

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 057**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2013** **PCT/US2013/028773**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013** **WO13134080**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2013** **E 13757880 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018** **EP 2822552**

54 Título: **Tratamiento de sofocos de la menopausia con ropirinol y tizanidina**

30 Prioridad:

05.03.2012 US 201213411660

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

09.05.2018

73 Titular/es:

KNOBLER, ROBERT L. (100.0%)
520 Pinetown Road
Fort Washington, PA 19034, US

72 Inventor/es:

KNOBLER, ROBERT L.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 667 057 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

Tratamiento de sofocos de la menopausia con ropirinol y tizanidina

Campo técnico

La presente invención se refiere a tratamientos y métodos de tratamiento de los síntomas menopáusicos, que incluyen sofocos y alteración del sueño asociados con la menopausia. La menopausia y los síntomas menopáusicos son controlados dentro del cuerpo por hormonas que transmiten información para la producción o inhibición de diversas moléculas que actúan para producir los síntomas menopáusicos. La presente invención proporciona una nueva combinación de fármacos y un nuevo método de uso que estimulan el efecto de los neurotransmisores existentes de forma natural y ayudan por tanto a controlar los síntomas menopáusicos.

Antecedentes de la invención

La menopausia refleja la pérdida de función de los ovarios que afecta a todas las mujeres a ciertas edades de sus vidas. Típicamente comienza de forma natural en la mediana edad (final de la década de los 40 años a principios de los 50) a lo largo de un periodo de tiempo. Sin embargo, la menopausia puede ocurrir más abruptamente y más pronto en ciertas afecciones médicas o cuando es inducida mediante la retirada quirúrgica de los ovarios. Habitualmente los síntomas naturales de la menopausia comienzan lentamente, durante una fase descrita como transición menopáusica o perimenopausia, y pueden ser devastadores. Estos síntomas menopáusicos incluyen menstruaciones irregulares, sofocos y sudores nocturnos, interrupción del sueño, atrofia de los tejidos reproductivos, aumento del estrés, sensibilidad de las mamas, sequedad vaginal, cambios en el estado de ánimo, falta de memoria, y a veces osteoporosis y enfermedad cardíaca.

Uno de los síntomas más predominantes es el típico "sofoco", que es la percepción de una mujer de un aumento repentino en la temperatura corporal. El sofoco es el resultado de cambios vasculares que permiten un aumento rápido del flujo sanguíneo a través de los vasos. Durante un sofoco, la temperatura corporal aumenta rápidamente, y después vuelve sólo lentamente a su temperatura corporal normal.

Se han usado diversos métodos para tratar los síntomas menopáusicos, y en particular, los sofocos. La Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT, por sus siglas en inglés) es una forma de tratamiento que suplementa a las hormonas existentes de forma natural en el cuerpo. A niveles normales, el estrógeno y la progestina contrarrestan los efectos de otras hormonas, tales como la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimuladora de los folículos (FSH). Durante la menopausia, según se reducen los niveles de estrógeno y progestina, y los niveles de LH y FSH se encuentran a altos niveles, y los síntomas menopáusicos se hacen más evidentes. [http://en.wikipedia.org/wiki/Menopause (accedido el 2 de febrero de 2012)]. El tratamiento HRT tiene como objetivo suplementar los niveles de estrógeno y progestina para reducir los niveles de LH y FSH y reducir por tanto los síntomas menopáusicos.

Los niveles aumentados de estrógeno, sin embargo, crean un riesgo de varios otros riesgos para la salud, que incluyen cáncer, ataque cardíaco y apoplejías. [Decline in use of hormone therapy among postmenopausal women in the United Kingdom, *Menopause* 14 (3 Pt 1): 462-7; Differences in menopausal hormone therapy use among women in Germany between 1998 and 2003, *BMC Womens Health* 7:19; Prescribing of hormone therapy for menopause, tibolone, and bisphosphonates in women in the UK between 1991 and 2005, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 63 (9): 843-9]. Por consiguiente, el tratamiento HRT puede crear consecuencias potencialmente indeseables, mucho más devastadoras que los efectos de los síntomas menopáusicos, tales como estimular el crecimiento de células malignas.

El uso de inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) es otro método que se ha usado para tratar los síntomas menopáusicos. Los SSRIs se han usado típicamente como antidepresivos. Los SSRIs aumentan los niveles de serotonina inhibiendo su reabsorción en las células presinápticas. En teoría, aumentando los niveles de serotonina en el cerebro, los beneficios reivindicados conseguidos como antidepresivo, es decir, mejorar el estado de ánimo y promover el sueño, también sirven para aliviar los síntomas menopáusicos. Sin embargo, la eficacia de los SSRIs ha sido cuestionada. [Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature, *PLoS Medicine* 2 (12): e392].

