

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 364**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04727667 .0**
96 Fecha de presentación: **15.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1620058**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

54 Título: **Composición para mejorar la cognición y la memoria**

30 Prioridad:
29.04.2003 IL 15566603

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2012

73 Titular/es:
NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LIMITED
8 HANECHOSHET STREET
TEL AVIV 69710, IL

72 Inventor/es:
ZISAPEL, Nava y
LAUDON, Moshe

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 364 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 para mejorar la cognición y la memoria

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a melatonina y/o a una combinación que comprende melatonina y un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y de la memoria.

Antecedentes de la invención

10 La acetilcolina es un neurotransmisor principal en el cerebro y en el sistema nervioso periférico; la misma induce una diversidad de respuestas fisiológicas y del comportamiento uniéndose y activando receptores específicos que pertenecen a las familias de receptores muscarínicos (definido en base a su activación por muscarina) y nicotínicos (definidos en base a su activación por nicotina) de acetilcolina.

15 Los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales (nAChR) pertenecen a una familia de canales iónicos abiertos por ligando que se distribuyen de forma extensa por todo el sistema nervioso central y periférico. Los nAChR son los mediadores principales de la transmisión sináptica rápida en los ganglios y por lo tanto, son moléculas clave para el procesamiento de información neuronal en el sistema nervioso autónomo. Los nAChR están implicados en el control de sistemas orgánicos tales como el corazón, intestino y vejiga. A este respecto, es importante observar que la colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad principalmente de no fumadores, en la que la nicotina tiene valor terapéutico. El modo de acción se desconoce, pero puede implicar receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR) en la pared intestinal (Richardson, C. E., J. M. Morgan, y col. (2003). "Effect of smoking and transdermal nicotine on colonic nicotinic acetylcholine receptors in ulcerative colitis." Q J Med 96: 57-65).

20 En el cerebro, más allá de su papel con relación al uso del tabaco, los nAChR están implicados en una amplia diversidad de funciones del comportamiento incluyendo la función cognitiva (Araki, H., K. Suemaru, y col. (2002). "Neuronal Nicotinic Receptor and Psychiatric Disorders: Functional and Behavioral Effects of Nicotine." Jpn. J Pharmacol 88: 133-138). La administración tanto aguda como crónica de nicotina mejora significativamente el rendimiento de la memoria de trabajo de ratas en el laberinto de brazo radial. En seres humanos, la activación de nAChR proporciona tratamiento beneficioso para disfunción cognitiva tal como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD). La nicotina se ha demostrado que mejora el rendimiento de la atención en todos estos trastornos. Los nAChR participan en la patogénesis de varios trastornos cerebrales (enfermedades de Parkinson y Alzheimer, síndrome de Tourette, esquizofrenia, depresión, trastorno de déficit de atención). En las mismas enfermedades, los estudios clínicos demostraron que la nicotina tenía efectos beneficiosos, tanto como un agente terapéutico como profiláctico.

25 La activación de los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales (nAChR) se ha demostrado que mantiene la función cognitiva a continuación del envejecimiento o el desarrollo de demencia (Picciotto, M. R. y M. Zoli (2002). "Nicotinic Receptors in Aging and Dementia." J Neurobiol 53(4): 641-55). La nicotina y los agonistas nicotínicos se ha demostrado que mejoran la función cognitiva en sujetos de edad avanzada o deteriorados (Rezvani, A. H. y E. D. Levin (2001). "Cognitive Effects of Nicotine." Biol Psychiatry 49: 258-267). También se ha demostrado que el hábito de fumar en algunos estudios epidemiológicos protege frente al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Esto está apoyado por estudios animales que han demostrado que la nicotina es un neuroprotector tanto *in vivo* como *in vitro*. El tratamiento con agonistas nicotínicos, por lo tanto puede ser útil tanto para ralentizar la progresión de enfermedades neurodegenerativas como para mejorar la función en pacientes con la enfermedad. La adicción a la nicotina (principalmente a través del hábito de fumar tabaco) es una afección de recaída crónica que puede ser difícil de tratar. DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Cuarta Edición, publicado por la Asociación Psiquiátrica Americana, Washington D.C., 1994) ha incluido un síndrome de abstinencia de nicotina que se caracteriza por las ansias de cigarrillos, irritabilidad, ansiedad, tensión interior y dificultad de concentración. Estos síntomas habitualmente se observan dentro de las dos primeras semanas después del cese repentino de fumar aunque algunos se pueden experimentar tan pronto como 4-6 h después del último cigarrillo. La terapia de reemplazo de nicotina atenúa estos síntomas.

