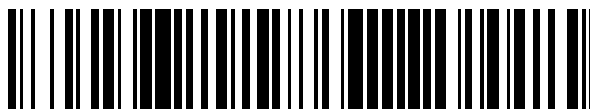


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 347**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2003** **E 03768760 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013** **EP 1565055**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de la dependencia y la abstinencia de tabaco**

30 Prioridad:

08.11.2002 US 424972 P

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

30.10.2013

73 Titular/es:

THE MCLEAN HOSPITAL CORPORATION
(100.0%)

115 MILL STREET
BELMONT, MA 02478, US

72 Inventor/es:

LUKAS, SCOTT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 427 347 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

Compuestos para el tratamiento de la dependencia y la abstinencia de tabaco

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere al uso de citidina, CDP-colina, CDP, citosina, CmP, CTP, dCmP, dCDP y dCTP para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia de tabaco o nicotina o para la supresión del consumo de tabaco o nicotina.

10 Los trastornos por abuso de sustancias presentan complicaciones únicas para los pacientes, los médicos y los cuidadores. Estos trastornos son difíciles de diagnosticar y tienen peligro de condena social, así como carecen de terapias simples y eficaces, a menudo dan como resultado pacientes que son reticentes a divulgar sus síntomas a los profesionales sanitarios, conduciendo a consecuencias sociales y sanitarias adversas. Los trastornos por abuso de sustancias, p. ej. consumo o dependencia de tabaco o nicotina, se producen en personas de todas las edades y formaciones.

15 El consumo de sustancias tales como tabaco o nicotina conduce a menudo a adicción y dependencia de estas sustancias, provocando una variedad de consecuencias adversas, incluyendo toxicidad clínica, daño tisular, dependencia física y síntomas de abstinencia, y una capacidad deteriorada para mantener relaciones sociales y profesionales. La etiología del abuso o la dependencia de sustancias es desconocida, aunque se ha postulado que son determinantes factores tales como las características físicas del consumidor (p. ej., la predisposición genética, la edad, el peso), la personalidad o la clase socioeconómica.

20 El documento "The Health Consequences of Smoking. Nicotine Addiction, a report of the Surgeon General", 1988, U.S. Government Printing office, Washington DC, divulga que los procesos farmacológicos y conductuales que determinan la adicción al tabaco son similares a los que determinan la adicción a drogas tales como la heroína y la cocaína. Así, a través del conocimiento de las coincidencias entre el consumo de tabaco y el consumo de otras drogas tales como heroína y cocaína, los profesionales sanitarios pueden ayudar mejor a los consumidores de tabaco a abandonarlo. Se analizan en dicho documento diversos posibles tratamientos para la adicción a nicotina, pero no se divulga el uso de los compuestos que contienen citidina y citosina según presente invención.

25 Los tratamientos farmacológicos simples y eficaces para estos trastornos han resultado escasos hasta la fecha. Sería beneficioso proporcionar farmacoterapias adecuadas para la administración a todas las poblaciones, incluyendo los ancianos y los niños, para el tratamiento de la dependencia o el consumo de tabaco o nicotina.

COMPENDIO DE LA INVENCION

30 En general, la invención presenta el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que contiene citidina o que contiene citosina según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar la dependencia de tabaco o nicotina o para suprimir el consumo de tabaco o nicotina en un mamífero.

35 En realizaciones preferidas, el compuesto que contiene citidina es citidina, CDP o CDP-colina; y el mamífero es un niño, un adolescente, un adulto o un adulto anciano humano. En otras realizaciones preferidas, la CDP-colina se administra oralmente y la administración es crónica, p. ej., produciéndose el tratamiento a lo largo de un período de más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 30, 60, 90 o 180 días o incluso a lo largo de un período de más de un año.

También se puede administrar al mamífero un fosfolípido cerebral (p. ej., lecitina) o un precursor de fosfolípido cerebral (p. ej., un ácido graso o un lípido). También se puede administrar al mamífero un antidepresivo.

40 Por consumo de "tabaco" se entiende el consumo de cualquier forma de tabaco, incluyendo cigarrillos, puros y tabaco sin humo.

Por "abuso" se entiende el consumo excesivo de una sustancia, particularmente una que puede modificar las funciones corporales.

