enantiómeros con todas las formas isoméricas incluidas en la presente invención. Por lo tanto, cuando un compuesto es quiral, se incluyen dentro del alcance de la invención los enantiómeros individuales, sustancialmente libres de los otros. Además se incluyen todas las mezclas de los dos enantiómeros. También se incluyen dentro del alcance de la invención los polimorfos y los hidratos de los compuestos de la presente invención.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de flibanserina y de las sustancias activas que son adecuadas para su combinación con flibanserina. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que sean fáciles de convertir in vivo en el compuesto requerido.

La flibanserina, opcionalmente usada en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, o en forma de polimorfo A de flibanserina, así como los otros compuestos antiobesidad, se pueden incorporar a la preparación farmacéutica convencional en forma sólida, líquida o de aerosol. Las composiciones se pueden presentar, por ejemplo, en una forma adecuada para su administración oral, rectal o parenteral o para su inhalación nasal: entre las formas preferidas se incluyen, por ejemplo, las cápsulas, los comprimidos, los comprimidos recubiertos, las ampollas, los supositorios y los aerosoles nasales.

55

Los ingredientes activos se pueden incorporar en excipientes o vehículos usados convencionalmente en composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, talco, goma arábica, lactosa, gelatina, estearato de magnesio, fécula de maíz, vehículos acuosos o no acuosos, polivinilpirrolidona, glicéridos semisintéticos de ácidos grasos, cloruro de benzalconio, fosfato sódico, EDTA y polisorbato 80. Ventajosamente, las composiciones se formulan en unidades de dosificación, estando cada unidad de dosificación adaptada para suministrar una dosis única

60

del ingrediente activo.

Dentro de la presente invención, la flibanserina se administra preferentemente en una cantidad tal que se apliquen entre 0,01 y 400 mg de flibanserina por dosificación única. Se prefieren los intervalos de entre 1,0 y 300 mg, siendo particularmente preferido entre 2,0 y 200 mg de flibanserina. Las formas de dosificación adecuadas pueden contener, por ejemplo, 5, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 mg de flibanserina. El intervalo de dosis aplicable al día se encuentra entre 0,1 y 400, preferentemente entre 1,0 y 300, más preferentemente entre 2 y 200 mg. Los valores antes mencionados se basan en flibanserina en forma de la base libre. Si la flibanserina se aplica en forma de una de sus sales de adición de ácido, los valores correspondientes se calculan fácilmente a partir de los valores antes mencionados. Ventajosamente, la flibanserina se puede administrar en una dosis diaria única, o se puede administrar la dosis diaria total en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

En las composiciones de esta invención, se puede variar la dosificación de los ingredientes activos adecuados para su coadministración con flibanserina. Sin embargo, es necesario que la cantidad de ingredientes activos sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. La dosificación seleccionada y la forma de dosificación dependen del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. Los intervalos de dosificación de la combinación son aproximadamente de una décima a una vez los intervalos efectivos clínicamente requeridos para inducir el efecto terapéutico deseado, respectivamente, cuando los compuestos se usan individualmente.

En el caso del compuesto preferido orlistat, las dosis diarias particularmente preferidas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 100 a 400 mg. En el caso del compuesto preferido sibutramina, las dosis diarias particularmente preferidas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 5 a 15 mg. En el caso del compuesto preferido fentermina, las dosis diarias particularmente preferidas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 30 a 90 mg. Las formas de dosificación adecuadas pueden contener, por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 mg de los compuestos antes mencionados. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o se puede administrar la dosis diaria total en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mediante mezcla de la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, desintegrantes tales como fécula de maíz o ácido alginico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retardar la liberación tales como carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Por consiguiente, los comprimidos recubiertos se pueden preparar mediante recubrimiento de núcleos producidos de forma análoga a los comprimidos con sustancias usadas normalmente para el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o impedir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. Similarmente, el recubrimiento del comprimido puede consistir en varias capas para conseguir la liberación retardada, usando posiblemente los excipientes antes mencionado para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un mejorador del sabor, por ejemplo, un saborizante tal como el extracto de vainilla o de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como la carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de la condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como los p-hidroxibenzoatos.

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

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mediante mezcla de las sustancias activas con vehículos inertes tales como la lactosa o el sorbitol y se pueden envasar en cápsulas de gelatina.