30 La farmacología del receptor de acetilcolina nicotínico se está volviendo cada vez más importante en la sintomatología clínica del cese del hábito de fumar y enfermedades neurodegenerativas en general y en particular de los aspectos cognitivos y del comportamiento. Los inhibidores de colinesterasa (ChEI) inhiben la degradación de acetilcolina aumentando de ese modo su concentración en el cerebro. Los ChEI se usan para el tratamiento de demencia, debido a su capacidad de aumentar las concentraciones de acetilcolina en el cerebro que posteriormente provocan la activación de nAChR. Adicionalmente, el concepto de modulación aloestérica de receptores de acetilcolina nicotínicos se ha convertido en un foco de investigación para el desarrollo de agentes terapéuticos. Dentro de este contexto, galantamina, un fármaco recientemente aprobado para la mejora de la cognición en enfermedad de Alzheimer, inhibe de forma modesta la acetilcolinesterasa y tiene un efecto de ligando de potenciación aloestérica en los receptores nicotínicos (Woodruff-Pak, D. S., C. Lander, y col. (2002). "Nicotinic Cholinergic Modulation: Galantamine as a Prototype." CNS Drug Reviews 8(4): 405-426).

Sin embargo, un interés principal es el hecho de que la actividad de los diferentes subtipos de nAChR también está sujeta a la modulación por sustancias de origen endógeno tales como colina, el ácido quinurénico metabolito del triptófano, neuroesteroides y péptidos beta amiloides y por fármacos psicotomiméticos exógenos tales como fenciclidina y ketamina (Pereira, E. F., C. Hilmas, y col. (2002). "Unconventional Ligands and Modulators of Nicotinic Receptors." *J Neurobiol* 53 (4): 479-500). Recientemente, el tratamiento de bupropión de liberación sostenida (bupropion SR) se observó que era eficaz en el cese del hábito de fumar (Jorenby, D. (2002). "Clinical Efficacy of Bupropion in the Management of Smoking Cessation." *Drugs* 62(2): 25-35).

Aunque los receptores colinérgicos nicotínicos están presentes en muchas regiones cerebrales, sigue estando poco claro cuáles son importantes para los efectos de la nicotina sobre el sueño y el estado de alerta durante el día, aunque está claro que tales efectos están presentes. También existe poca bibliografía acerca de los efectos de nicotina sobre el sueño en los no fumadores, mientras que la abstinencia de nicotina temprana se ha asociado con fragmentación del sueño en fumadores (Wetter, D. W., M. C. Diore, y col. (1995). "Tobacco Withdrawal and Nicotine Replacement Influence Objective Measures of Sleep." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 63(4): 658-667).

Uno de los efectos secundarios significativos observados del reemplazo de nicotina con parche es el insomnio (Jorenby, D. E., S. J. Leischow, y col. (1999). "A Controlled Trial of Sustained-Release Bupropion, A Nicotine Patch, or Both for Smoking Cessation." *The New England Journal of Medicine* 340(9): 685-691). En base a los efectos estimulantes conocidos de la nicotina sobre la secreción de cortisol, las concentraciones marcadamente reducidas de cortisol es probable que sean una consecuencia neuroendocrina de la abstinencia del hábito de fumar. La terapia de reemplazo de nicotina puede activar el eje HPA y aumentar los niveles de cortisol. Tal activación puede conducir presumiblemente a problemas del sueño ya que los hallazgos recientes sugieren que los niveles de cortisol elevados están asociados con mala calidad del sueño (Rodenbeck, A., G. Huether, y col. (2002). "Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia." *Neuroscience Letters* 324: 159-163 y Vgontzas, A. N., E. O. Bixler, y col. (2001). "Chronic Insomnia Is Associated with Nyctohemeral Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Clinical Implications." *J Clin Endocrinol Metab* 86(8): 3787-3794).

La melatonina, la hormona secretada durante la noche por la glándula pineal, tiene propiedades promotoras del sueño cuando se administra durante el día, concretamente cuando sus niveles en el organismo son bajos. El efecto observado, acortamiento de la latencia del sueño, se considera evidencia de la actividad hipnótica de un fármaco (benzodiacepinas y no benzodiacepinas), aunque los fármacos hipnóticos habitualmente alteran la vigilancia durante el día. De hecho, la melatonina, al igual que fármacos hipnóticos, produce una reducción significativa en la vigilancia y el rendimiento durante las primeras horas después de su administración (Patente de Estados Unidos Wurtman N° 5.641.801, 24 de junio de 1997; Graw, P., E. Werth, y col. (2001). "Early morning melatonin administration impairs psychomotor vigilance." *Behavioural Brain Research* 121: 167-172; Dollins, A. B., H. J. Lynch, y col. (1993). "Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance." *Psychopharmacology* 112: 490-496).

Además, un experto en el campo puede informar que la melatonina de hecho daña la vigilancia, ya que de hecho se ha encontrado en pacientes deprimidos después de una semana de administración diaria de melatonina oral (Sherer, M. A., H. Weingartner, y col. (1985). "Effects of melatonin on performance testing in patients with seasonal affective disorder." *Neuroscience Letters* 58: 277-82). Por lo tanto, a dosis bajas (0,3-10 mg), la actividad farmacológica de la melatonina se considera hipnótica. Como tal, no se espera que mejore el rendimiento psicomotor o cognitivo poco después de su administración o mejore el funcionamiento durante el día.