45 Por "dependencia" se entiende cualquier forma de conducta que indique una capacidad alterada o reducida para tomar decisiones resultantes, al menos en parte, del consumo de tabaco o nicotina. Formas representativas de conducta de dependencia pueden tomar la forma de conducta antisocial o inapropiada e incluyen las conductas dirigidas al deseo, la planificación, la adquisición y el consumo de tabaco o nicotina. Este término también incluye el ansia psíquica de tabaco o nicotina que puede estar acompañada o no por una dependencia psicológica, así como un estado en el que hay una compulsión de consumir tabaco o nicotina, bien continuamente o bien periódicamente, a fin de experimentar sus efectos psíquicos o de evitar la inquietud de su ausencia. Formas de dependencia incluyen

la habituación, esto es, una dependencia emocional o psicológica de tabaco o nicotina para obtener un alivio de la tensión y la inquietud emocional; la tolerancia, esto es, la necesidad progresiva de incrementar las dosis para conseguir y mantener un efecto deseado; la adicción, esto es, la dependencia física o psicológica que está más allá del control voluntario; y el consumo de tabaco o nicotina para evitar los síntomas de la abstinencia. La dependencia puede estar influenciada por un número de factores, incluyendo las características físicas del consumidor (p. ej., la predisposición genética, la edad, el género o el peso), la personalidad o la clase socioeconómica.

Por "tratamiento" se entiende la atención de un paciente con la intención de que resulte una curación, mejora o prevención de una enfermedad, un estado patológico o un trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, esto es, el tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, un estado patológico o un trastorno, y también incluye el tratamiento causal, esto es, el tratamiento dirigido a la eliminación de la causa de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, esto es, el tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de la curación de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno; el tratamiento preventivo, esto es, el tratamiento dirigido a la prevención de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno; y el tratamiento complementario, esto es, el tratamiento empleado para apoyar otra terapia específica dirigida a la mejora de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno. El término "tratamiento" también incluye el tratamiento sintomático, esto es, el tratamiento dirigido a los síntomas inespecíficos de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno.

Por "suprimir" se entiende reducir el deseo, la necesidad o el número de consumos de tabaco o nicotina.

Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de un compuesto que contiene citidina, que contiene citosina, un compuesto que contienen uridina, un compuesto que contiene creatina, un compuesto que contiene adenosina y un compuesto que eleva la adenosina suficiente para producir un efecto sanador, curativo, profiláctico, estabilizante o mejorador en el tratamiento o la supresión del consumo o la dependencia de tabaco o nicotina.

Por "compuesto que contiene citidina" se entiende un compuesto seleccionado del grupo de citidina, CMP, CDP, CTP, dCMP, dCDP o dCTP. Los compuestos que contienen citidina pueden incluir análogos de citidina. Compuestos que contienen citidina preferidos incluyen, sin limitación, CDP-colina y citidina-5'-difosfolina, frecuentemente preparada como citidina-5'-difosfolina [sal sódica] y también conocida como citicolina.

Por "compuesto que contiene citosina" se entiende citosina.

Por "niño o adolescente" se entiende un individuo que no ha alcanzado el crecimiento y la madurez completos. Generalmente, un niño o adolescente está por debajo de los veintiún años de edad.

Por "adulto anciano" se entiende un individuo que está en la etapa final de la vida. Generalmente, un adulto anciano está por encima de los sesenta años de edad.

Los compuestos utilizados en la presente memoria son relativamente atóxicos y se entiende y se conoce farmacocinéticamente que la CDP-colina en particular es bien tolerada por los mamíferos. La presente invención, por lo tanto, proporciona tratamientos que es probable que tengan pocos efectos adversos y se pueden administrar a niños y adolescentes, así como ancianos, o aquellos cuya salud está comprometida debido a las situaciones físicas existentes.

Otras características y ventajas serán evidentes a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una gráfica de los efectos de la citicolina sobre el consumo de tabaco.

La Figura 2 es una ilustración esquemática de la estructura molecular de la CDP-colina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención descrita en la presente memoria presenta el uso de un compuesto que contiene citidina o que contiene citosina según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia de tabaco o nicotina o para la supresión del consumo de tabaco o nicotina en un mamífero.

