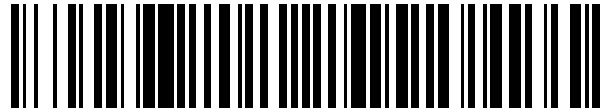


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 000**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61K 31/451** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 25/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2010 E 10808937 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2519233**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de la dependencia del alcohol**

30 Prioridad:

**30.12.2009 FR 0959669**

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

**23.03.2015**

73 Titular/es:

**GREENPHARMA (50.0%)  
Biopole Clermont Limagne  
63360 Saint Beuzire, FR y  
KEY OBS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BERNARD, PHILIPPE y  
TROVERO, FABRICE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 532 000 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 el tratamiento de la dependencia del alcohol.

5 La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la dependencia del alcohol.

10 El tratamiento farmacológico de los fenómenos de dependencia, entre ellos la dependencia del alcohol, es un reto importante en la salud pública. Durante mucho tiempo, el tratamiento de las dependencias de las diferentes sustancias adictivas tales como el alcohol se orientó principalmente hacia la ayuda a la desintoxicación, es decir el cese del consumo. Esta estrategia terapéutica se concentró por lo tanto en la reducción de los síntomas físicos que reflejan el estado de abstinencia en el momento de este cese. Estos síntomas, que marcan la dependencia física, están en función de los productos consumidos: en el marco de la dependencia del alcohol, se traducen por temblores. La desintoxicación inicia también unos trastornos del comportamiento (ansiedad, irascibilidad, angustia, 15 agitación, etc.).

20 En el marco del tratamiento de las toxicomanías, la farmacopea actual se ha desarrollado por lo tanto alrededor de los productos de sustitución cuyo objetivo terapéutico principal es limitar los síntomas físicos inducidos por la abstinencia. Por lo tanto, existen pocas, incluso ninguna, sustancias que pretendan contrarrestar los estados de dependencia psíquica, es decir la necesidad irreprimitible (o "craving") de alcohol. Este estado de dependencia psíquica es mucho más fuerte y es generalmente el origen de recaídas.

25 A la fecha de la presente invención, se han propuesto o se proponen, unos tratamientos farmacológicos en el marco del tratamiento de la dependencia del alcohol.

Entre estos tratamientos, se pueden citar la utilización de antagonistas opiáceos que estimulan la actividad de los sistemas dopaminérgicos. Los sistemas opioides desempeñan un papel clave en la aparición de la dependencia del alcohol, contribuyendo a los efectos euforizantes y apetitivos de tomar alcohol.

30 La naltrexona, un antagonista opiáceo, se ha probado en ensayos clínicos. Los estudios han mostrado entonces que la naltrexona disminuía el consumo de alcohol, la frecuencia de recaída y el deseo de beber, en particular en el caso de alcoholización grave. Es por lo tanto el primer agente farmacológico contra el alcoholismo que actúa de forma diferente al desencadenamiento de un fenómeno de aversión.

35 Desafortunadamente, el uso de la naltrexona está limitado debido a sus efectos secundarios a nivel gastrointestinal (nauseas, vómitos, pérdida del apetito) (O'Malley *et al.*, 1992, Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence, A controlled study, Arch Gen Psychiatry; 1992, 49; p 881-7; Volpicelli *et al.*, Naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Arch Gen Psychiatry, 1992, 49, p 876-80; Kranzler *et al.*, Naltrexone vs. Nefazodone for Treatment of Alcohol Dependence -A Placebo-Controlled Trial; Neuropsychopharmacology, 2000, 22, 5, p 493-40 503).

Se puede citar asimismo la utilización del naltrindol, un antagonista de los receptores opiáceos tipo  $\delta$ , que ha mostrado una cierta eficacia en los modelos animales.

45 También se ha considerado la utilización del acamprosato. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, hay un grupo de argumentos que permite pensar que la acción del acamprosato pasa por una modulación de la transmisión glutamatérgica. Parece ser que la molécula es eficaz, por lo menos en el tratamiento de los síntomas de abstinencia. Su eficacia frente a la apetencia del alcohol es todavía objeto de debate.