Los efectos de inducción del sueño de la melatonina durante la noche se han demostrado en pacientes de edad avanzada con insomnio, en los cuales la producción de melatonina es baja debido al envejecimiento y a enfermedades y casos adicionales en los cuales la deficiencia de melatonina estaba implicada aparentemente. La administración de melatonina durante la noche (0,3-2 mg diariamente durante 1-3 semanas) mejora el sueño en comparación con placebo en sujetos de edad avanzada con insomnio (Haimov, I., P. Lavie, y col. (1995). "Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs." *Sleep* 18(7): 598-603; 18: 598-603; Garfinkel, D., M. Laudon, y col. (1995). "Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin." *The Lancet* 346: 541-544). Sin embargo, la melatonina puede ser menos eficaz durante la noche en pacientes más jóvenes con insomnio que aparentemente producen cantidades suficientes de melatonina de forma endógena (James, S. P., D. A. Sack, y col. (1990). "Melatonin administration in insomnia." *Neuropsychopharmacology* 3: 19-23; James, S. P., W. B. Mendelson, y col. (1987). "The effect of melatonin on normal sleep." *Neuropsychopharmacology* 1: 41-44). En un estudio reciente se administró melatonina (0,5 mg) como forma de liberación inmediata (administración por la tarde o a media noche) o de liberación prolongada (administración por la tarde) a un grupo de pacientes con insomnio de mantenimiento del sueño relacionado con la edad. Los tres tratamientos con melatonina acortaron las latencias al sueño persistente pero no fueron eficaces para mantener el sueño (Hughes, R. J., R. Sack, y col. (1998). "The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement." *Sleep* 21(1): 52-68). Por lo tanto, la melatonina puede no ser eficaz para promover el sueño durante la noche en pacientes que producen cantidades suficientes de la hormona por vía endógena.

Los estudios *in vivo* no han podido demostrar los efectos significativos de la nicotina sobre la producción de melatonina endógena en animales y seres humanos (Tarquini, B., F. Peretto, y col. (1994). "Daytime circulating

melatonin levels in smokers." *Tumori* 80: 229-232; Gaddnas, H., K. Pietila, y col. (2002). "Pineal melatonin and brain transmitter monoamines in CBA mice during chronic oral nicotine administration." *Brain Research* 957: 76-83). Por lo tanto, podría no haberse inferido que la melatonina puede aliviar los problemas del sueño asociados con el tratamiento de nicotina, bien en forma de fumar cigarrillos o tras terapia de reemplazo de nicotina para el cese del hábito de fumar. En un estudio, la administración de melatonina endógena en solitario sin terapia de reemplazo de nicotina, poco después del cese del hábito de fumar (4 horas), aliviaba los síntomas de abstinencia de nicotina aguda, en comparación con sujetos de control tratados con placebo; la administración de melatonina (4 mg, i.p.) no estaba asociada con un aumento de una sensación de sedación o fatiga en estos sujetos (Zhdanova, I. y V. Piotrovskaya (2000). "Melatonin treatment attenuates symptoms of acute nicotine withdrawal in humans." *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 67: 131-135). Estos datos sugieren que la melatonina en solitario puede aliviar los síntomas del cese del hábito de fumar, pero no sugerirían que al mismo tiempo también sería capaz de aliviar los síntomas de terapia de reemplazo de nicotina. Ya que por una parte la nicotina no suprime la producción de melatonina y por otra parte la melatonina puede no ser eficaz para mejorar el sueño en sujetos que producen cantidades suficientes de la hormona y, además, cualquier actividad hipnótica de la melatonina se espera que esté asociada con un deterioro en la cognición y en el rendimiento, nada en los datos disponibles sugiere que la melatonina pueda ser un agente útil para aliviar el insomnio provocado por terapia de reemplazo de nicotina o que mejoraría los efectos cognitivos de la nicotina.

En Markus, R. P., J. M. Santos, y col. (2003). "Melatonin Nocturnal Surge Modulates Nicotinic Receptors and Nicotine-Induced [3H]-Glutamate Release in Rat Cerebellum Slices." *JPET Fast Forward*. 45625, se informa que el exceso de flujo de [(3)H]-glutamato inducido por activación de nAChR alfa7 era más elevado durante la fase de oscuridad (cuando la melatonina se produce por vía endógena) y que el aumento nocturno en la liberación de [(3)H]-glutamato suscitado por nicotina está impuesto por una oleada nocturna de melatonina, ya que está abolida cuando la producción de la melatonina pineal está inhibida por el mantenimiento de los animales en luz constante durante 48 horas o mediante la inyección de propanolol inmediatamente antes de apagar las luces durante dos días; se concluye que la liberación de [(3)H]-glutamato suscitada por nicotina en el cerebelo de rata presenta una variación diurna, dirigida por la oleada de melatonina pineal nocturna endógena.