A este fin, la invención presenta el uso de compuestos que contienen citidina y que contienen citosina según la reivindicación 1, para el uso para aliviar los síntomas de estos trastornos. Un compuesto que contiene citidina preferido es CDP-colina (también denominada citicolina o CDP-colina [sal sódica]).

Los compuestos que contienen citidina y que contienen citosina se pueden coadministrar con otros compuestos que son precursores para la síntesis de fosfolípidos, p. ej., ácidos grasos, lípidos o lecitina, cerebrales.

Consumo o Dependencia de Tabaco o Nicotina

- 5 Sorprendentemente, se ha descubierto que la CDP-colina es útil para el tratamiento de la dependencia o el consumo de tabaco o nicotina, y se cree que otros compuestos relacionados pueden ser útiles de forma similar. Los datos de la Figura 1 muestran que la administración de citicolina reduce el consumo de tabaco (expresado como el número de cigarrillos fumados al día) en comparación con el consumo por sujetos humanos que reciben un placebo.

Compuestos que Contienen Citidina y que Contienen Citosina

- 10 Compuestos que contienen citidina o que contienen citosina útiles pueden incluir cualquier compuesto que comprenda una de las siguientes: citosina, citidina, CMP, CDP, CTP, dCMP, dCDP y dCTP. Compuestos que contienen citidina preferidos incluyen CDP-colina y citidina-5'-difosfocolina [sal sódica]. Esta lista de compuestos que contienen citidina y que contienen citosina se proporciona para ilustrar la invención, y los compuestos descritos anteriormente están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Sigma Chemical Company (St. Louis, MO).

- 15 La CDP-colina es un compuesto natural, esto es se hidroliza en sus componentes de citidina y colina in vivo. La CDP-colina se sintetiza a partir de citidina-5'-trifosfato y fosfocolina con la producción concomitante de pirofosfato inorgánico en una reacción reversible catalizada por la enzima CTP:fosfocolina citidililtransferasa (Weiss, Life Sciences 56:637-660, 1995). La CDP-colina está disponible para la administración oral en un comprimido oblongo de 500 mg. Cada comprimido contiene 522,5 mg de CDP-colina sódica, equivalentes a 500 mg de CDPcolina. También están disponibles comprimidos de placebo para comparación. Los excipientes contenidos en los comprimidos tanto
- 20 activos como de placebo son talco, estearato magnésico, dióxido de silicio coloidal, aceite de ricino hidrogenado, carboximetilcelulosa sódica y celulosa microcristalina. La estructura molecular de la CDP-colina [sal sódica] se proporciona en la Figura 2.

- 25 Otras formulaciones para el tratamiento o la supresión del consumo o la dependencia de tabaco o nicotina pueden tomar la forma de un compuesto que contiene citosina o que contiene citidina combinado con un diluyente, vehículo, estabilizante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Administración

- 30 Se emplea la práctica farmacéutica convencional para proporcionar formulaciones o composiciones adecuadas para la administración a pacientes. Se prefiere la administración oral, pero se puede emplear cualquier otra vía de administración apropiada, por ejemplo, administración parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal o de aerosol. Las formulaciones terapéuticas pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones líquidas (como, por ejemplo, para la administración intravenosa); para la administración oral, las formulaciones pueden estar en la forma de líquidos, comprimidos o cápsulas; y, para las formulaciones intranasales, en la forma de polvos, gotas nasales o aerosoles.

- 35 Métodos muy conocidos en la técnica para elaborar formulaciones se describen, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Farmacy" (20ª ed.) ed. A.R. Gennaro, 2000, Lippincott, Filadelfia, PA. Las formulaciones para administración parenteral pueden contener, por ejemplo, excipientes, agua estéril, solución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicoles, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados.

- 40 Si se desea, se pueden utilizar sistemas de aporte de liberación lenta o liberación prolongada. Se pueden usar polímero de láctido, copolímero de láctido/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles biodegradables para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de aporte parenteral potencialmente útiles incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilén-9-lauril-éter, glicocolato y desoxicolato, o
- 45 pueden ser soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales, o como un gel.

