

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 943**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2012 PCT/KR2012/005134**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13002578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012 E 12805397 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2727595**

54 Título: **Composición farmacéutica para tratar eyaculación precoz y método de tratamiento de la eyaculación precoz**

30 Prioridad:

28.06.2011 KR 20110062620

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

23.05.2018

73 Titular/es:

**CTC BIO, INC. (100.0%)
13 Jungdae-ro 40 gill Songpa-gu
Seoul 138-858, KR**

72 Inventor/es:

**JEON, HONG-RYEOL;
KWON, DO-WOO;
LEE, BONG-SANG;
KWAK, SEONG-SHIN;
LEE, SUN-AHE;
PARK, HYUN-JUNG y
YOO, JEONG-HWA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 668 943 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

Composición farmacéutica para tratar eyaculación precoz y método de tratamiento de la eyaculación precoz

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar eyaculación precoz, que proporciona aparición rápida de la eficacia, presenta menos desviación de la captación según las condiciones del paciente y tiene efectos secundarios reducidos. Además, la presente invención se refiere a un uso médico de la composición farmacéutica en el tratamiento, prevención o mejora de la eyaculación precoz.

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente coreana N.º 10-2011-0062620 presentada el 28 de junio de 2011.

10 TÉCNICA ANTERIOR

15 La eyaculación precoz es una dolencia sexual común y se estima que afecta a aproximadamente del 30 al 40 % de los hombres. La eyaculación precoz significa eyaculación persistente o recurrente con estimulación sexual mínima antes, tras, o poco después de la actividad sexual, y antes de que la persona lo desee. Tal eyaculación que se produce antes de lo deseado es frecuentemente frustrante y puede conducir a otras disfunciones sexuales que incluyen dificultades eréctiles, inorgasmia femenina, bajo deseo sexual y aversión sexual.

20 Se sabe que la eyaculación precoz puede tratarse usando antidepresivos que comprenden fluoxetina, paroxetina o sertralina. Los ensayos clínicos NCT01203202 (URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01203202/2010_09_15) desvelan el ensayo de fase 2 de clomipramina en pacientes masculinos con eyaculación precoz. Sin embargo, los antidepresivos producen efectos secundarios tales como náuseas, cefalea, mareos, asomnía, xerostomía y ansiedad, y el efecto secundario asociado a la sedación, acciones anticolinérgicas y respuestas cardiovasculares. Por tanto, considerando que los antidepresivos afectan el sistema nervioso, es necesario controlar con precisión sus dosis para garantizar la seguridad. Es decir, a diferencia de otros fármacos, como un fármaco para mejorar la eyaculación precoz afecta el sistema cardiovascular y/o el sistema nervioso que puede producir graves efectos secundarios, su dosificación debe ser cuidadosamente controlada.

25 Además, para los fines de tratar la eyaculación precoz, deben demostrarse una rápida aparición.

DIVULGACIÓN

Problema técnico

30 Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para tratar la eyaculación precoz, que pueda ser convenientemente tomada justo antes de la actividad sexual, no durante un cierto periodo de tiempo, para proporcionar la rápida aparición de eficacia y presentar una espectacular eficacia para la eyaculación precoz.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un contenido óptimo, es decir, dosis de un principio activo contenido en la composición farmacéutica.

35 Es otro objeto más de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para tratar eyaculación precoz, que pueda proporcionar una rápida liberación o disolución de un principio activo, permitiendo así la rápida captación aunque se tome justo antes de la actividad sexual y que presente con el tiempo la rápida aparición en su eficacia, además de reducir una desviación de la captación según un paciente y la condición gastrointestinal del paciente.

40 Es todavía otro objeto de la presente invención proporcionar un uso médico de la composición farmacéutica en el tratamiento, prevención o mejora de la eyaculación precoz.

Solución técnica

45 Con el fin de lograr los objetivos anteriores, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar, prevenir o mejorar la eyaculación precoz, que comprende clorhidrato de clomipramina en una cantidad de 14 a 16 mg, preferentemente aproximadamente 15 mg, como principio activo, siendo la composición tomada según se necesite o según sea necesario antes de la actividad sexual.

50 Por tanto, la presente invención proporciona clorhidrato de clomipramina para su uso para tratar, prevenir o mejorar la eyaculación precoz, administrándose dicho clorhidrato de clomipramina en una cantidad de 14 a 16 mg a un paciente masculino en necesidad de tratamiento de eyaculación precoz. Preferentemente, se administra clorhidrato de clomipramina a un paciente masculino en necesidad del tratamiento de eyaculación precoz, en una cantidad de aproximadamente 15 mg basado en un varón de 70 kg.