Markus, R. P. M., A. W. M. Zago, y col. (1996). "Melatonin modulation of presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the rat vas deferens." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 279: 18-22, informaron una sensibilidad más elevada a nicotina en porciones de próstata incubadas con melatonina exógena y en órganos de animales sacrificados durante la noche, después de la elevación de la melatonina endógena y concluyeron que esto es probablemente debido a la aparición de sitios de unión a Ach nicotínicos neuronales de afinidad baja.

Los artículos de Markus parecen implicar que la melatonina potencia los efectos de la nicotina. Si se extrapola a seres humanos, los resultados de Markus podrían explicar los efectos beneficiosos de la melatonina durante el cese del hábito de fumar, en ausencia de administración de nicotina exógena, como se demuestra por Zhdanova. Sin embargo, ellos también podrían implicar que la melatonina podría exacerbar el insomnio inducido por nicotina en el cese del hábito de fumar, en sujetos tratados con nicotina.

La administración oral de nicotina con fines terapéuticos se ha propuesto, por ejemplo, en el documento US 6.183.775 (véase más adelante), así como también en los documentos W08803803, WO02076211 y en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Publicada 2001029959.

Las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Publicadas 20030051728 y 20030062042 divulgan procedimientos de administración de un compuesto fisiológicamente activo (por ejemplo, nicotina y melatonina entre muchos otros) como un aerosol.

El documento 6.183.775 divulga una gragea de liberación controlada que comprende sustancias activas, entre las cuales se mencionan nicotina y melatonina.

El documento US 6.068.853 describe un dispositivo de administración transdérmica para administración de agentes activos y menciona tipos, así como también casos específicos, de agentes activos, por ejemplo melatonina y nicotina.

El documento US 5.284.660 describe un dispositivo que administra fármacos a la piel o a la mucosa en intervalos predeterminados. Los fármacos que se pueden administrar pueden ser por ejemplo, nicotina (para administración durante el día) o melatonina (para administración durante la noche). Ni esta patente ni ningún otro documento de patente (patentes y solicitudes de patente publicadas) mencionados en el presente documento, describen o sugieren administración combinada de nicotina y melatonina.

El documento EP 1304048 divulga una composición para ayudar a las personas a reducir o a dejar el hábito de fumar tabaco, que comprende una formulación de tabaco-antioxidante. Esta formulación comprende un antioxidante y tabaco no curado crudo (reivindicación 1), que contiene una dosis de nicotina casi igual a un cigarrillo. El antioxidante puede ser melatonina (reivindicación 7). No existe mención del uso de dicha composición para la mejora del alivio del deterioro de la cognición y/o la memoria.

BENWELL M E y col ("Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human

brain." JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 50, nº 4 de abril de 1988, páginas 1243-1247) demuestran que el hábito de fumar tabaco aumenta la densidad de sitios de unión a (-)-[3H]nicotina en seres humanos.

El documento 6486172 divulga el uso de agonistas de nicotina para el uso en síntomas de déficit cognitivo y de atención como por ejemplo neurodegeneración por Alzheimer. No se propone una combinación con melatonina.

- 5 El documento US-6353015 divulga que la melatonina mejora el rendimiento cognitivo (col. 15, l. 65 - col. 16 l. 2). No se menciona la combinación con nicotina.

Ahora se ha observado de forma sorprendente, con relación al tratamiento con nicotina, que la melatonina exógena produce un beneficio significativamente mayor en pacientes con insomnio que son fumadores habituales en comparación con los no fumadores. El efecto sinérgico de nicotina y melatonina sobre el sueño es de utilidad potencial en intervenciones clínicas que implican activación de nAChR o particularmente administración de nicotina, para aliviar problemas del sueño provocados por estos tratamientos. Se ha observado ahora que el tratamiento simultáneo mediante modulación de melatonina y del receptor de acetilcolina nicotínico ofrece beneficios potencialmente significativos con respecto a la activación nicotínica en solitario, al mejorar la función cognitiva en sujetos de edad avanzada en general y en particular en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Debido a que el sueño es una parte importante de la consolidación de la memoria (Maquet, P. (2001). "The Role of Sleep in Learning and Memory." Science 294: 1048-1052), la terapia simultánea de melatonina-nicotínica también se puede esperar que mejore las funciones cognitivas y de memoria del día siguiente debido a una consolidación de la memoria dependiente del sueño potenciada.

Sumario de la invención

- 20 En términos generales, la invención se refiere a la administración de melatonina, en forma de dosificación de liberación regular o prolongada (o cualquier otra forma de administración) para mejora de función cognitiva y memoria.