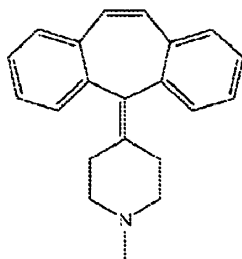
50 También se han utilizado los antidepresivos serotoninérgicos. La transmisión serotoninérgica desempeña un papel importante en la fisiopatología de la dependencia alcohólica. Los inhibidores de la recaptura de serotonina son unos antidepresivos que han sido probados en el tratamiento del alcoholismo (Naranjo *et al.*, Zimelidine-induced variations in alcohol intake by nondepressed heavy drinkers; Clin Pharmacol Ther, 1984 35, p374-81; Naranjo *et al.*, The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake, Clin Pharmacol Ther, 1987, 41, p 266-74; Naranjo *et al.*, Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviors in problem drinkers, Clin 55 Pharmacol Ther, 1990, 47, p 490-8). Los ensayos terapéuticos a partir de estas sustancias serotoninérgicas han dado unos resultados variables, no demostrando los estudios clínicos ninguna eficacia real.

60 Se puede citar la utilización de las benzodiazepinas, los medicamentos más utilizados para la abstinencia alcohólica (Lejoyeux *et al.* Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients, Alcohol & Alcoholism, 1998, Vol. 33. Nº 6. p. 563-575). Las benzodiazepinas se utilizan con eficacia en el momento de la desintoxicación. Esta eficacia a largo plazo es discutida, especialmente cuando los pacientes continúan este tipo de tratamiento durante largos periodos para luchar contra los síntomas de la abstinencia, tales como la ansiedad y el insomnio. Se plantea la cuestión de la relación beneficio/riesgo, en la medida en la que se trata de sustituir un producto de abuso por otro en un paciente 65 ya sensible a los fenómenos de dependencia.

Por último, se puede citar la utilización de medicaciones aversivas. Así, el primer medicamento aversivo contra el alcohol fue el disulfiramo, utilizado desde 1940. Cuando se consume simultáneamente con el alcohol, este producto provoca unos efectos desagradables, tales como náuseas, vómitos, un aumento de la presión arterial y del ritmo cardíaco.

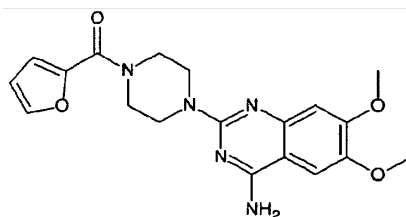
5 A la fecha de la presente invención, sigue siendo necesario, por lo tanto, desarrollar nuevos tratamientos para luchar contra la dependencia del alcohol.

10 La ciproheptadina designa el hidrocloreuro de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina de fórmula:



15 Este principio activo es conocido por tener una acción antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos y se utiliza habitualmente como antihistamínico/anticolinérgico y antiserotoninérgico. Comercializado bajo el nombre de Periactine<sup>®</sup>, se recomienda para el tratamiento sintomático de las manifestaciones alérgicas diversas.

La prazosina designa la 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina de fórmula:

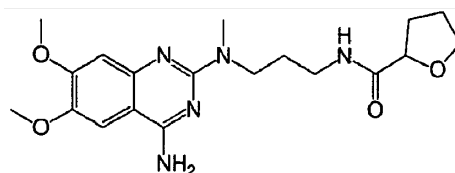


20 Este principio activo es conocido por tener una acción antagonista sobre los receptores alfa<sub>1</sub>-noradrenérgicos y se utiliza habitualmente como agente hipotensor. Comercializado bajo el nombre de Minipress<sup>®</sup>, se recomienda para tratar la hipertensión arterial, y la insuficiencia ventricular izquierda congestiva, pero también en el marco del tratamiento sintomático de los fenómenos de Raynaud (primitivos o secundarios) y de ciertas manifestaciones funcionales relacionadas con la hipertrofia benigna de la próstata.

25 La posible utilización de la prazosina sola para el tratamiento de la dependencia del alcohol se detalló por Tracy L. Simpson *et al.* dans A Pilot Trial of the Alpha-1 Adrenergic Antagonist, Prazosine, for Alcohol Dependence, Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Vol.32, No. 11, noviembre de 2008, p. 1-9. Sin embargo, en el marco de este estudio, las dosis de prazosina administradas fueron de 4 mg por la mañana, 4 mg a mediodía y 8 mg por la noche, es decir una dosis diaria de 16 mg.