Además, la presente invención proporciona un uso médico de clorhidrato de clomipramina en la preparación de una medicina para tratar, prevenir o mejorar la eyaculación precoz, que comprende clorhidrato de clomipramina en una cantidad de 14 a 16 mg, preferentemente aproximadamente 15 mg.

5 El clorhidrato de clomipramina es un fármaco que se ha usado desde hace tiempo en el tratamiento de la depresión. Se recomienda que el clorhidrato de clomipramina sea administrado por vía oral en una cantidad inicial de 10 mg/día para adultos en el tratamiento de la depresión y su dosis diaria puede ser gradualmente aumentada 30 a 150 mg en dosis divididas para efectos adicionalmente potenciados. La dosis diaria típica de clorhidrato de clomipramina es 30 a 50 mg.

10 Aunque una dosis tal de clorhidrato de clomipramina es eficaz en el tratamiento de la depresión, es muy sorprendente que el uso del clorhidrato de clomipramina en una cantidad superior a aproximadamente 15 mg tenga de pocos efectos a ninguno en el tratamiento de la eyaculación precoz, sino que aumenta en efectos secundarios.

Como se usa en el presente documento, el término "antes de la actividad sexual" en las indicaciones para el uso de la composición farmacéutica de la presente invención significa 0,5 a 10 horas antes de la actividad sexual,

15 preferentemente 2 a 6 horas antes de la actividad sexual. Considerando las indicaciones para el uso de la composición de la presente invención tomada antes de la actividad sexual según sea necesario, con el fin de proporcionar una composición farmacéutica rápidamente disuelta, la composición de la presente invención comprende además almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón como excipiente para la disolución muy rápida del clorhidrato de clomipramina. Más preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención
20 comprende clorhidrato de clomipramina, lactosa, almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón. Lo más preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 7 al 13 % en peso de clorhidrato de clomipramina, 70 al 80 % en peso de lactosa, 7 al 13 % en peso de almidón pregelatinizado y 1 al 5 % en peso de glicolato sódico de almidón basado en el peso total de la composición. Cuando la composición farmacéutica que
25 comprende clorhidrato de clomipramina según la presente invención se somete a pruebas de disolución convencionales (usando una paleta y 900 ml de medio de disolución), presenta una velocidad de disolución del 90 % en peso o más, preferentemente del 95 % en peso o más a los 15 minutos de tiempo de prueba en todas de una disolución de tampón de pH 1,2, una disolución de tampón de pH 4,0, agua purificada y una disolución de tampón de pH 6,8.

30 Así, como la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de clomipramina según la presente invención comprende excipientes particulares en una cierta cantidad para proporcionar la rápida disolución del fármaco, la eficacia de la composición tomada antes de la actividad sexual según sea necesario puede ser rápidamente presentada, y como la velocidad de disolución de la composición es uniforme sin una disminución en diversas condiciones de pH, se reduce sorprendentemente una desviación de la eficacia según las condiciones del paciente.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además un aglutinante o un lubricante que son muy conocidos en la técnica para diversos fines dentro del alcance sin deteriorar la presente invención. Para el
35 fin de solución de la presente invención, se usa preferentemente povidona como aglutinante.

Además, la presente invención proporciona un uso médico de la composición farmacéutica en el tratamiento, prevención o mejora de eyaculación precoz.

Efectos ventajosos

40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar, prevenir o mejorar la eyaculación precoz, caracterizada por que comprende clorhidrato de clomipramina en una cantidad de 15 mg, que puede proporcionar rápida aparición de la eficacia, reducir una desviación de la disolución (captación) según las condiciones del pH gastrointestinal del paciente y minimizar los efectos secundarios.

45 Por tanto, la presente invención proporciona clorhidrato de clomipramina para tratar, prevenir o mejorar eyaculación precoz, administrándose dicho clorhidrato de clomipramina en una cantidad de aproximadamente 15 mg basado en un varón de 70 kg en necesidad del tratamiento de eyaculación precoz.

MEJOR MODO

En lo sucesivo, diversos ejemplos preferidos de la presente invención se describirán en detalle para mejor entendimiento. Los ejemplos de la presente invención son solo para el mejor entendimiento de la invención a personas que tienen experiencia habitual en la materia.

50 **<Preparación de formulación de disolución inmediata que comprende clorhidrato de clomipramina>**

Con el fin de proporcionar el efecto deseado inmediatamente después de la ingestión antes de la actividad sexual según sea necesario, la disolución de una formulación que contiene clomipramina debe hacerse rápidamente. Por consiguiente, los presentes inventores se han esforzado por desarrollar una formulación capaz de alcanzar casi el 100 % de velocidad de disolución en el plazo de 15 minutos y encontraron que las siguientes prescripciones pueden

proporcionar disolución muy rápida y no están influidas por los cambios de pH en un medio de disolución, manteniendo así una alta velocidad de disolución, a través de diversas experimentaciones.