Los Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (SERMs) son otra categoría de fármacos que se han usado para tratar los síntomas menopáusicos. Estos fármacos actúan como agonistas o antagonistas para los receptores de estrógeno en todo el cuerpo. Sin embargo, se ha reportado que la mayoría de SERMs aumentan en realidad los sofocos. [http://en.wikipedia.org/wiki/Menopause (accedido el 2 de febrero de 2012)]. Véase también Menopausal Symptoms, *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 31 (2): 123-6. Otros fármacos, tales como medicamentos anticonvulsivos (es decir, gabapentina), y medicamentos para la presión sanguínea (es decir, clonidina), se han usado también para tratar los síntomas menopáusicos. [http://en.wikipedia.org/wiki/Menopause (accedido el 2 de febrero de 2012)]. El mecanismo de acción de estos agentes se entiende poco, y la eficacia de estos tratamientos está cuestionada. [Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial, *Lancet.* 366(9488):818-24; Positive efficacy data from a phase 2 trial of gabapentin extended-release in the treatment of menopausal hot flashes, *Menopause*, 15(6): 1225; Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes:

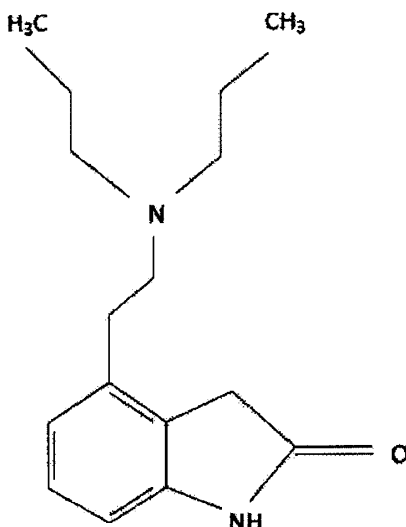
Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA*, 295(17):2057-71].

La regulación natural de los ciclos menstruales es controlada por interacciones complejas entre diversas hormonas y glándulas productoras de hormonas dentro del cuerpo. El hipotálamo en el cerebro es un regulador principal de los ciclos menstruales. Las hormonas producidas por el hipotálamo en la regulación de los ciclos menstruales incluyen dopamina y prolactina. La dopamina inhibe la liberación de prolactina, mientras que la Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH) promueve la liberación de prolactina. Los receptores de dopamina en el cuerpo pueden agruparse en categorías que producen diferentes efectos que dependen del tipo de receptor al que se une la dopamina. Los receptores de los grupos D₂, D₃ o D₄ producen efectos contrarios a los de los grupos D₁ y D₅. [D2 Dopamine receptor subtype mediates the inhibitory effect of dopamine on TRH-induced prolactin release from the bullfrog pituitary, *Gen. Comp. Endocrinology*, 168(2):287-92; Dopamine D₁ receptor analogues act centrally to stimulate prolactin secretion in ewes, *J. Endocrinology*, 137:457-64]. La unión de la dopamina a los receptores D₂, D₃ o D₄ en el hipotálamo inhibirá la producción de prolactina, y también inhibirá la producción pulsátil de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) en mujeres deficientes en estrógenos [Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)-Receptor Gene Expression in Tilapia: Effect of GnRH and Dopamine, *Biology of Reproduction*, 70:1545-51]. Es este último efecto el que a su vez inhibe la producción de LH y FSH en la glándula pituitaria en el estado deficiente en estrógeno de la perimenopausia y la menopausia. La LH y la FSH estimulan diversas funciones en los ciclos reproductivos y menstruales. Por el contrario, la unión de la dopamina a los receptores D₁ y D₅ estimulará la producción de prolactina y aumentará la producción de GnRH, conduciendo así a un aumento en los sofocos. [D2 Dopamine receptor subtype mediates the inhibitory effect of dopamine on TRH-induced prolactin release from the bullfrog pituitary, *Gen. Comp. Endocrinology*, 168(2):287-92].

La LH y la FSH se encuentran en altos niveles durante la menopausia. Cuando los niveles de estrógeno son más altos, antes de la menopausia, el estrógeno proporciona un bucle de retroalimentación que sirve para limitar la producción de LH y FSH. Sin embargo, durante la menopausia, cuando los niveles de estrógeno bajan, los niveles de LH y FSH aumentan. Los estudios han mostrado que la LH y la FSH actúan como vasodilatadores que aumentan el flujo de sangre en todos los vasos. El aumento en el flujo de sangre causa los síntomas de los sofocos.

Los fármacos que activan un receptor para producir una respuesta farmacológica se llaman agonistas. Estos fármacos pueden imitar el efecto de la sustancia existente de forma natural. Un antagonista contrarresta el efecto farmacológico de un fármaco o una sustancia existente de forma natural. La patente de EE.UU. 7.645.750 describe el uso de ciertos fármacos en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, en particular, los sofocos. En particular, la patente describe el uso de risperidona, quetiapina, clozapina, olanzapina, aripiprazol, ziprasidona, zotepina o 9-hidrozirisperidona como antagonistas del receptor de serotonina tipo 2A (5-HT_{2A}) y de dopamina tipo 2 (D₂). Sin embargo, la eficacia de administrar estos fármacos para tratar los síntomas menopáusicos ha sido cuestionada. [The Safety of Veripride, *Expert Opin. Drug Saf.* 5(5):695-71]. Como se discute en la presente memoria, la presente invención describe un tratamiento con un agonista de la dopamina para proporcionar un alivio de los síntomas menopáusicos. Por consiguiente, se desprende que el tratamiento con un *antagonista de la dopamina* proporciona resultados contrarios.