- Preferiblemente, los compuestos de la invención, tales como CDP-colina, se administran en una dosificación de al menos 500 mg dos veces al día mediante administración oral. La CDP-colina administrada oralmente está biodisponible, con más de 99% de CDP-colina y/o sus metabolitos absorbido y menos de 1% excretado en las heces. La CDP-colina, administrada bien oralmente o bien intravenosamente, se convierte rápidamente en los dos
- 50 metabolitos circulatorios principales, colina y citidina. Las principales vías de excreción son el pulmón (12,9%) y la orina (2,4%); el resto de la dosis (83,9%) aparentemente es metabolizado y retenido en los tejidos.

En general, los compuestos de la invención, tales como CDP-colina, se administran en una dosificación apropiada

para el efecto que se va a conseguir y típicamente se administran en forma de dosificación unitaria. La dosificación varía preferiblemente de 50 mg al día a 2.000 mg al día. La dosificación exacta del compuesto puede depender, por ejemplo, de la edad y el peso del receptor, la vía de administración y la gravedad y la naturaleza de los síntomas que se van a tratar. En general, la dosificación seleccionada debe ser suficiente para tratar o suprimir el consumo o la dependencia de tabaco o nicotina, o uno o más de sus síntomas, sin producir efectos secundarios tóxicos o indeseables significativos. Según se apunta anteriormente, la vía de administración preferida para la mayoría de las indicaciones es la oral.

En el caso de la CDP-colina, no se han presentado casos de sobredosis. La toxicidad por CDP-colina es muy autolimitativa, la ingestión de grandes cantidades en estudios preclínicos muestra síntomas colinérgicos comunes (salivación, lagrimeo, micción, defecación y vómitos).

Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Los compuestos que contienen citidina y que contienen citosina de la invención se pueden administrar como una monoterapia, en combinación entre sí, o en combinación con otros compuestos para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias, incluyendo compuestos para el tratamiento o la supresión del consumo o la dependencia de tabaco o nicotina, u otros estados fisiológicos o psicológicos asociados.

Los compuestos de la invención se pueden administrar junto con dosis inferiores de tratamientos habituales para estos trastornos, incluyendo estimulantes y antidepresivos. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar con fosfolípidos, p. ej., lecitina, o con precursores de fosfolípidos cerebrales, p. ej., ácidos grasos o lípidos, o se pueden administrar como un adyuvante para la terapia estándar para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias.