Específicamente, se prepararon formulaciones que contenían clorhidrato de clomipramina (comprimidos) por las prescripciones mostradas en la Tabla 1, en las que se usó povidona como aglutinante después de ser disuelta en agua purificada.

5

Tabla 1

Ingredientes (cantidad (mg) de cada ingrediente contenido en un comprimido)	Formulación que contiene 15 mg de principio activo	Formulación que contiene 30 mg de principio activo
Clorhidrato de clomipramina	15,0	30,0
Lactosa	111,5	101,1
Almidón pregelatinizado	14,5	9,5
Povidona	4,5	4,5
Glicolato sódico de almidón	3,0	3,0
Estearato de magnesio	1,5	1,5
Peso total	150,0	150,0

Entonces, se midió la formulación de clomipramina de la presente invención usando los ingredientes enumerados en la Tabla 1 para su velocidad de disolución según el método de prueba de disolución presentado en la Farmacopea Coreana y se compararon con los productos que contenían clorhidrato de clomipramina que habían estado comercialmente disponibles como antidepresivos, por ejemplo, formulación de 25 mg de HCl de clomipramina (Myung In Pharmaceutical Co., Ltd., Corea del Sur), formulación de 10 mg de HCl de clomipramina (Pharmaceutical Co., Ltd., Corea del Sur) y formulación de 25 mg de HCl de clomipramina (Whan In Pharm. Co., Ltd., Corea del Sur).

10

Las velocidades de disolución (%) en cada medio de disolución (900 ml) fueron representadas por la proporción de clomipramina (mg) disuelta durante el tiempo de prueba con respecto a la clomipramina (mg) contenida en cada fármaco de prueba, y los resultados de las mismas se muestran en las Tablas 2 a 5.

15

Tabla 2

pH 1,2	Whan en 25 mg	Myung en 25 mg	Myung en 10 mg	Fármaco de prueba 15 mg	Fármaco de prueba 30 mg
5 minutos	51,0	46,7	38,6	60,6	53,4
10 minutos	85,6	73,7	61,1	90,7	91,7
15 minutos	96,6	90,0	79,7	99,4	99,5

Tabla 3

pH 4,0	Whan en 25 mg	Myung en 25 mg	Myung en 10 mg	Fármaco de prueba 15 mg	Fármaco de prueba 30 mg
5 minutos	51,4	54,5	47,7	61,7	49,1
10 minutos	88,5	91,7	83,3	94,2	91,8
15 minutos	98,1	94,3	84,8	100,9	99,3

Tabla 4

Agua purificada	Whan en 25 mg	Myung en 25 mg	Myung en 10 mg	Fármaco de prueba 15 mg	Fármaco de prueba 30 mg
5 minutos	48,9	45,0	54,4	55,4	47,3
10 minutos	85,5	83,8	56,6	88,2	88,7

15 minutos	87,7	88,7	61,6	99,4	97,8
------------	------	------	------	------	------

Tabla 5

pH 6,8	Whan en 25 mg	Myung en 25 mg	Myung en 10 mg	Fármaco de prueba 15 mg	Fármaco de prueba 30 mg
5 minutos	44,8	30,1	12,6	46,0	39,5
10 minutos	72,3	54,6	32,2	95,9	73,9
15 minutos	86,9	61,8	39,7	95,0	92,2

5 Como se muestra en las Tablas 2 a 5, las formulaciones que contienen clorhidrato de clomipramina según la presente invención presentaron una velocidad de disolución muy rápida y una alta velocidad de disolución irrelevante a los cambios de pH, en comparación con otros productos que contienen clorhidrato de clomipramina disponibles como antidepresivos. Estos resultados significan que las formulaciones de la presente invención pueden proporcionar eficacia uniforme irrelevante a una desviación de pH en el tubo gastrointestinal del paciente que toma el clorhidrato de clomipramina.

<Estudio clínico de la formulación de clomipramina de acción rápida>

10 Pacientes masculinos que padecían eyaculación precoz se sometieron al siguiente estudio clínico en paralelo (Fase 2b) (estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo y de dosis fija) para evaluar la tolerancia y determinar una capacidad terapéutica apropiada.

Fármaco de prueba:

15 Los fármacos de prueba fueron de 3 tipos, es decir, formulación que contenía clorhidrato de clomipramina 15 mg (PED-1) y formulación que contenía clorhidrato de clomipramina 30 mg (PED-2), que se prepararon como se muestra en la Tabla 1, y placebo con lactosa como excipiente, en lugar de clomipramina.