Los supositorios adecuados se pueden hacer, por ejemplo, mediante mezcla con vehículos facilitados para este propósito, tales como grasas neutras, polietilenglicol o derivados de los mismos.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

5

A)

Comprimidos	por comprimido
Clorhidrato de flibanserina	100 mg
lactosa	240 mg
fécula de maíz	340 mg
polivinilpirrolidona	45 mg
estearato de magnesio	15 mg
	740 mg

La sustancia finamente triturada, la lactosa y algo de la fécula de maíz se mezclan juntas. Se tamiza la mezcla y, a continuación, se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se
10 seca. Los gránulos, la fécula de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan juntos. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B)

Comprimidos	por comprimido
Clorhidrato de flibanserina	80 mg
fécula de maíz	190 mg
lactosa	55 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
carboximetilalmidón sódico	23 mg
estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

15 La sustancia activa finamente triturada, algo de la fécula de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona se mezclan juntas, se tamiza la mezcla y se trabaja con la fécula de almidón restante y agua para formar un granulado que se seca y tamiza. Se añaden y se mezclan el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio y se comprime la mezcla para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

20 C)

Comprimidos recubiertos	por comprimido recubierto
Clorhidrato de flibanserina	5 mg
fécula de maíz	41,5 mg
lactosa	30 mg
polivinilpirrolidona	3 mg
estearato de magnesio	0,5 mg
	80 mg

La sustancia activa, la fécula de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona se mezclan minuciosamente y se humedecen con agua. La masa húmeda se empuja a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45 °C y, a continuación, se hacen pasar los gránulos a través del mismo tamiz. Una vez que se ha
25 mezclado el estearato de magnesio, se comprimen los núcleos de comprimidos convexos con un diámetro de 6 mm en una máquina de fabricación de comprimidos. Los núcleos de comprimido así producidos se recubren de una forma conocida con un recubrimiento que consiste esencialmente en azúcar y talco. Los comprimidos recubiertos acabados se pulen con cera.

30 D)

Cápsulas	por cápsula
Clorhidrato de flibanserina	1 50 mg
Fécula de maíz	268,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
	420 mg

La sustancia y la fécula de maíz se mezclan y se humedecen con agua. Se tamiza y seca la masa húmeda. Se tamizan los gránulos secos y se mezclan con estearato de magnesio. La mezcla acabada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

5

E) Solución de ampolla

Clorhidrato de flibanserina	50 mg
cloruro sódico	50 mg
agua para iny.	5 ml

Se disuelve en agua la sustancia activa a su propio pH u, opcionalmente, a pH de 5,5 a 6,5 y se añade cloruro sódico para hacerla isotónica. Se filtra la solución obtenida para eliminar los pirógenos y se transfiere el filtrado en condiciones asépticas a ampollas que, a continuación, se esterilizan y sellan por fusión.

10

F) Suppositories

Clorhidrato de flibanserina	50 mg
grasa sólida	1650 mg
	1700 mg

Se funde la grasa sólida. Se dispersa homogéneamente a 40 °C la sustancia activa triturada. Se enfría a 38 °C y se vierte en moldes de supositorio ligeramente refrigerados.

15

En una realización preferida particular de la presente invención, la flibanserina se administra en forma de comprimidos recubiertos con película específicos. A continuación, se enumeran ejemplos de estas formulaciones preferidas. Los comprimidos recubiertos con película que se enumeran a continuación se pueden fabricar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica (véase a este fin el documento WO 03/097058).

20

G) Comprimido recubierto con película

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina	25,000
Lactosa monohidrato	71,720
Celulosa microcristalina	23,905
HPMC (Methocel E5)	1,250
Carboximetilcelulosa sódica	2,500
Estearato de magnesio	0,625

Cabotaje

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polietilenglicol 6000	0,420
Dióxido de titanio	0,600
Talco	0,514
Óxido de hierro rojo	0,026
Comprimido recubierto con película total	128,000

25

H) Comprimido recubierto con película

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina	50,000
Lactosa monohidrato	143,440
Celulosa microcristalina	47,810
HPMC (por ejemplo, Pharmacoat 606)	2,500
Carboximetilcelulosa sódica	5,000
Estearato de magnesio	1,250