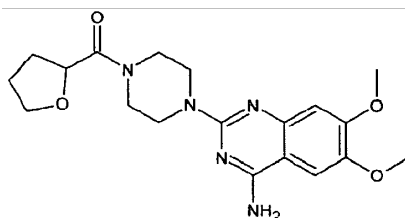
30 Una dosis de este tipo es muy superior a la dosis terapéutica máxima recomendada, es decir 10 mg de prazosina por día, y está muy cerca de la dosis máxima que no se debe sobrepasar, es decir 20 mg por día. A estas dosis aparecen los primeros efectos secundarios tales como vértigo ortostático, fatiga y somnolencia. Por otro lado, los propios autores declaran sus reservas en cuanto a los resultados obtenidos durante este estudio clínico, debido a la debilidad de los efectivos (7 pacientes tratados) y de la corta duración del ensayo clínico (6 semanas) para la búsqueda de un beneficio terapéutico sobre el fenómeno de dependencia, que se juzga principalmente sobre los riesgos de recaída a medio y corto plazo. En el ser humano, el periodo crítico de recaída es, en efecto, de por lo menos un año de abstinencia.

35 La alfuzosina designa la N-[3-[(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-metil-amino]propil]tetrahidrofurán-2-carboxamida de fórmula:



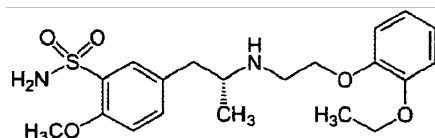
Este principio activo es conocido por tener una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos. Comercializado bajo el nombre de Urion<sup>®</sup>, se recomienda para tratar los síntomas funcionales de la hipertrofia benigna de la próstata.

5 La terazosina designa la 6,7-dimetoxi-2-[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]quinazolin-4-amina de fórmula:



10 Este principio activo es conocido por tener una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos. Comercializado bajo el nombre de Hytrine<sup>®</sup> o Dysalfa<sup>®</sup>, se recomienda para tratar los síntomas funcionales de la hipertrofia benigna de la próstata.

La tamsulosina designa la (R)-5-(2-(2-(2-etoxifenoxi)etilamino)propil)-2-metoxibencensulfonamida de fórmula:



15 Este principio activo es conocido por tener una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos. Comercializado bajo el nombre de Josir<sup>®</sup> o Emix<sup>®</sup>, se recomienda para tratar los síntomas funcionales de la hipertrofia benigna de la próstata.

20 La solicitud de patente WO 2006/018538 describe la utilización de asociaciones de principios activos que tienen una acción antagonista simultánea sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos, NMDA glutamatérgicos y 5-HT2 serotoninérgicos para tratar las patologías del sistema nervioso central, tales como las fármaco-dependencias, las psicosis, el tabaquismo, los trastornos relacionados con el consumo del alcohol, la esquizofrenia, los estados psicóticos agudos y crónicos, las demencias, los trastornos de humor, los trastornos de la atención, los trastornos del sueño, los trastornos de la impulsividad, la hiperactividad, los estados psicóticos agudos y crónicos, los estados de dependencia de las sustancias adictivas, la dependencia del alcohol, la dependencia de los psico-estimulantes, la dependencia de los opiáceos, la dependencia de las benzodiazepinas, la dependencia del tabaco y la dependencia de los juegos.

30 Se prefiere la composición que comprende el ifenprodil y la ciproheptadina, y ha demostrado una actividad en el marco del tratamiento de la dependencia de la anfetamina.

35 Las composiciones descritas y probadas en el marco de esta solicitud de patente deben tener una acción antagonista simultánea sobre tres receptores: los receptores alfa1-noradrenérgicos, los receptores NMDA glutamatérgicos y los receptores 5-HT2 serotoninérgicos.

40 Ahora bien, una acción antagonista simultánea sobre estos tres receptores aumenta los riesgos de aparición de efectos secundarios importantes, en particular en tratamientos prolongados.