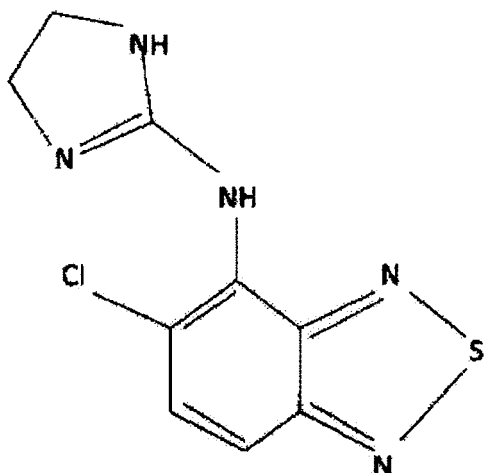
El RopinirolTM es un agonista de la dopamina fabricado por GlaxoSmithKline, Cipla y Sun Pharmaceutical. La fórmula química para el Ropinirol es 4-[2-(dipropilamino)etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, como sigue:



El Ropinirol se ha usado típicamente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Se ha usado también para tratar el Síndrome de las Piernas Inquietas. El Ropinirol tiene una alta afinidad a los receptores de dopamina D₂, D₃ o D₄, con la afinidad más alta para D₂. [Preclinical Pharmacology of Ropinirole (SK&F 101468-A) a Novel Dopamine

D2 Agonist, *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 38: 147-154]. Sin embargo, el Ropirinol no se ha estudiado o usado previamente en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, excepto por el inventor como se discute en la presente memoria para ilustrar la utilidad de la presente invención.

- 5 El otro síntoma después de los sofocos que es igualmente, si no más, dañino para la actividad diaria una mujer menopáusica es la privación del sueño. La tizanidina es la molécula que puede abordar más eficazmente este síntoma. La TizanidinaTM (conocida también como ZanaflexTM), fórmula química 5-cloro-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-amina, es un fármaco que se ha usado tradicionalmente como relajante muscular. La estructura molecular de la Tizanidina es como sigue:



- 10 Como tal, se ha usado en el tratamiento de trastornos tales como esclerosis múltiple, diplegia espástica, dolor de espalda, y otros problemas relacionados con el sistema nervioso espinal y central. [A Practical Overview Of Tizanidine Use For Spasticity Secondary To Multiple Sclerosis, Stroke, And Spinal Cord Injury, *Curr Med Res Opin* 24(2):425-39]. La Tizanidina es también un sedante excelente [<http://en.wikipedia.org/wiki/Tizanidine> (accedido el 8 de enero de 2012)]. La Tizanidina no se ha considerado o usado previamente en el tratamiento de los síntomas menopáusicos de alteración del sueño, excepto por el inventor como se discute en la presente memoria para ilustrar los beneficios de la presente invención.

Dado el riesgo de algunos de los métodos de tratamiento actuales, y el fracaso de esos métodos para tratar y controlar adecuadamente los síntomas menopáusicos tales como los sofocos y la privación del sueño, sigue habiendo una necesidad de medios mejorados para abordar y tratar estos síntomas. La presente invención aborda estos problemas y proporciona una nueva combinación de fármacos y métodos de uso que inequívocamente no se han mostrado previamente para reducir la gravedad de los sofocos y los síntomas menopáusicos de alteración del sueño.

Compendio de la invención

- 25 Dos de los síntomas más incapacitantes de la menopausia son los sofocos y la alteración del patrón normal del sueño. Aunque ha habido muchos intentos para abordar cada uno de estos síntomas individualmente, no hay un producto singular que aborde ambos problemas.

La presente invención describe un novedoso y nuevo uso de Ropinirol en combinación con Tizanidina para aliviar y controlar los síntomas menopáusicos en las mujeres, y en particular, los sofocos. La invención describe el uso de Ropinirol como agonista de la dopamina con afinidad por los receptores D₂, D₃ o D₄ de la dopamina. Estudios clínicos presentados han mostrado que el tratamiento con Ropinirol redujo significativamente los sofocos y los síntomas menopáusicos. Se cree que el Ropinirol reduce la producción de GnRH, lo que a su vez reduce la producción de LH y FSH. El uso de Ropinirol como tratamiento de los síntomas menopáusicos vence las limitaciones de la técnica anterior, ya que no presenta algunos de los significativos efectos sobre la salud y efectos secundarios asociados con la terapia HRT y el uso de medicación con antidepresivos tales como SSRIs. Además, los ensayos clínicos presentados han mostrado que el uso de Ropinirol tiene una eficacia mucho mayor que los tratamientos de la menopausia tradicionales en la técnica anterior descritos anteriormente.