Lugar:

El estudio clínico se realizó en el Hospital St. Mary de Seúl, Universidad Católica y Hospital Mok-dong, Universidad de Mujeres Ehwa.

20 Fin:

- Se administraron por vía oral PED-1 (clorhidrato de clomipramina 15 mg), PED-2 (clorhidrato de clomipramina 30 mg) y placebo por terapia según sea necesario a pacientes masculinos que padecían eyaculación precoz, y puede determinarse cada capacidad terapéutica de PED-1 y PED-2, con respecto al placebo, mediante el estudio clínico.

25 - Pueden compararse clorhidrato de clomipramina 15 mg, 30 mg y placebo para su eficacia en el tratamiento de eyaculación precoz.

- Pueden compararse clorhidrato de clomipramina 15 mg, 30 mg y placebo para su seguridad.

Método:

30 - Los sujetos que pasaron la selección entraron en un periodo de preinclusión de 4 semanas, y se aleatorizaron en la relación 1:1:1 de 2 grupos con clomipramina y 1 grupo con placebo y se sometieron a un experimento de doble ciego. Los sujetos aleatorizados mostraron tiempo de latencia de eyaculación intravaginal (IELT) de 2 minutos o menos en el 75 % de las relaciones sexuales durante el periodo de preinclusión. Cada sujeto visitó el hospital después de tomar los fármacos de prueba durante 4 semanas por terapia según sea necesario.

Número de pacientes:

35 ITT (Intención de tratar)

- 95 pacientes (32 pacientes del grupo de placebo, 33 pacientes del grupo de 15 mg, 20 pacientes del grupo de 30 mg)

PP (Por protocolo)

40 - 86 pacientes (29 pacientes del grupo de placebo, 32 pacientes del grupo de 15 mg, 25 pacientes del grupo de 30 mg)

Población de seguridad

- 92 pacientes (31 pacientes del grupo de placebo, 33 pacientes del grupo de 15 mg, 28 pacientes del grupo de 30 mg)

Peso corporal y altura de los pacientes:

- 5 Los pacientes tuvieron un peso corporal medio de $71,26 \pm 9,42$ kg y una altura media de $170,26 \pm 5,66$ cm. Más específicamente, el grupo administrado con placebo tuvo un peso corporal medio de 71,11 kg, el grupo administrado con 15 mg tuvo un peso corporal medio de 70,85 kg y el grupo administrado con 30 mg tuvo un peso corporal medio de 71,80 kg. Todos los sujetos fueron asiáticos.

Condiciones de los pacientes:

- 10 1) Paciente que muestra IELT de 2 minutos o menos en al menos el 75 % de las relaciones sexuales (en promedio más de 3 veces de los 4 intentos de actividad sexual)
- 2) Varón
- 3) Edad de 20 a 65
- 15 4) Paciente que tiene una relación sexual regular con el sexo opuesto de al menos 6 meses de duración y con la intención de mantener tal relación durante el periodo de prueba.
- 5) Varón que muestran eyaculación precoz durante al menos 6 meses antes de acudir al estudio clínico.
- 6) Puntuación superior a 9 (incluyendo posible eyaculación precoz) en la herramienta de diagnóstico de eyaculación precoz (PEDT) de la versión coreana.
- 20 7) Persona sana que no tiene historia de un trastorno médico, o cualquier anomalía encontrada en un examen físico, examen de laboratorio, examen radiográfico y examen de electrocardiograma, o alguien cuyos resultados se desviaron del intervalo de referencia en un examen de laboratorio o examen de electrocardiograma, pero fue claramente registrado como que no era clínicamente significativo en un documento oficial.
- 8) Sujeto cuyas parejas sexuales son mujeres en edad de procrear y acceden a usar anticoncepción.
- 25 9) Paciente que tiene el deseo de intentar al menos 4 intentos de actividad sexual durante 4 días durante el periodo inicial sin tratamiento.
- 10) Paciente que tienen el deseo de interrumpir otros tipos de terapias convencionales (medicinas, terapias conductuales o tratamiento tópico) de eyaculación precoz.

Dosificación y método de administración:

- 30 El grupo 0 se administró con un comprimido de 15 mg de placebo y un comprimido de 30 mg de placebo, el Grupo 1 se administró con un comprimido de 15 mg de HCl de clomipramina y un comprimido de 30 mg de placebo, y el Grupo 2 se administró con un comprimido de 30 mg de HCl de clomipramina y un comprimido de 15 mg de placebo durante 4 semanas según fuera necesario aproximadamente 2 horas a 6 horas antes de la actividad sexual. Los comprimidos se tomaron por vía oral con un vaso de agua.