La presente invención proporciona melatonina, para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o el deterioro de la memoria en un paciente en el curso de terapia de reemplazo de nicotina.

- 25 La invención también proporciona melatonina, para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o el deterioro de la memoria en presencia de un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina en un paciente diferente al que recibe la terapia de reemplazo de nicotina.

Por tanto, la presente invención divulga en un aspecto, una combinación farmacológicamente activa que comprende: (a) melatonina y (b) al menos un segundo principio activo seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o la memoria. En la combinación farmacológicamente activa de la invención, los componentes (a) y (b) se pueden formular por separado o se pueden formular juntos en una formulación única.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una combinación para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o el deterioro de la memoria, que comprende:

- 35 a) melatonina, y
b) un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina,

caracterizándose cada medicamento por al menos una de las siguientes características:

- (i) comprende también al menos un diluyente, vehículo o adyuvante;
40 (ii) está en forma de unidades de dosificación y dichas unidades de dosificación están adaptadas para administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar o transdérmica;
(iii) es una formulación de liberación controlada, sostenida o prolongada;
(iv) está una forma de liberación prolongada que liberará dichos principios activos lentamente en el organismo a lo largo de un periodo de tiempo preseleccionado;
(v) la melatonina y dicho segundo medicamento se formulan en una formulación única.

- 45 En otro aspecto, la invención consiste en el uso de un primer principio activo (a) melatonina, en la preparación de un primer medicamento que alivia los siguientes efectos secundarios que aparecen en el paciente en el curso de terapia de reemplazo de nicotina, en concreto, deterioro de la cognición y/o deterioro de la memoria, en el que dicho paciente puede opcionalmente estar recibiendo simultáneamente un segundo medicamento que comprende al menos un segundo principio activo (b) seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina.

- 50 En otro aspecto, la invención consiste en el uso de un primer principio activo (a) melatonina, en la preparación de un primer medicamento que en presencia de un segundo medicamento como se define más adelante alivia, en pacientes diferentes a aquellos que reciben la terapia de reemplazo de nicotina, el deterioro de la cognición y/o deterioro de la memoria, en el que dicho segundo medicamento comprende un segundo principio activo (b) seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina. La invención también proporciona el uso de

melatonina y un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina en la preparación de un medicamento para mejorar la función cognitiva en un sujeto de edad avanzada.

Descripción detallada de la invención

5 La combinación farmacológicamente activa de acuerdo con la invención, así como cada medicamento en los usos de la invención, se puede caracterizar por al menos una de las siguientes características:

- (i) comprende también al menos un diluyente, vehículo o adyuvante;
- (ii) está en forma de unidades de dosificación y las unidades de dosificación están adaptadas para administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar o transdérmica;
- (iii) es una formulación de liberación controlada, sostenida o prolongada;
- 10 (iv) está una forma de liberación prolongada que liberará los principios activos lentamente en el organismo, a lo largo de un periodo de tiempo preseleccionado;
- (v) el primero y segundo principios activos (a) y (b) se formulan en una formulación única.

15 La combinación farmacológicamente activa de acuerdo con la invención, así como cada medicamento en los usos de la invención, puede estar en formas de unidades de dosificación, en las que cada unidad de dosificación contiene al menos uno de los principios activos en una cantidad que está en un intervalo de 0,025-100, preferentemente 0,25 a 50 y más preferentemente 0,5 a 40 mg.

20 La administración de melatonina (2 mg de liberación controlada) diariamente durante la tarde durante 3 semanas tenía un efecto significativamente mayor en los pacientes fumadores que en los no fumadores con insomnio de 55 años de edad y mayores con respecto a la mejora de habilidades psicomotoras (por ejemplo, como se muestra en el Ejemplo 1).

25 Aún más sorprendente fue el hallazgo de que una administración única de melatonina (2 mg de liberación controlada) dio como resultado una recuperación de memoria significativamente mejorada con respecto a aquellos en tratamiento con placebo en los mismos sujetos [en sujetos] que eran fumadores o que dejaron de fumar menos de 6 meses antes del ensayo, en comparación con aquella en los no fumadores (por ejemplo como se muestra en el Ejemplo 2).

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

30 Se estudió el efecto de una formulación de liberación controlada de melatonina sobre el rendimiento psicomotor (tiempo de reacción total, TRT y tiempo de reacción medio, TRM) en 40 pacientes con insomnio de edad avanzada (60,8 años de edad (DT 0,8)). Los sujetos se trataron durante 2 semanas con placebo (línea basal) y 3 semanas con 2 mg por noche de melatonina de liberación controlada. En los últimos dos días de tratamiento se tomaron ensayos psicomotores de todos los pacientes para evaluar la vigilancia durante el día. La mejora en las habilidades psicomotoras en pacientes tratados con melatonina fueron significativamente más elevadas en los fumadores (-38,95 ms en TRT y -36,07 en TRM) en comparación con el grupo de no fumadores (-5,21 y 0,62 ms, p=0,05 y p=0,03, respectivamente).