30 Cabotaje

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (por ejemplo, Pharmacoat 606)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,000
Talco	0,857
Óxido de hierro rojo	0,043
Comprimido recubierto con película total	255,000

I) Comprimido recubierto con película

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina	100,000
Lactosa monohidrato	171,080
Celulosa microcristalina	57,020
HPMC (por ejemplo, Methocel E5)	3,400
Carboximetilcelulosa sódica	6,800
Estearato de magnesio	1,700

5

Cabotaje

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (por ejemplo, Methocel E5)	3,360
Polietilenglicol 6000	0,980
Dióxido de titanio	1,400
Talco	1,200
Óxido de hierro rojo	0,060
Comprimido recubierto con película total	347,000

J) Comprimido recubierto con película

10 Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina	2,000
Fosfato de calcio dibásico, anhidro	61,010
Celulosa microcristalina	61,010
HPMC (Methocel E5)	1,950
Carboximetilcelulosa sódica	2,600
Dióxido de silicio coloidal	0,650
Estearato de magnesio	0,780

Cabotaje

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polietilenglicol 6000	0,420
Dióxido de titanio	0,600
Talco	0,514
Óxido de hierro rojo	0,026
Comprimido recubierto con película total	133,000

K) Comprimido recubierto con película

15

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina	100,000
Fosfato de calcio dibásico, anhidro	69,750
Celulosa microcristalina	69,750
HPMC (por ejemplo, Methocel E5)	2,750
Carboximetilcelulosa sódica	5,000
Dióxido de silicio coloidal	1,250
Estearato de magnesio	1,500

Cabotaje

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (por ejemplo, Methocel E5)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,043
Talco	0,857
Comprimido recubierto con película total	255,000

5 L) Comprimido recubierto con película

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina	20,000
Lactosa monohidrato	130,000
Celulosa microcristalina	43,100
Hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel LF)	1,900
Glicolato sódico de almidón	4,000
Estearato de magnesio	1,000

Cabotaje

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (por ejemplo, Methocel E5)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,043
Talco	0,857
Comprimido recubierto con película total	205,000

10

M)

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina (base libre)	50,000
Orlistat	120,000
Fosfato de calcio dibásico anhidro	100,000
Celulosa microcristalina	203,090
HPMC (Methocel E5)	6,615
Croscarmelosa sódica	8,820
Estearato de magnesio	2,250

15 Cabotaje

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (Methocel E5)	4,320
Polietilenglicol 6000	1,260
Dióxido de titanio	1,800
Talco	1,542
Óxido de hierro rojo	0,078

Comprimido recubierto con película total	499,775
---	----------------

N)

Núcleo:

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina (base libre)	50,000
Sibutramina	10,000
Lactosa monohidrato	133,750
Celulosa microcristalina	40,000
Hidroxipropilcelulosa	2,500
Fécula de maíz	12,500
Estearato de magnesio	1,250

5

Cabotaje

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (por ejemplo, Pharmacoat 606)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,000
Talco	0,857
Óxido de hierro amarillo	0,043
Comprimido recubierto con película total	255,000

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Flibanserina (base libre)	50,000
Fentermina	30,000
Lactosa monohidrato	143,490
Celulosa microcristalina	47,810
HPMC (por ejemplo, Pharmacoat 606)	2,500
Carboximetilcelulosa sódica	5,000
Manitol	60,000
Fécula de maíz	36,500
Povidona	1,000
Dióxido de silicio coloidal	1,000
Estearato de magnesio	1,700

10 Recubrimiento

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (por ejemplo, Methocel E5)	3,360
Polietilenglicol 6000	0,980
Dióxido de titanio	1,400
Talco	1,200
Óxido de hierro rojo	0,060
Comprimido bilayer recubierto con película total	1386,000

Experimentos farmacológicos:

- Para ensayar la eficacia de la flibanserina en el tratamiento de la obesidad, se administró flibanserina a grupos de ratas por sexo y por grupo (alojados en pandillas) en dosificaciones de 0 (control), 100, 200 y 600 mg/kg/día mediante mezcla con la dieta. El compuesto de ensayo se mezcló con el alimento para obtener una premezcla al 3 %. Esta premezcla se preparó en la semana -1 y en la semana de fármaco 7, y se usó para preparar las mezclas de sustancia/alimento para todos los grupos individuales. Se calculó la concentración de sustancia/alimento usando la ingesta de alimentos diaria media de la semana de estudio anterior. Se fabricó semanalmente la mezcla de sustancia/alimento para cada grupo de dosis y se almacenó en la oscuridad en la habitación de los animales. Se comprobó la concentración, homogeneidad y estabilidad de la sustancia de ensayo en el alimento durante la semana

de estudio 2 con reanálisis una y cuatro semanas más tarde. Se llevó a cabo una comprobación adicional de la concentración y homogeneidad en la semana 13. Se determinó el peso corporal de cada animal y se registró una vez a la semana, incluyendo el periodo de aclimatación previo al ensayo, por las mañanas y siempre el mismo día de la semana.

5

Las tablas siguientes presentan los resultados de los experimentos antes descritos como pesos corporales absolutos al inicio del tratamiento (semana -1), así como en las semanas de fármaco 6 y 13, incluyendo el cambio porcentual en comparación con los controles. (en paréntesis).

10 Tabla 1:

Tabla. Media absoluta de pesos corporales de machos[#] en gramos y cambio porcentual respecto a los controles

Semana de fármaco	Dosificación BIMT 17 BS (mg/kg/día)			
	0 (Controles)	100	200	600
-1	191,3	188,1 (-1,7)	189,3 (-1,0)	186,8 (-2,4)
6	368,2	340,9 (-7,4)↓	340,4 (-7,5)↓	284,8 (-22,7)↓
13	440,4	397,4 (-9,8)↓	400,9 (-9,0)↓	333,2 (-24,3)↓

↓: reducción significativa en comparación con los controles ($p < 0,05$, prueba t de Student, varianza agrupada)

#: n= 10/grupo

15

Tabla 2:

Tabla. Media absoluta de pesos corporales de hembras[#] en gramos y cambio porcentual respecto a los controles

Semana de fármaco	Dosificación BIMT 17 BS (mg/kg/día)			
	0 (Controles)	100	200	600
-1	141,2	141,3 (+0,1)	142,2 (+0,7)	140,7 (-0,4)
6	229,1	213,6 (-6,8)↓	209,7 (-8,5)↓	196,0 (-14,4)↓
13	261,5	234,5 (-10,3)↓	234,9 (-10,2)↓	225,8 (-13,7)↓

↓: reducción significativa en comparación con los controles ($p < 0,05$, prueba t de Student, varianza agrupada)

20 #: n= 10/grupo

De las Tablas 1 y 2 se puede deducir que la ganancia de peso corporal de machos y hembras se redujo significativamente en casi todas las semanas de fármaco. Al final del estudio, la diferencia en comparación con los controles fue del 10 %, 9 % y 24 % en los machos y del 10 %, 10 % y 14 % en las hembras con 100, 200 y 600

25 mg/kg/día, respectivamente.

Estos datos farmacológicos proporcionan pruebas de la eficacia de la flibanserina en el tratamiento de la obesidad y se pueden usar para la preparación de un medicamento para el fomento, aumento o favorecimiento de la pérdida de peso y la inhibición o prevención de la ganancia de peso corporal.

30

REIVINDICACIONES

1. Flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para uso en
5 el tratamiento y/o prevención de la obesidad, el fomento, aumento o favorecimiento de la pérdida de peso, la inhibición o prevención de la ganancia de peso corporal y/o la inhibición o reducción del apetito.
2. Uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la
10 preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.
3. Flibanserina para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o uso de acuerdo con la reivindicación 2 para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad seleccionada de entre el grupo que consiste en obesidad exógena, obesidad hiperinsulinémica, obesidad hiperplásica, adiposidad hiperfisaria, obesidad hipoplásica, obesidad
15 hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad en la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal y obesidad central.
4. Uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la
20 preparación de un medicamento para el fomento, aumento o favorecimiento de la pérdida de peso.
5. Uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la
25 preparación de un medicamento para la inhibición o prevención de la ganancia de peso corporal.
6. Uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/o opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de las mismas, para la preparación de un medicamento para la inhibición o reducción del apetito.