35 Evaluación de efectos:

1) Criterio primario de valoración

Las variables de evaluación de la eficacia primaria en este estudio clínico incluyen un cambio de veces de IELT en la visita 3 (que se mide entre 0 y 4 semanas) con respecto a los valores iniciales (es decir, cambio de veces de IELT = Valor de IELT medido en la visita 3 (0 a 4 semanas) / Valor de IELT medio en el nivel inicial) en cada uno del Grupo 0 (con tratamiento de placebo), Grupo 1 (con tratamiento de 15 mg de HCl de clomipramina) y Grupo 2 (con tratamiento de 30 mg de HCl de clomipramina). Por tanto, una diferencia entre el Grupo 1 y el Grupo 0, y una diferencia entre el Grupo 2 y el Grupo 0, se confirmaron por una evaluación de la T según el método de Williams.

2) Criterio secundario de valoración

- 45 ① Después de administrar el placebo y 15 mg de clomipramina, y el placebo y 30 mg de clomipramina durante el periodo de 4 semanas, se calculó un cambio (%) de los valores de IELT entre 0 y 4 semanas después de la administración, con respecto a antes de la administración, por la ecuación [Cambio (%) de valores de IELT = (Valor de IELT medido a 0 a 4 semanas - Valor de IELT medido en el nivel inicial) × 100 / Valor de IELT medido en el nivel inicial].

② Después de administrar el placebo y 15 mg de clomipramina, y el placebo y 30 mg de clomipramina durante el periodo de 4 semanas, se calculó un cambio medio de los valores de IELT entre 0 y 4 semanas después de la administración.

5 ③ Se determinó el intervalo de tiempo fármaco-coito (DCIT) por una diferencia entre el momento de dosis y el tiempo de momento de relación sexual, y se calculó el DCIT en cada intento de relación sexual después de la dosis.

Evaluación de seguridad:

1) Reacción anormal

10 Cada grupo se comparó para una diferencia en la generación de reacciones anormales según la naturaleza de variables a través de un análisis estadístico apropiado. Por tanto, esta evaluación incluye confirmar el efecto de un aumento de dosis sobre las reacciones anormales. Las reacciones anormales se resumieron codificadas según el Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA), presentando la proporción de sujetos que sufren reacciones anormales en cada grupo y el intervalo de confianza del 90 % de los mismos. Todas las reacciones anormales se representaron según su gravedad y se resumieron en aquellas relevantes para un fármaco de prueba, aquellas que causan muerte o la interrupción de los ensayos clínicos, y aquellas con significancia. Por tanto, si puede hacerse un estudio de seguimiento, se presentaron los resultados de tratamiento. La evaluación de las reacciones anormales se realizó basándose en las reacciones anormales confirmadas durante el periodo de tratamiento aleatorizado.

2) Cambio anormal en los valores del examen de laboratorio

20 Entre los datos de laboratorio obtenidos en este estudio, se resumieron los datos que se consideraron que fueron un valor anormal basándose en el grupo de prueba y el orden de visita. Datos sucesivos tales como resultados de análisis de sangre y bioquímicos se presentaron por estadística descriptiva basándose en cada grupo de prueba y el orden de visita, y datos categóricos tales como resultados de análisis de orina se presentaron por la frecuencia y proporción de cada categoría. Por tanto, si hubo una diferencia en los grupos de prueba antes y después de la administración de un fármaco de prueba, la diferencia se analizó adecuadamente por un método estadístico apropiado.

3) Cambio anormal en el examen físico tal como electrocardiografía (ECG)

25 Entre los datos de ECG obtenidos en este estudio, se resumieron los datos que se consideraron que fueron un valor anormal basándose en el grupo de prueba y el orden de visita.

Procesamiento estadístico:

30 1) Criterio primario de valoración en el efecto

Las variables de evaluación de la eficacia primaria en este estudio clínico incluyen un cambio de veces de IELT con respecto a los valores iniciales, que se midió antes de la administración del fármaco (visita 2) (el cambio de veces de IELT = IELT medido después de la administración del fármaco (visita 3) / IELT medido en el nivel inicial) en cada uno del grupo con tratamiento de placebo, el grupo con tratamiento de 15 mg de HCl de clomipramina y el grupo con tratamiento de 30 mg de HCl de clomipramina. Por tanto, se confirmó una diferencia entre el grupo de 15 mg de HCl de clomipramina y el grupo de placebo, y una diferencia entre el grupo de 30 mg de HCl de clomipramina y el grupo de placebo por la prueba de Williams.