Ejemplo 2

40 El efecto de melatonina (formulación de liberación controlada de 2 mg) y placebo sobre la recuperación de memoria (ensayo de memoria de Rivermead) se evaluó en 16 voluntarios de edad avanzada (> 55 años; 59 años de edad (DT 3,2)). En un estudio cruzado doble ciego aleatorizado se proporcionó a los sujetos un comprimido de placebo en la tarde para establecer una línea basal y después un comprimido de melatonina o placebo en un orden aleatorio en la tarde con una semana sin tratamiento entre tratamientos. El ensayo de Rivermead se proporcionó a los pacientes 2 y 12,5 horas después de la administración del comprimido. De forma sorprendente, la melatonina dio como resultado mejora de tareas de memoria en las primeras horas de su administración con respecto a los valores de placebo respectivos en los mismos sujetos. La eficacia de memoria aumenta con la melatonina de 2 mg de liberación controlada para ambos recuerdos (inmediato y retardado) en los sujetos que eran fumadores o que dejaron de fumar en los últimos 6 meses antes del estudio que los no fumadores en comparación con la línea basal o placebo de cruce.

Tabla 1: Número medio de elementos recordados de la historia y diferencia con el placebo sobre el rendimiento de memoria 2 horas después de la ingesta de melatonina o placebo

Tiempo después de dosificación	Fumadores (n=4)	No fumadores (n=12)	Significancia (t-test)
Número de recuerdos - melatonina	14,8	9,8	P=0,056
Número de recuerdos - placebo	12,2	12,1	P=0,33
Diferencia en recuerdos en melatonina y placebo	3,5	-2,41	P=0,043

5 Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención, se proporcionan más adelante.

Ejemplos de Formulación

(A) MELATONINA DE LIBERACIÓN CONTROLADA

10 Las formulaciones de liberación controlada para administración oral se prepararon comprimiendo en un troquel cilíndrico de 7 mm, a 2,5 toneladas, después de la mezcla seca de los materiales en polvo, en concreto, 2 mg de melatonina (Lipomed Co., Suiza) y vehículo de resina acrílica (Rohm Pharma), de forma que el producto contenía Eudragit® RSPO al 35,3 %, lactosa al 16,7 %, fosfato de hidrógeno de calcio al 41,4 %, talco al 1,3 %, estearato de magnesio al 4 % y melatonina al 1,3 %. Se puede formar un comprimido para que contenga por ejemplo 1 mg o 2 mg de melatonina.

(B) FORMULACIÓN QUE CONTIENE ÚNICAMENTE NICOTINA

15 En el presente ejemplo se preparara un parche transdérmico que puede contener y administrar nicotina suficiente para ser eficaz durante un periodo de 24 horas. El parche normalmente se reemplaza una vez al día y se puede usar para terapia de cese del hábito de fumar o en otras situaciones en las que se indica la administración de nicotina sistémica. Un comprimido de melatonina proporcionado en la noche se usa para aliviar el insomnio causado por la terapia de nicotina. La melatonina se proporciona durante la noche, preferentemente como un comprimido de liberación controlada tal como el que se describe en el Ejemplo de Formulación (A), anteriormente, que puede
20 contener y administrar suficiente melatonina para ser eficaz durante, por ejemplo, el periodo nocturno de 8 horas.

25 Para la preparación de 1 g de la matriz adhesiva del parche, acetona (0,21 g), alcohol isopropílico (0,023 g) y alcohol etílico (0,117 g) se colocaron en un tanque de agitación y se añadió EUDRAGIT® E100 (0,422 g) en partes con agitación hasta que se disolvió completamente. Después se añadió sebacato de dibutilo (0,19 g) y la agitación continuó durante 20 minutos, seguido por ácido succínico (0,038 g) con agitación, la cual continuó durante 10 minutos. Se preparó una solución de adhesivo cargado con nicotina añadiendo nicotina líquida al 33 % en peso a la solución de matriz adhesiva y agitando durante 30 minutos. Una capa de material de refuerzo de grado 3M-1005 (100 cm²) se extendió en una bandeja y se cubrió con la mezcla de matriz. La mezcla se vertió con una altura de cuchilla ajustada a 1500 µm. La placa se cubrió y la matriz se dejó para que el disolvente se evaporara a
30 temperatura ambiente. Los parches con un área de 10 cm² se cortaron a partir de la matriz terminada. Se aplicó un revestimiento 3M-1512 de liberación inerte a la superficie adhesiva y se retiró inmediatamente antes de la aplicación del dispositivo a la piel. La cantidad de nicotina por parche era 33 mg para administrarse durante un periodo de 24 horas.