En un ejemplo particular, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con una medicación antidepresiva, anticonvulsiva, ansiolítica, antimaníaca, antipsicótica, antiobesiva, sedante-hipnótica, estimulante o antihipertensiva. Ejemplos de estas medicaciones incluyen, pero no se limitan a, las medicaciones ansiolíticas alprazolam, hidrocloruro de buspirona, clordiacépoído, hidrocloruro de clordiacépoído, cloracepato dipotásico, hidrocloruro de desipramina, diacepam, halacepam, hidrocloruro de hidroxicina, pamoato de hidroxicina, loracepam, meprobamato, oxacepam, pracepam, maleato de proclorperacina, proclorperacina, edisilato de proclorperacina y maleato de trimipramina; los anticonvulsivos amobarbital, amobarbital sódico, carbamacepina, clordiazepóido, hidrocloruro de clordiacépoído, cloracepato dipotásico, diacepam, divalproex sódico, etosuximida, etotoína, gabapentina, lamotrigina, sulfato magnésico, mepfenitoína, mefobarbital, metsuximida, parametadiona, pentobarbital sódico, fenacemida, fenobarbital, fenobarbital sódico, fensuximida, fenitoína, fenitoína sódica, primidona, secobarbital sódico, trimetadiona, ácido valproico y clonacepam; los antidepresivos hidrocloruro de amitriptilina, amoxapina, hidrocloruro de bupropiona, hidrocloruro de clomipramina, hidrocloruro de desipramina, hidrocloruro de doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, hidrocloruro de imipramina, pamoato de imipramina, isocarboxazida, lamotrigina, hidrocloruro de maprotolina, hidrocloruro de nortriptilina, hidrocloruro de paroxetina, sulfato de fenelcina, hidrocloruro de protriptilina, hidrocloruro de sertralina, sulfato de tranilcipromina, hidrocloruro de trazodona, maleato de trimipramina e hidrocloruro de venlafaxina; las medicaciones antimaníacas carbonato de litio y citrato de litio; las medicaciones antiobesivas fluvoxamina e hidrocloruro de clomipramina; las medicaciones antipsicóticas maleato de acetofenacina, hidrocloruro de clorpromacina, clorprotixeno, hidrocloruro de clorprotixeno, clozapina, decanoato de flufenacina, enatrato de flufenacina, hidrocloruro de flufenacina, decanoato de haloperidol, haloperidol, lactato de haloperidol, carbonato de litio, citrato de litio, hidrocloruro de loxapina, succinato de loxapina, besilato de mesoridacina, hidrocloruro de molindona, perfenacina, pimocida, maleato de proclorperacina, proclorperacina, edisilato de proclorperacina, hidrocloruro de promacina, risperidona, tioridacina, hidrocloruro de tioridacina, tiotixeno, hidrocloruro de tiotixeno e hidrocloruro de trifluopericina; las medicaciones sedantes-hipnóticas amobarbital, amobarbital sódico, aprobarbital, butabarbital, hidrato de cloral, clordiacépoído, hidrocloruro de clordiacépoído, cloracepato dipotásico, diacepam, difenhidramina, estazolam, etclorvinol, hidrocloruro de fluracepam, glutetimida, hidrocloruro de hidroxicina, pamoato de hidroxicina, loracepam, hidrocloruro de metotrimepricina, hidrocloruro de midazolam, medicamentos de venta sin receta, oxacepam, pentobarbital sódico, fenobarbital, fenobarbital sódico, cuacepam, secobarbital sódico, temacepam, triazolam y tartrato de zolpidem; los estimulantes sulfato de dextroanfetamina, hidrocloruro de metanfetamina, hidrocloruro de metilfenidato y pemolina; y el antihipertensivo clonidina.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citidina, CDP-colina, CDP, citosina, CMP, CTP, dCMP, dCDP y dCTP para la producción de un medicamento para tratar la dependencia de tabaco o nicotina o para suprimir el consumo de tabaco o nicotina en un mamífero.
- 5 2. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es citidina.
3. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es CDP-colina.
4. El uso según la reivindicación 3, en el que dicha CDP-colina se administra oralmente.
5. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es CDP.
6. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se administra crónicamente.
- 10 7. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho mamífero es un ser humano.
8. El uso según la reivindicación 7, en el que dicho ser humano es un niño o adolescente.
9. El uso según la reivindicación 7, en el que dicho ser humano está por encima de 60 años de edad.
10. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es citosina, CMP, CTP, dCMP, dCDP o dCTP.