40 Los resultados de la evaluación de la eficacia se presentaron separando cada uno de los grupos ITT y PP en 3 tipos debido a que un sujeto (ID 2004) del grupo de 15 mg de HCl de clomipramina presentó un valor muy alto de IELT (2865,46 segundos) después de 4 semanas. Se confirmó que este sujeto dejó de eyacular en la mayoría de los intentos, y así tal tiempo se estimó como un valor atípico que se generó a partir del tiempo hasta la eyaculación que se determinó por el tiempo hasta que terminó la relación sexual. Sin embargo, el tiempo hasta la eyaculación y el número de intentos de relaciones sexuales debe registrarse según los requisitos del programa ejecutado. Debido a un valor atípico tal, hay una alta posibilidad de que los resultados del análisis estén gravemente sesgados. Por este motivo, el grupo ITT y el grupo PP se analizaron cada uno de 3 formas, es decir, 1) el análisis de que el estudio se realizó según el programa ejecutado (no hay cambio en los resultados del sujeto de ID 2004), 2) el análisis de que el valor de IELT después de 4 semanas se corresponde con 494,690 que es la segunda puntuación más alta, en el grupo de 15 mg de HCl de clomipramina que incluye el sujeto de ID 2004, y 3) el análisis de exclusión de los resultados del sujeto de ID 2004.

50 2) Criterio secundario de valoración en el efecto de fármaco

Las variables de evaluación de la eficacia secundaria en este estudio clínico incluyen 1) un cambio de IELT (%) con respecto a los valores iniciales, que se midió antes de la administración del fármaco (visita 2) (el cambio de IELT (%) = (IELT medido después de la administración del fármaco (visita 3) - IELT medido en el nivel inicial) × 100 / IELT medido en el nivel inicial) en cada uno de los 3 grupos, 2) un cambio de IELT medio con respecto a los valores

5 iniciales, que se midió antes de la administración del fármaco (visita 2) (el cambio de IELT medio = IELT medido después de la administración del fármaco (visita 3) - IELT medido en el nivel inicial) en cada uno de los 3 grupos, y 3) intervalo de tiempo fármaco-coito (DCIT) determinado por una diferencia entre el momento de dosis y el momento de intento de relación sexual, que se presentó en la historia clínica. En los casos 1) y 2) usando valores de IELT, se aplicó de forma idéntica el análisis de las variables de evaluación de la eficacia primaria, y el caso 3) usando DCIT se realizó teniendo en cuenta el modelo de ANOVA para comparar un valor medio de cada grupo.

3) Seguridad

10 Se evaluó la seguridad de un fármaco de prueba basándose en todas reacciones anormales, resultados de laboratorio clínico, resultados de radiografía del tórax, resultados de ECG de 12 derivaciones y constantes vitales (tensión arterial y frecuencia del pulso) de los sujetos de prueba. Todas aquellas variables de seguridad se obtuvieron del nivel inicial mediante aleatorización para el periodo de tratamiento y estas variables de cada sujeto se presentaron y resumieron por un método estadístico.

15 Para la comparación de un valor atípico de resultados de laboratorio, resultados de radiografía del tórax, resultados de ECG de 12 derivaciones que se generaron en cada grupo, se realizó un análisis usando la prueba de la chi al cuadrado, prueba exacta de Fisher o prueba de Poisson. Para las constantes vitales, se presentaron los estadígrafos descriptivos de los datos sucesivos, y se realizó la evaluación usando la prueba de la F de ANOVA.

Resultados de la evaluación del efecto:

Los resultados de la evaluación del efecto se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

ITT y PP*	Visita	Clomipramina			valor de p ¹⁾
		Placebo (N=32, 29)	15 mg (N=33, 32)	30 mg (N=30, 25)	
	nivel inicial	76,70±23,31	70,31±4,58	69,17±26,23	0,4968
	Semana 4	138,15±83,37	267,56±479,80	186,99±148,42	
ITT1	Cambio de veces	1,75±0,84	4,58±8,40	2,89±1,98	0,0318, 0,0030
	% de cambio	75,44±84,12	357,66±840,06	189,35±197,81	0,0318, 0,0590
	cambio	61,45±70,87	197,25±479,35	117,82±142,88	0,0030, 0,0291
	nivel inicial	76,70±23,31	70,31±4,58	69,17±26,23	0,4968
	Semana 4	138,15±83,37	195,72±124,84	186,99±148,42	
ITT2	Cambio de veces	1,75±0,84	3,39±3,48	2,89±1,98	0,0064, 0,0030
	% de cambio	75,44±84,12	238,71±347,73	189,35±197,81	0,0064, 0,0050
	cambio	61,45±70,87	125,40±117,01	117,82±142,88	0,0030, 0,0291
	nivel inicial	76,70±23,31	70,62±31,08	69,17±26,23	0,5125
	Semana 4	138,15±83,37	186,38±114,52	186,99±148,42	
ITT3	Cambio de veces	1,75±0,84	3,24±3,42	2,89±1,98	0,0115, 0,0030
	% de cambio	75,44±84,12	223,70±342,25	189,35±197,81	0,0115, 0,0092
	cambio	61,45±70,87	115,75±104,68	117,82±142,88	0,0030, 0,0291
	nivel inicial	75,66±23,98	70,63±31,07	67,92±26,13	0,5720
	Semana 4	137,43±87,68	271,19±487,01	203,96±155,63	
PP1	Cambio de veces	1,76±0,88	4,64±8,53	3,08±1,93	0,0330, 0,0018
	% de cambio	75,91±88,02	364,09±852,68	207,85±193,30	0,0330, 0,0604
	cambio	61,77±74,40	200,55±486,64	136,05±147,95	0,0018, 0,0147