Adicionalmente, la Tizanidina, cuando se usa en combinación con Ropinirol, reduce adicionalmente los efectos de los síntomas menopáusicos proporcionando un efecto sedante y relajante muscular que ayuda a dormir. El efecto relajante muscular tiene un efecto además sobre la vasodilatación, lo que puede influir en la respuesta a los sofocos. Esta nueva combinación de fármacos aborda los problemas asociados con los síntomas menopáusicos y la pérdida de sueño en una medicación. De manera muy crítica, es segura para las mujeres que tienen cualquier problema médico relacionado con la toma de terapia de reemplazo hormonal, tales como pacientes de cáncer de mama sensible a hormonas, pacientes de cáncer ovárico y pacientes de cáncer uterino, aquellas con trastornos de la

coagulación, mujeres con una historia de hipertensión y las mujeres que fuman.

Descripción detallada de la invención

Los sofocos de la menopausia son eventos vasomotores caracterizados por ráfagas repentinas de calor intenso en el pecho, que puede ascender al cuello y la cara. Este rasgo es acompañado a menudo de sudoración profusa, enrojecimiento de la piel y posiblemente incluso palpitaciones y ansiedad. Las estimaciones sugieren una prevalencia de 75% en las mujeres postmenopáusicas, con un comienzo de uno a dos años antes de la menopausia y una duración de seis meses a cinco años.

Los sofocos pueden ser particularmente perturbadores por la noche, causando inicialmente un empapamiento en sudor seguido de una sensación de frío, interrumpiendo el sueño independientemente de la alteración del sueño de la menopausia.

Durante el día, los sofocos pueden obstaculizar la capacidad de un individuo afectado de hacer su actividad diaria eficazmente, con consecuencias negativas sobre el rendimiento en el trabajo, la calidad de vida y la autoestima. Aunque se aprecia generalmente como una afección que afecta a las mujeres, los sofocos también pueden afectar a tanto como el 75% de los hombres después de una terapia de ablación hormonal en el tratamiento del cáncer de próstata.

Aunque el mecanismo preciso que causa los sofocos sigue siendo desconocido en el presente, su comienzo se produce conjuntamente con la retirada de hormonas de órganos terminales, tales como el estrógeno en la mujer y la testosterona en el hombre, lo que sugiere una relación causal. Esto es apoyado por la respuesta de resolución de síntomas por mujeres tratadas con Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT).

Por desgracia, los esfuerzos para tratar los sofocos en las mujeres con HRT, aunque generalmente exitosos en el 80-90% de las mujeres, también se reconoce ahora que ponen a las mujeres con una historia personal o familiar de cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer uterino, tromboembolismo venoso, enfermedad cardiovascular, apoplejía o una historia de fumadora positiva, en un riesgo aumentado.

Las mujeres que sufren una retirada hormonal de órganos terminales rápida debido a menopausia médica/quirúrgica, tales como las que sufren histerectomía abdominal total, o supervivientes de cáncer de mama o bien cáncer ovárico sometidas a terapias bloqueadoras hormonales (inhibidores de la aromataza para bloquear la síntesis de hormonas o tamoxifeno para bloquear receptores de hormonas) son inherentemente más sensibles al desarrollo de sofocos.

La retirada de hormonas esteroides de órganos terminales está acompañada de un aumento predecible en las gonadotropinas pituitarias. En las mujeres hay un aumento mensurable en la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimuladora de los folículos (FSH). Los factores que contribuyen a este aumento no son solo la disminución en hormonas esteroides de los órganos terminales, sino el impacto de los cambios en otras moléculas relevantes tales como inhibina.

Inicialmente los esfuerzos para controlar los sofocos se han centrado principalmente en la HRT, con el objetivo de restaurar el estrógeno para suprimir el eje hipotálamico-pituitario-gonadal mediante el que se cree que los sofocos son mediados. Debido a los efectos secundarios de la HRT, se han buscado alternativas en el curso de la pasada década. Aunque se han propugnado suplementos naturales, estos tienden a ser ricos en fitoestrógenos, con lo que están predispuestos a los mismos problemas que han disuadido del uso regular de HRT.

En contraste, con la disponibilidad de agonistas dopaminérgicos de última generación tales como Ropinirol, existe ahora la oportunidad de intervenir en el bucle de retroalimentación hormonal putativo sin el uso de hormonas. Como la dopamina puede interferir con la liberación de la hormona prolactina de la pituitaria, un agonista de la dopamina también puede obstaculizar la liberación de la hormona gonadotropina hipotálamica, GnRH. El Ropinirol es un agonista de la dopamina con una actividad intrínseca total en los subtipos de receptor de dopamina D₂ y D₃, que se une con una afinidad más alta en el subtipo de receptor D₃ más que en los subtipos D₂ o D₄. Tiene un efecto sobre la ruta de retroalimentación para controlar la GnRH, y reduce los sofocos. Se ha postulado que el mecanismo de acción es mediado a través del papel regulatorio en descenso de la dopamina sobre la hormona liberadora de prolactina y gonadotropina, lo que influiría en la liberación pulsátil desenfrenada de LH y FSH de la menopausia. El Ropinirol es una medicación bien tolerada, con un excelente perfil de seguridad.