(C) FORMULACIÓN QUE CONTIENE TANTO NICOTINA COMO MELATONINA

35 Se contempla que la formulación de este Ejemplo se usará para administración durante la noche de cantidades suficientes de nicotina y melatonina para ser eficaces durante un periodo de 8-12 horas (después de lo cual se reemplaza) y que preferentemente se usaría junto con un parche separado para administración durante el día de nicotina únicamente durante un periodo de 12-16 horas, para terapia del cese del hábito de fumar o en otras situaciones en las que la administración de nicotina sistémica esté indicada sin causar insomnio. El parche durante
40 el día se reemplaza normalmente después de 12-16 horas y se puede preparar como se ha descrito en el ejemplo (B), anteriormente, excepto que la fuerza de la solución de nicotina es del 21 % en peso en lugar del 33 % p.

45 Para la preparación de 1 g de la matriz adhesiva del parche nocturno, acetona (0,21 g), alcohol isopropílico (0,023 g) y alcohol etílico (0,117 g) se colocaron en un tanque de agitación y se añadió EUDRAGIT® E100 (0,422 g) en partes con agitación hasta que se disolvió completamente. Después se añadió sebacato de dibutilo (0,19 g) y la agitación continuó durante 20 minutos, seguido por ácido succínico (0,038 g) con agitación, que continuó durante 10 minutos. Una solución de adhesivo cargado con nicotina y melatonina se preparó suspendiendo melatonina al 23 % en peso en 0,35 g de mezcla de acetona/alcohol isopropílico/alcohol etílico (9:1:5) y añadiendo nicotina líquida al 12 % p, añadiendo la suspensión a la solución de matriz adhesiva y agitando durante 30 minutos. Una capa de material de

ES 2 380 364 T3

5 refuerzo de grado 3M-1005 (100 cm²) se extendió en una bandeja y se cubrió con la mezcla de matriz. La mezcla se vertió con una altura de cuchilla ajustada a 2500 µm. La placa se cubrió y la matriz se dejó para que el disolvente se evaporara a temperatura ambiente. Los parches con un área de 10 cm² se cortaron a partir de la matriz terminada. Se aplicó un revestimiento 3M-1512 de liberación inerte a la superficie adhesiva y se retiró inmediatamente antes de la aplicación del dispositivo a la piel. Cada parche contenía 12 mg de nicotina y 23 mg de melatonina para administrarse durante un periodo nocturno de 8-12 horas.

REIVINDICACIONES

1. Melatonina, para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o el deterioro de la memoria en un paciente en el curso de terapia de reemplazo de nicotina.
2. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que está en forma de liberación controlada.
- 5 3. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente en el curso de terapia de reemplazo de nicotina está recibiendo simultáneamente un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina y en el que cada uno de dicha melatonina y dicho segundo medicamento **se caracterizan** por al menos una de las siguientes características:
 - 10 (i) comprende también al menos un diluyente, vehículo o adyuvante;
 - (ii) está en forma de unidades de dosificación y dichas unidades de dosificación están adaptadas para administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar o transdérmica;
 - (iii) está en una formulación de liberación controlada, sostenida o prolongada;
 - (iv) está una forma de liberación prolongada que liberará dicho principio activo lentamente en el organismo, durante un periodo de tiempo preseleccionado,
 - 15 (v) dicha melatonina y dicho segundo medicamento se formulan en una formulación única.
4. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la melatonina está en dicha forma de unidades de dosificación, en donde cada unidad de dosificación contiene melatonina en una cantidad que está dentro del intervalo de 0,025-100 mg y el paciente está recibiendo el segundo medicamento en forma de unidades de dosificación que contienen dicho medicamento en una cantidad que está en el intervalo de 0,025-100 mg.
- 20 5. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la cantidad de melatonina está dentro del intervalo de 0,25 a 50 mg y la cantidad de dicho segundo medicamento está dentro del intervalo de 0,25 a 50 mg.
6. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la cantidad de melatonina está dentro del intervalo de 0,5 a 40 mg y la cantidad de dicho segundo medicamento está dentro del intervalo de 0,5 a 40 mg.
- 25 7. Melatonina, para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o el deterioro de la memoria en presencia de un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina en un paciente diferente al que recibe la terapia de reemplazo de nicotina.
8. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que cada uno de dichos medicamentos se caracteriza respectivamente por al menos una de las siguientes características:
 - 30 (i) comprende también al menos un diluyente, vehículo o adyuvante;
 - (ii) está en forma de unidades de dosificación y dichas unidades de dosificación están adaptadas para administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar o transdérmica;
 - (iii) está en una formulación de liberación controlada, sostenida o prolongada;
 - (iv) está una forma de liberación prolongada que liberará dichos principios activos lentamente en el organismo, durante un periodo de tiempo preseleccionado,
 - 35 (v) dicha melatonina y dicho segundo medicamento se formulan en una formulación única.
9. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicha melatonina y dicho segundo medicamento están respectivamente en dicha forma de unidades de dosificación, en donde dicha unidad de dosificación contiene los principios activos en una cantidad que está dentro del intervalo de 0,25-100 mg.
- 40 10. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la cantidad de cada uno de melatonina y dicho segundo medicamento está dentro del intervalo de 0,25 a 50 mg.
11. Melatonina para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dichas cantidades están dentro del intervalo de 0,5 a 40 mg.
12. Uso de melatonina en la preparación de un medicamento para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o el deterioro de la memoria en un paciente en el curso de terapia de reemplazo de nicotina.
- 45 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, estando dicha melatonina en forma de liberación controlada.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el paciente en el curso de terapia de reemplazo de nicotina está recibiendo simultáneamente un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina y en el que cada uno de dicha melatonina y dicho segundo medicamento se caracterizan por al menos una de las siguientes características:
 - 50 (i) comprende también al menos un diluyente, vehículo o adyuvante;
 - (ii) está en forma de unidades de dosificación y dichas unidades de dosificación están adaptadas para administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar o transdérmica;