ITT y PP*	Visita	Clomipramina			valor de p ¹⁾
		Placebo (N=32, 29)	15 mg (N=33, 32)	30 mg (N=30, 25)	
	nivel inicial	75,66±23,98	70,63±31,07	67,92±26,13	0,5720
	Semana 4	137,43±87,68	197,10±126,58	203,96±155,63	
PP2	Cambio de veces	1,76±0,88	3,41±3,53	3,08±1,93	0,0074, 0,0018
	% de cambio	75,91±88,02	241,42±118,72	207,85±193,30	0,0074, 0,0065
	cambio	61,77±74,40	126,47±118,72	136,05±147,95	0,0018, 0,0147
	nivel inicial	75,66±23,98	70,96±31,53	67,92±26,13	0,5818
	Semana 4	137,43±87,68	187,50±116,23	203,96±155,63	
PP3	Cambio de veces	1,76±0,88	3,26±3,48	3,08±1,93	0,0131, 0,0018
	% de cambio	75,91±88,02	226,01±347,66	207,85±193,30	0,0131, 0,0127
	cambio	61,77±74,40	116,54±106,32	136,05±147,95	0,0018, 0,0147

ITT(PP)1: Caso definido según la divulgación del programa ejecutado.

ITT(PP)2: Caso que después de que el sujeto de ID 2004 tome un fármaco de prueba, el tiempo de relación sexual aplicado es el máximo (494,690) del grupo correspondiente.

ITT(PP)3: Caso que excluye el sujeto de ID 2004.

1) Comparación de IELT inicial: Prueba de la F (bilateral); prueba de William para el cambio de veces entre placebo y 15 mg: prueba unilateral con nivel de significancia 0,0250; prueba de William para el cambio de veces entre placebo y 30 mg: prueba unilateral con nivel de significancia 0,0250; prueba de William para el cambio y % de cambio entre placebo y 15 mg: prueba unilateral con nivel de significancia 0,0250; prueba de William para el cambio y % de cambio entre placebo y 30 mg: prueba unilateral con nivel de significancia 0,0250.

5 Como resultado de este estudio clínico para pacientes con eyaculación precoz que eyacularon en el plazo de 2 minutos después de la inserción vaginal, todo el grupo de dosis (15 mg, 30 mg) de clomipramina presentó tiempo de eyaculación prolongado después de la inserción vaginal. En particular, cuando se representa un grado de tiempo de eyaculación prolongado después de la inserción vaginal por el valor de cambio de veces de IELT después del periodo de tratamiento de 4 semanas con respecto a antes de un tratamiento con el fármaco de prueba (nivel inicial), el análisis de grupos ITT mostró que el valor de cambio de veces de IELT se estimó a 4,58±8,40, 3,39±3,48 y 3,24±3,42 en el grupo de 15 mg de clomipramina según el resultado de tratamiento de cada valor atípico, mientras que 1,75±0,84 en el grupo de placebo, y también el valor de cambio de veces de IELT en el grupo de 30 mg de clomipramina fue 2,89±1,98. En el caso de ITT1, se confirmó que no había diferencia significativa (p=0,0318) entre el grupo de placebo y el grupo de 15 mg de clomipramina en la prueba unilateral con un nivel significativo del 2,5 %.

10 Sin embargo, en los casos de ITT2 y ITT 3, se confirmó que había un notable aumento (p=0,0064, 0,0115) en el valor de cambio de veces de IELT del grupo de 15 mg de clomipramina, en comparación con el del grupo de placebo. Por tanto, comparando el grupo de 30 mg de clomipramina con el grupo de placebo, hay una notable diferencia (p=0,0030) en la prueba unilateral con un nivel significativo del 2,5 %. En conclusión, la dosis eficaz mínima en el caso de ITT1 fue 30 mg de clomipramina, mientras que cada dosis eficaz mínima en los casos de ITT2 e ITT3 fue 15 mg de clomipramina. Cuando se consideran situaciones globales que incluyen estos resultados y el hecho de que un valor atípico deje de reflejar bien la naturaleza de trastornos, pueden determinarse 15 mg de clomipramina como la dosis eficaz mínima, y se entendería que no hay diferencia entre los 15 mg de clomipramina y los 30 mg de clomipramina en términos de cambio de veces de IELT, que es una base de evaluación de la eficacia primaria.