La Tizanidina es un relajante muscular que ayuda además en la reducción de los sofocos. La Tizanidina también se usa como un excelente sedante. En combinación con el Ropinirol, estos fármacos tratan eficazmente problemas asociados con los síntomas menopáusicos y la pérdida de sueño en una medicación. Además, estos fármacos son seguros para las mujeres que tienen cualquier problema médico relacionado con la toma de terapia de reemplazo de hormonas, tales como pacientes de cáncer de mama sensible a hormonas, pacientes de cáncer ovárico y pacientes de cáncer uterino, aquellas con trastornos de la coagulación, mujeres con una historia de hipertensión y las mujeres que fuman.

La invención contempla que pueden usarse diversas formas para administrar esta combinación de Ropinirol y

Tizanidina. Por ejemplo, estos compuestos pueden administrarse en una única pastilla donde los componentes independientes se combinan en secciones de la pastilla o se combinan en toda una única pastilla. Estos compuestos también pueden administrarse en un formato líquido para ser administrados por vía oral o intravenosa. Los compuestos también pueden administrarse en la forma de un parche transdérmico para ser llevados sobre la piel. Otro método de administración de fármaco puede ser la inhalación de los compuestos de fármaco. La invención también contempla que estos compuestos pueden administrarse por otros medios conocidos de administración de compuestos de fármaco.

Estudios clínicos

La eficacia del Ropinirol en solitario para tratar los síntomas menopáusicos se ha demostrado mediante estudios de tratamientos de cuatro pacientes con estos síntomas. El alivio de los síntomas menopáusicos se potenció adicionalmente mediante un tratamiento con Tizanidina. Los pacientes se trataron aumentando la dosis de Ropinirol hasta 4 mg, ensayando la hipótesis de una ruta regulada dopaminérgicamente dentro del sistema nervioso central que afecta a los sofocos. El agonista dopaminérgico Ropinirol se aumentó desde una dosis inicial de 0,25 mg hasta una dosis final de 4 mg a la hora de acostarse, sin efectos secundarios y con la drástica interrupción de previamente intolerables sofocos de la menopausia.

Caso N° 1

JK, una mujer de 58 años, empezó a experimentar síntomas de insomnio y se le había puesto inicialmente en Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT) de dosis baja sin beneficio en su ciclo de sueño. A pesar de dos cambios en la dosis y formulación de HRT, no se obtuvo un beneficio significativo en el ciclo de sueño. Ni tampoco con los esfuerzos para tratar sus problemas de sueño con hipnóticos sedantes estándar tales como zolpidem, zaleplon, temazepam o clonazepam. Entonces empezaron los sofocos, y se hicieron tanto más frecuentes como más intensos. Estos se caracterizaban por un rubor severo de la cara y la parte superior del pecho, con empapamiento en sudor. Cada sofoco duraba típicamente 30-90 segundos y estaba acompañado de una intensa sensación de calor. El sofoco se apagaba después rápidamente, con una sensación de que se enfriaba, reflejando la función fisiológica normal de la evaporación de la transpiración. Transcurría un periodo de 10 a 90 minutos antes de que ocurriera el siguiente sofoco, tanto durante el día como en toda la noche. Era común que hubiera entre 20 y 30, y tantos como 40 sofocos en el curso de un día en su pico de frecuencia, aunque no todos eran de la misma intensidad.

Se inició un tratamiento con Tizanidina, un agonista alfa-2-adrenérgico no selectivo, con el fin de proporcionar una ayuda al sueño. La Tizanidina está disponible como un comprimido de 4 mg marcado que puede romperse fácilmente en cuatro porciones de 1 mg. Por lo tanto, la dosis inicial proporcionada fue 1 mg a la hora de acostarse, y la dosis se elevó según se necesitó, cada cuarto día, hasta un máximo de 8 mg, si se necesitó, normalmente a la hora de acostarse. Sin embargo, si no se tomaba el máximo de 8 mg a la hora de acostarse, se permitió que la paciente usara hasta la cantidad restante de Tizanidina, pero no más que un total de 8 mg durante la noche si se despertaba durante la noche y se encontraba que ella no podía volver a quedarse dormida. Esto no fue necesario, y una vez dormida, ella pudo dormir durante la noche, despertándose infrecuentemente pero volviéndose a quedar dormida rápidamente.

La monitorización de seguridad incluyó asegurarse de que no había problemas con la función del hígado, presión sanguínea baja o sueños anormales cuando se llevó a cabo esto. La Tizanidina podía, si se necesitaba, dosificarse de nuevo durante la noche sin causar un efecto de "resaca" matutino, a condición de que hubiera disponible una ventana de sueño de cuatro horas.