- (iii) está en una formulación de liberación controlada, sostenida o prolongada;
 (iv) está una forma de liberación prolongada que liberará dicho principio activo lentamente en el organismo, durante un periodo de tiempo preseleccionado,
 (v) dicha melatonina y dicho segundo medicamento se formulan en una formulación única.
- 5 15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la melatonina está en dicha forma de unidades de dosificación, en la que cada unidad de dosificación contiene melatonina en una cantidad que está dentro del intervalo de 0,025-100 mg y dicho segundo medicamento está en forma de unidades de dosificación que contienen dicho medicamento en una cantidad que está en el intervalo de 0,025-100 mg.
- 10 16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la cantidad de melatonina está dentro del intervalo de 0,25 a 50 mg y la cantidad de dicho segundo medicamento está en el intervalo de 0,25 a 50 mg.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicha cantidad de melatonina está dentro del intervalo de 0,5 a 40 mg y la cantidad de dicho segundo medicamento está en el intervalo de 0,5 a 40 mg.
- 15 18. Uso de melatonina en la preparación de un medicamento para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o el deterioro de la memoria en presencia de un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina en un paciente diferente al que recibe la terapia de reemplazo de nicotina.
19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que cada uno de dichos medicamentos se caracteriza respectivamente por al menos una de las siguientes características:
- 20 (i) comprende también al menos un diluyente, vehículo o adyuvante;
 (ii) está en forma de unidades de dosificación y dichas unidades de dosificación están adaptadas para administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar o transdérmica;
 (iii) está en una formulación de liberación controlada, sostenida o prolongada;
 (iv) está una forma de liberación prolongada que liberará dicho principio activo lentamente en el organismo, durante un periodo de tiempo preseleccionado,
 (v) dicha melatonina y dicho segundo medicamento se formulan en una formulación única.
- 25 20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicha melatonina y dicho segundo medicamento están respectivamente en dicha forma de unidades de dosificación, en el que cada unidad de dosificación contiene el principio activo en una cantidad que está dentro del intervalo de 0,025-100 mg.
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la cantidad de cada uno de dicha melatonina y dicho segundo medicamento está dentro del intervalo de 0,25 a 50 mg.
- 30 22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicha cantidad está dentro del intervalo de 0,5 a 40 mg.
23. Una combinación para su uso en el alivio del deterioro de la cognición y/o el deterioro de la memoria, que comprende:
- a) melatonina, y
 b) un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina,
- 35 **caracterizándose** cada medicamento por al menos una de las siguientes características:
- 40 (i) comprende también al menos un diluyente, vehículo o adyuvante;
 (ii) está en forma de unidades de dosificación y dichas unidades de dosificación están adaptadas para administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar o transdérmica;
 (iii) está en una formulación de liberación controlada, sostenida o prolongada;
 (iv) está una forma de liberación prolongada que liberará dicho principio activo lentamente en el organismo, durante un periodo de tiempo preseleccionado,
 (v) dicha melatonina y dicho segundo medicamento se formulan en una formulación única.
- 45 24. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en la que la melatonina y dicho segundo medicamento están cada uno presentes en unidades de dosificación en una cantidad que está dentro del intervalo de 0,025-100 mg.
25. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que la melatonina y dicho segundo medicamento están cada uno presentes en unidades de dosificación en una cantidad que está dentro del intervalo de 0,25 a 50 mg.
- 50 26. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en la que la melatonina y dicho segundo medicamento están cada uno presentes en unidades de dosificación en una cantidad que está dentro del intervalo de 0,5-40 mg.

27. Uso de melatonina y un segundo medicamento seleccionado entre nicotina y agonistas del receptor de nicotina en la preparación de un medicamento para mejorar la función cognitiva en un sujeto de edad avanzada.