Por lo tanto, existe la necesidad de identificar nuevas composiciones farmacéuticas que tienen una actividad terapéutica por lo menos equivalente a las composiciones ya conocidas, pero que permiten limitar los riesgos de aparición de efectos secundarios importantes.

45 Se ha descubierto ahora, de manera muy inesperada, que ciertos compuestos que tienen una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos podían ser utilizados en combinación con un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores 5-HT2 serotoninérgicos en el marco del tratamiento de la dependencia del alcohol con una eficacia por lo menos comparable, incluso mejor, que las composiciones descritas en la técnica anterior. Por otra parte, se observó también una sinergia de actividad durante la utilización combinada de ciertos compuestos, que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos, que podían ser utilizados en combinación con un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores 5-HT2 serotoninérgicos en el marco del tratamiento de la dependencia del alcohol, en comparación con la actividad de cada uno de los compuestos utilizados solos.

55 Así, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica para el tratamiento de la dependencia del

alcohol en el ser humano, que comprende dos principios activos:

- un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores 5-HT2 serotoninérgicos seleccionado como ciproheptadina; y
- un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos seleccionado de entre la prazosina, la alfuzosina, la terazosina y la tamsulosina.

La composición farmacéutica según la invención permite limitar los riesgos de aparición de efectos secundarios importantes que tienen una acción antagonista simultánea sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos y 5-HT2 serotoninérgicos, manteniendo al mismo tiempo una eficacia por lo menos comparable con la de las composiciones farmacéuticas conocidas por tener una acción antagonista simultánea sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos, 5-HT2 serotoninérgicos y NMDA glutamatérgicos. Además, la composición según la invención ha puesto en evidencia una sinergia inesperada entre los principios activos.

En el marco de la presente invención:

- se entiende por "administración diaria" una administración una vez por día o una administración una vez cada 24 horas; y
- se entiende por "calendario continuo" el tratamiento terapéutico continuo de un paciente, que comprende la administración sucesiva de una o varias composiciones terapéuticas (incluyendo multiterapias, según la invención o no), idénticas o diferentes, cada una con su propio esquema de administración terapéutico (número de administraciones diarias y número de días de administración en un periodo dado, una semana por ejemplo), de manera ilimitada y no secuenciada o espaciada en el tiempo, es decir sin interrupción de tratamiento;
- se entiende por "sal farmacéuticamente aceptable" de un principio activo, cualquier sal de adición de dicho principio activo con un ácido mineral u orgánico por acción de dicho ácido dentro de un disolvente orgánico o acuoso tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado, y que sea aceptable desde un punto de vista farmacéutico;
- se entiende por "derivado farmacéuticamente aceptable" de un principio activo, cualquier "profármaco" o "metabolito" de dicho principio activo, así como su sal farmacéuticamente aceptable.
- se entiende por "profármaco" de un principio activo, cualquier compuesto cuya biotransformación en el organismo conduce a dicho principio activo;
- se entiende por "metabolito" de un principio activo, cualquier producto intermedio resultante de la transformación de dicho principio activo en el organismo durante un proceso metabólico;
- ciproheptadina designa el hidrocloreto de (5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;
- prazosina designa la 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;
- alfuzosina designa la N-[3-[(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-metil-amino]propil]tetrahidrofuran-2-carboxamida, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;
- terazosina designa la 6,7-dimetoxi-2-[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]quinazolin-4-amina, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables; y
- tamsulosina designa la (R)-5-(2-(2-(2-etoxifenoxi)etilamino)propil)-2-metoxibencensulfonamida, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, en la que el compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos es la prazosina.

La composición farmacéutica según la presente invención contiene los principios activos en cantidad suficiente para asegurar el efecto terapéutico deseado, es decir el tratamiento de la dependencia del alcohol en el paciente tratado.

Preferentemente, se utilizan las cantidades diarias siguientes de principios activos para preparar la composición farmacéutica según la invención:

- de 0,04 a 20 mg de ciproheptadina, preferentemente de 0,4 a 10 mg de ciproheptadina;
- de 0,025 a 20 mg de prazosina, preferentemente de 0,25 a 10 mg de prazosina;
- de 0,075 a 10 mg de alfuzosina, preferentemente de 0,75 a 7,5 mg de alfuzosina;
- de 0,01 a 5 mg de terazosina, preferentemente de 0,1 a 2,5 mg de terazosina;
- 5 - de 0,004 a 0,4 mg de tamsulosina, preferentemente de 0,04 a 0,4 mg de tamsulosina.