La HRT no fue una opción para controlar sus sofocos, dado que esta mujer había sido diagnosticada con cáncer de mama positivo a receptor de hormonas. Ella tenía desafíos adicionales en el tratamiento potencial de los sofocos, debido a la historia de cáncer de mama. Esto era en parte porque ella había recibido quimioterapia, que causó una neuropatía periférica. Por consiguiente, los sofocos que ella experimentaba eran percibidos con una intensidad incluso mayor, porque la agobiante sensación de aumento de la temperatura corporal estaba en contraste directo con la constante sensación de frío helador de la neuropatía sentido en ambos pies. Además, ella estaba recibiendo un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, 1 mg al día), una medicación para bloquear la producción de estrógeno y progesterona, en efecto, anti-HRT. Esto exacerbó adicionalmente los sofocos a "supersofocos", un efecto secundario conocido de este tipo de medicación. Para ella, los "supersofocos" estaban más allá de la intensidad de sus sofocos menopáusicos experimentados previamente. Estos sofocos eran incapacitantes. La impedían hacer su vida diaria normalmente, requerían que llevara al trabajo mudas de ropa interior y prendas, interrumpían su sueño e interferían con su capacidad de hacer las actividades normales de su vida diaria. Afectaron a su seguridad y a la seguridad de otros también, con respecto a su capacidad de conducir eficazmente y realizar con exactitud los deberes de su trabajo.

Otras alternativas de medicación reportadas en la bibliografía médica que tenían un éxito parcial en reducir la frecuencia y gravedad de los sofocos en tanto como 50% se evaluaron por titulación a las dosis reportadas, y se mantuvieron a esas dosis durante al menos un ensayo de dos semanas. Estos incluyeron clonidina a una dosis hasta 0,4 mg, gabapentina a una dosis de hasta 1.800 mg, y venflaxamina a una dosis de hasta 300 mg. Sin

embargo, estas no fueron satisfactorias en reducir los sofocos en más que 25% en este individuo. Por lo tanto, después de los infructuosos ensayos con estos agentes, se cambió el foco a un ensayo con un agente nuevo, Ropinirol, un agonista de la dopamina.

5 Con Ropinirol, el objetivo se ha dirigido a regular la GnRH, y controlar los pulsos de LH no suprimidos característicos de la menopausia, mediante la acción sobre los receptores D₂ y D₃ dentro del hipotálamo. Agonistas de la dopamina ineficaces anteriores que se han usado para este fin han tenido acciones opuestas sobre estas moléculas, porque funcionaron sobre los receptores D₁ y D₅. Las respuestas de los receptores D₁ y D₅ frente a los receptores D₂, D₃ y D₄ son diametralmente opuestas.

10 La titulación de Ropinirol se inicio con 0,25 mg a la hora de acostarse, y si se toleraba, aumentando la dosis en 0,25 mg cada cuarto día hasta un máximo de 1 mg (es decir, 0,25 mg, 0,50 mg, 0,75 mg, 1 mg), hasta que hubo una reducción tanto en la frecuencia como la gravedad de los sofocos. Si se necesitaban dosis más altas, entonces se usaron comprimidos de tanto 1 mg, o después 2 mg, como tanto 1 como 2 mg de Ropinirol, junto con la titulación continuada en etapas de 0,25 mg cada cuarto día hasta que se alcanzó un máximo de 4 mg. No se necesitaron dosis más altas de Ropinirol para lograr la supresión clínica de los sofocos en esta mujer, pero no se ensayaron
15 tampoco debido a una mayor probabilidad de efectos secundarios tales como náuseas, alucinaciones o inquietud.

Con este protocolo fue posible proporcionar una ayuda para permitir que esta paciente se durmiera en 15 a 20 minutos, en lugar de dar vueltas en la cama durante hasta dos horas antes de dormirse. Además, esta paciente pudo dormir por la noche durante siete a ocho horas en este tratamiento, mientras que sin tratamiento había estado despertándose en cualquier punto de dos a tres veces por hora una vez que se dormía.

20 La combinación de Ropinirol y Tizanidina representó una nueva combinación que proporcionó ayuda para dormir, permanecer dormida y proporcionar un alivio adicional significativo eliminando completamente la frecuencia y gravedad de los sofocos que esta paciente había experimentado antes del tratamiento. Esta fue una mejora sumamente significativa y drásticamente notable en comparación con cualquier opción anterior disponible. Se mostró que el Ropinirol reduce los sofocos como agonista de la dopamina en los receptores D₂, D₃ y D₄. La nueva
25 combinación de Ropinirol y Tizanidina fue eficaz adicionalmente en eliminar totalmente la forma más grave de los sofocos, con los síntomas vasomotores más intensos. Detuvo completamente la frecuencia e intensidad de estos síntomas. Cuando la dosis de Ropinirol se retiró, los síntomas volvieron. Cuando el Ropinirol se readministró a 4 mg, los sofocos desaparecieron una vez más.

Caso N° 2

30 JM es una mujer de 52 años con esclerosis múltiple (MS) durante 26 años. Ella había estado experimentando dificultad con la visión, incapacidad de caminar debido a síntomas espinales, vejiga neurogénica grave con incontinencia, fatiga y múltiples sofocos en todo el día que causaban sudores severos y una sensación de calor que recorría su cuerpo. Irónicamente, con la sensación de calor había una sensación agobiante de debilidad y fatiga. Esto reflejaba posiblemente lo que se conoce como fenómeno de "pseudoe exacerbación" en MS. Las fibras nerviosas
35 del sistema nervioso central (CNS) que ya están dañadas físicamente, pero algo compensadas fisiológicamente, pueden perder su capacidad de compensar según aumenta la temperatura corporal. La función de estas fibras nerviosas puede mejorar una vez más según se enfría la temperatura corporal.