20

Resultados de la evaluación de seguridad:

Los resultados de la evaluación de seguridad (referentes a reacciones anormales) se muestran en las Tablas 7 a 9.

Tabla 7

	Clomipramina			
	Placebo	15 mg	30 mg	Total
	(N=34)	(N=34)	(N=33)	(N=101)
Número de sujetos que muestran reacciones anormales	4(11,76)	11(32,35)	19(57,57)	34(34,00)
Número de generación de reacciones anormales	4	19	30	53(53 %)
Leve	4	17	28	49
Moderado	0	2	2	4
Grave	0	0	0	0
Número de sujetos que muestran reacciones anormales graves	0	0	0	0
Número de generación de reacciones anormales graves	0	0	0	0

Tabla 8

Clase de órganos y sistemas	Clomipramina			
	Placebo	15 mg	30 mg	Total
	(N=33)	(N=34)	(N=33)	(N=100)
Trastornos gastrointestinales	1	6	8	15
Trastornos generales		2	4	6
Infecciones			1	1
Investigaciones	1	1	2	4
Trastornos del sistema nervioso		4	4	8
Trastornos psiquiátricos		3	8	11
Trastornos renales y urinarios		2	1	3
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1		1	2
Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo	1	1	1	3

Tabla 9

Clase de órganos y sistemas	Clomipramina			
	Placebo	15 mg	30 mg	Total
	(N=34)	(N=34)	(N=33)	(N=100)
Número de sujetos que muestran reacciones anormales	3(8,82)	10(29,41)	17(51,51)	30(30,00)
Número de reacciones anormales que tienen relación causal	3	15	26	44
Seguimiento				
No	3	12	16	31
Readministración después de suspensión temporal			1	1
Interrupción continua de la medicación		3	9	12
Progreso				
Desaparición completa	3	15	26	44

5 En la evaluación de seguridad de sujetos que se administraron con un fármaco de prueba o placebo después de la aleatorización, la mayoría de los sujetos mostraron reacciones anormales leves, sin reacciones anormales serias o graves. Aunque las reacciones anormales fueron leves, se mostró que la tasa de generación de reacciones anormales, que se estimó que tenía una relación causal con un fármaco de prueba, y la proporción de los sujetos correspondientes, eran dependientes de la dosis.

Conclusión:

10 En conclusión, teniendo en cuenta todos los resultados de grupos ITT y grupos PP, como los grupos de dosis de 15 mg presentaron un efecto de extensión en el tiempo de latencia de la eyaculación intravaginal (IELT) después de la inserción, en comparación con los grupos de placebo, y también presentaron buena tolerancia del fármaco, se cree que una dosis de 15 mg sería adecuada como una dosis de tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso para tratar, prevenir o mejorar la eyaculación precoz, que comprende clorhidrato de clomipramina en una cantidad de 14 a 16 mg como principio activo, siendo la composición tomada según sea necesario antes de la actividad sexual, en la que la composición comprende además almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón, y en la que la composición presenta una velocidad de disolución del 90 % en peso o más a los 15 minutos del tiempo de prueba en todas de una disolución de tampón de pH 1,2, una disolución de tampón de pH 4,0, agua purificada y una disolución de tampón de pH 6,8, cuando la composición se somete a una prueba de disolución usando una paleta y 900 ml de medio de disolución.
2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, que comprende clorhidrato de clomipramina en una cantidad de 15 mg.
3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, que se administra 2 a 6 horas antes de la actividad sexual.
4. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende clorhidrato de clomipramina, lactosa, almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón.
5. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 4, que comprende 7 al 13 % en peso de clorhidrato de clomipramina, 70 al 80 % en peso de lactosa, 7 al 13 % en peso de almidón pregelatinizado y 1 al 5 % en peso de glicolato sódico de almidón basado en el peso total de la composición.
6. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 5, que comprende además un aglutinante o un lubricante.
7. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 6, en la que el aglutinante es povidona.
8. Clorhidrato de clomipramina para el uso en el tratamiento, prevención y mejora de la eyaculación precoz, administrándose dicho clorhidrato de clomipramina a un paciente masculino 2 a 6 horas antes de la actividad sexual en una cantidad de 14 a 16 mg, en el que el clorhidrato de clomipramina se administra en una composición farmacéutica que comprende además almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón.
9. Clorhidrato de clomipramina para el uso según la reivindicación 8, en el que dicho clorhidrato de clomipramina se administra en una cantidad de 15 mg.