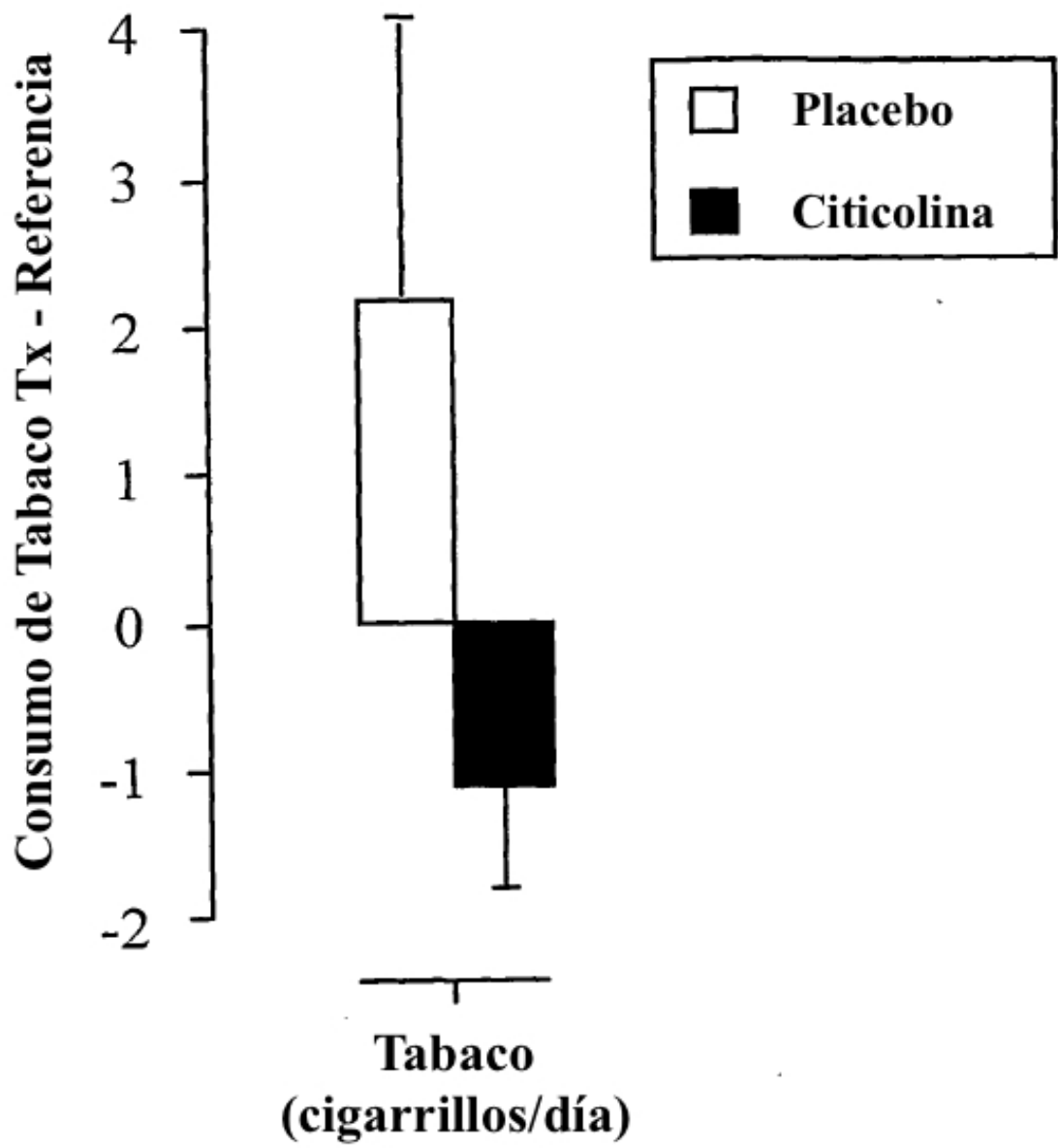


FIG.1

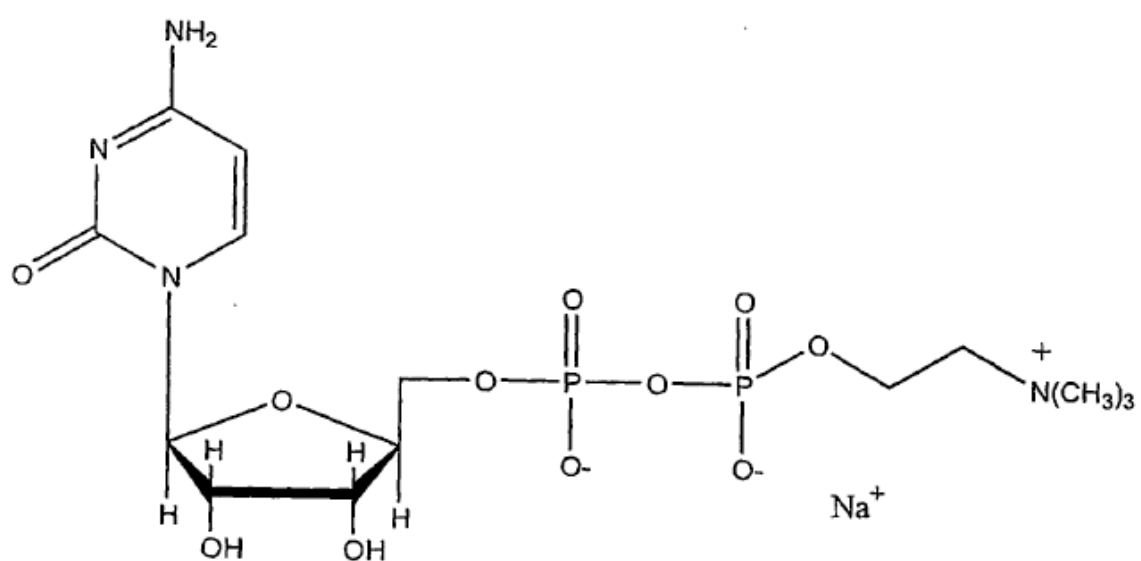


FIG. 2