La paciente JM es extremadamente sensible a la temperatura, y lleva puesto un chaleco refrigerante para permanecer en la zona fresca por este mismo motivo. Antes del tratamiento con Ropinirol para la regulación de sus
40 sofocos, JM había estado experimentando cualquier punto entre 15-20 sofocos por día, con rubor severo de la cara y el pecho y debilidad asociada. Ella intentaba enfriarse con un ventilador portátil, accionado por pilas, y bebiendo líquidos muy fríos. Aunque ese esfuerzo proporcionó alguna mejoría de los síntomas acortando la duración de su debilidad asociada a los sofocos, no impidió los episodios recurrentes. La Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT) no era una opción aceptable para ella, debido a su perfil de alto riesgo para Trombosis de Venas Profundas (DVT) a
45 causa de su inmovilidad debida a la parálisis por la MS, y su historia de fumadora.

Ella estaba usando Tizanidina para el tratamiento de la espasticidad, y la dosis se ajustó para proporcionar 8 mg a la hora de acostarse para facilitar el sueño, lo que hizo. Además, se le tituló hasta una dosis de Ropinirol de 4 mg al día a la hora de acostarse, lo que eliminó totalmente los síntomas vasomotores (sofocos) sin efectos secundarios. Además, también hubo una resolución del fenómeno de pseudoe exacerbación de la MS. La combinación de estos
50 dos agentes proporcionó un nuevo producto que la ayudó a dormirse, permanecer dormida, y eliminó completamente sus sofocos de la menopausia, en una circunstancia donde la HRT estaba contraindicada debido a un alto riesgo de complicaciones vasculares por la inmovilidad y el hábito de fumar (DVT).

Caso N° 3

55 DH es una mujer de 53 años con múltiples lesiones nerviosas periféricas y diabetes. Ella entró en la menopausia hacía dos años, y desarrolló el síntoma de la menopausia de los sofocos, con una frecuencia de 15-20 sofocos por día, durando cada uno 15-30 segundos de duración. Había rubor y enrojecimiento de la cara y el pecho, con formación asociada de gotas de sudor durante estos sofocos, e interferían con su capacidad de obtener una noche entera de sueño normal. Ella había podido dormirse con el uso de medicación hipnótica sedante, temazepam,

incluso antes del comienzo de los sofocos.

Después del comienzo de los sofocos, ella notó dificultad en dormir durante toda la noche debido al empapamiento nocturno en sudor asociado con los sofocos, después de lo cual sentía mucho frío. La HRT no era una forma aceptable de tratamiento, debido a problemas metabólicos con el control de su diabetes. Después recibió la combinación tanto de Tizanidina, titulada hasta 8 mg a la hora de acostarse, como Ropinirol, que también se tituló como con las otras pacientes. Su sueño mejoró, y sus sofocos se resolvieron completamente a una dosis de 4 mg a la hora de acostarse, sin efectos secundarios inapropiados.

El cese de los sofocos, combinado con el sueño interrumpido, no solo conduce a un día de trabajo más productivo, sino también a un día más seguro, con respecto a actividades tales como conducir un automóvil, donde el estado de alerta es imperativo. Su diabetes permaneció bajo un control excelente.

Caso N° 4

PW es una mujer de 48 años con un trastorno de dolor neuropático crónico que entró en la menopausia a una edad más temprana que la mayoría, pero desarrolló sofocos con empapamiento nocturno en sudor como síntoma significativo como la mayoría. Los sofocos estaban asociados con rubor facial y rubor en el pecho. Estos episodios duraban 15-30 segundos cada uno, y ocurrían 10-15 veces por día. Ella ya estaba en tratamiento con clonidina, gabapentina y venflaxamina para su dolor neuropático y depresión asociada, y desarrolló estos síntomas de sofocos a pesar de esas medicaciones. La Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT) estaba contraindicada, debido al potencial de empeoramiento de su depresión. Se titularon 4 mg de Tizanidina para el sueño a 8 mg a la hora de acostarse, y se inició el tratamiento con Ropinirol y se tituló a 4 mg a la hora de acostarse. Ella durmió, y en los 4 mg de Ropinirol a la hora de acostarse, tuvo una resolución completa de la frecuencia y gravedad de los sofocos, sin efectos secundarios inapropiados. Ella había manifestado previamente irritabilidad y dificultad en la concentración, que parecieron mejorar según disminuían los sofocos y mejoraba el sueño.

La combinación de estos dos agentes representa una nueva combinación que proporciona ayuda para dormir, permanecer dormida y proporcionar un alivio significativo eliminando completamente la frecuencia y gravedad de los sofocos que eran resistentes a otra medicación descrita como potencialmente útil en la bibliografía médica. La HERT no habría sido una alternativa aceptable para esta paciente, debido a la probabilidad de que hubiera un impacto negativo sobre su estado de ánimo ya alterado asociado con su trastorno de dolor. Este nuevo producto fue eficaz en eliminar totalmente sus intensos síntomas vasomotores (sofocos), y mejorar su capacidad de dormir.

Dos de los síntomas más incapacitantes de la menopausia son los sofocos y la alteración del patrón normal del sueño. Aunque ha habido muchos intentos para abordar cada uno de estos síntomas individualmente, los métodos de tratamiento hasta ahora no resolvían adecuadamente los síntomas, y muchos han creado también riesgos adicionales para la salud. Además, ningún producto singular ha abordado ambos de estos síntomas.

La presente invención describe un novedoso y nuevo uso de Ropinirol en combinación con Tizanidina para aliviar y controlar los síntomas menopáusicos en las mujeres, y en particular, los sofocos. Como agonista de la dopamina, se cree que el Ropinirol se une a los receptores D₂, D₃, o D₄, particularmente en el sitio D₃. Esta afinidad inhibe la producción de GnRH, lo que reduce la producción de LH y FSH en la pituitaria. La LH y la FSH son vasodilatadores, y niveles más bajos de LH y FSH dan como resultado una incidencia reducida de los sofocos.

Estudios clínicos han mostrado que el tratamiento con Ropinirol redujo significativamente los sofocos y los síntomas menopáusicos. El uso de Ropinirol como tratamiento de los síntomas menopáusicos vence las limitaciones de la técnica anterior, ya que no plantea algunos de los significativos efectos para la salud y efectos secundarios asociados con otros métodos de tratamiento. Además, los ensayos clínicos han mostrado que el uso de Ropinirol tiene una eficacia mucho mayor que los tratamientos para la menopausia tradicionales.

La combinación de estos dos agentes, Tizanidina y Ropinirol, representa un nuevo producto que proporciona ayuda para dormir y permanecer dormida, y proporciona una eliminación completa de los sofocos en estudios experimentales.

La invención se ha descrito en términos de realizaciones preferidas, que cumplen todos los objetivos de la presente invención y vencen las limitaciones de la técnica anterior.

Se pretende que la presente invención solo esté limitada por los términos de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. El agonista de los receptores de dopamina D₂, D₃ o D₄ y el compuesto químico que tiene efectos sedantes para uso en el tratamiento de los sofocos menopáusicos, en donde el compuesto que es un agonista de los receptores de dopamina D₂, D₃ o D₄ es Ropinirol y el compuesto que tiene efectos sedantes es Tizanidina.

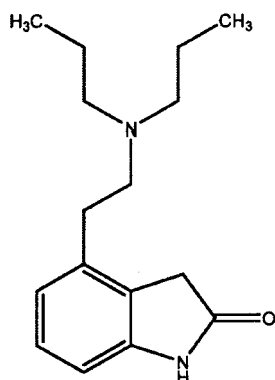
5 2. El agonista de los receptores de dopamina D₂, D₃ o D₄ y el compuesto que tiene efectos sedantes para el uso expuesto en la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz de Ropinirol está en un intervalo de 0,25 mg a 4 mg por día.

10 3. El agonista de los receptores de dopamina D₂, D₃ o D₄ y el compuesto que tiene efectos sedantes para el uso expuesto en la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz de Tizanidina está en un intervalo de 1 mg a 8 mg por día.

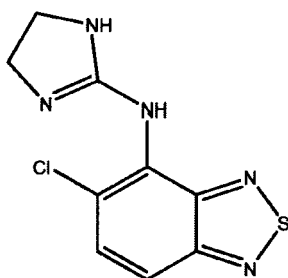
15 4. El agonista de los receptores de dopamina D₂, D₃ o D₄ y el compuesto que tiene efectos sedantes para el uso expuesto en la reivindicación 1, en donde el agonista de la dopamina se administra en una pastilla, por vía oral en una forma líquida, por vía intravenosa en una forma líquida, usando un parche transdérmico, o por inhalación, y en donde el compuesto químico que es un sedante se administra en una pastilla, por vía oral en una forma líquida, por vía intravenosa en una forma líquida, usando un parche transdérmico, o por inhalación.

5. Un producto que comprende:

un compuesto A que tiene la fórmula:



20 en donde el compuesto A es un agonista de los receptores de dopamina D₂, D₃ o D₄, y un compuesto B que tiene la fórmula:



en donde el compuesto B tiene efectos sedantes sinérgicos,

como una preparación combinada para uso en el tratamiento de los sofocos menopáusicos.

25 6. Un producto para el uso expuesto en la reivindicación 5, que comprende una forma que es capaz de ser administrada a un individuo como una pastilla.

7. Un producto para el uso expuesto en la reivindicación 6, que comprende una forma que es capaz de ser administrada a un individuo como una pastilla y en donde el compuesto A y el compuesto B se ponen por separado dentro de la pastilla.

30 8. Un producto para el uso expuesto en la reivindicación 6, que comprende una forma que es capaz de ser administrada a un individuo como una pastilla y en donde el compuesto A y el compuesto B están combinados dentro de la pastilla.

9. Un producto para el uso expuesto en la reivindicación 5, que comprende una forma que es capaz de ser administrada a un individuo por vía oral como un líquido, por vía intravenosa como un líquido, o por inhalación.