10 La composición farmacéutica según la presente invención puede estar formulada en cualquier forma galénica necesaria para su administración. En particular, tratándose de administración por vía oral, las composiciones según la presente invención pueden estar formuladas en forma de comprimidos recubiertos o no, efervescentes, solubles, orodispersables, gastrorresistentes o de liberación modificada; de grageas; de cápsulas de envoltura dura (o cápsulas de gelatina); de cápsulas de envoltura blanda; de gránulos; de granulados; de píldoras; de pastillas. Tratándose de administración por vía nasal, la composición puede estar formulada en forma de spray o de polvo para inhalar. Tratándose de administración por vía sistémica, la composición según la invención puede estar formulada en forma de polvo liofilizado estéril para inyección. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención podrán comprender por lo tanto, además de los principios activos, cualquier adyuvante de formulación farmacéuticamente aceptable, conocido por el experto en la materia y que es necesario para la preparación de la composición farmacéutica según la forma deseada.

20 La composición farmacéutica según la invención se puede administrar de una a cuatro veces por día, sin superar la dosis diaria máxima. Así, la presente invención tiene también por objeto una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente para una administración de 1 a 4 veces por día al paciente dependiente del alcohol.

25 La composición farmacéutica según la invención se puede administrar en cualquier momento del día, antes, durante o después de las comidas, sin que influya sobre la eficacia del tratamiento.

La composición farmacéutica según la presente invención se puede administrar al paciente una o varias veces por semana. Así, la presente invención tiene también por objeto una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente para una administración diaria de 1 a 7 veces por semana al paciente dependiente del alcohol.

30 La composición según la presente invención se puede administrar según un calendario continuo.

Otro objeto de la presente invención se refiere también a la utilización de una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia del alcohol en el ser humano.

35 Otro objeto de la presente invención se refiere también a la utilización de una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia del alcohol en el ser humano, siendo dicho medicamento administrado de 1 a 4 veces por día.

40 Otro objeto de la presente invención se refiere también a la utilización de una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia del alcohol en el ser humano, siendo dicho medicamento administrado de manera diaria de 1 a 7 veces por semana.

45 La presente invención tiene también por objeto unos medios para tratar la dependencia del alcohol en el ser humano mediante la administración de una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente.

50 La presente invención tiene también por objeto unos medios para tratar la dependencia del alcohol en un ser humano mediante la administración de 1 a 4 veces por día de una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente.

La presente invención tiene también por objeto unos medios para tratar la dependencia del alcohol en un ser humano mediante la administración diaria de 1 a 7 días por semana de una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente, pudiendo o no efectuarse la administración según un calendario continuo.

55 Los dos principios activos que constituyen la nueva composición farmacéutica según la invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica unitaria que comprende los dos principios activos que permiten una administración de dicha composición al paciente en una sola toma.

60 Sin embargo, también se puede considerar una administración separada de dos principios activos constitutivos de la nueva composición farmacéutica según la invención. Así, la presente invención tiene también por objeto un producto farmacéutico que contiene:

- un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos seleccionado como la ciproheptadina; y
- 65 - un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa<sub>1</sub>-noradrenérgicos seleccionado de

entre la prazosina, la alfuzosina, la terazosina y la tamsulosina;

como producto de combinación (o kit farmacéutico) para una administración simultánea, separada o espaciada en el tiempo, en el marco del tratamiento de la dependencia del alcohol en el ser humano.

5 El producto farmacéutico según la invención se puede administrar por supuesto según uno de los esquemas de administración definidos anteriormente. Así, la presente invención tiene también por objeto un producto farmacéutico que contiene:

- 10 - un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos seleccionado como la ciproheptadina; y
- un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos seleccionado de entre la prazosina, la alfuzosina, la terazosina y la tamsulosina;

15 como producto de combinación (o kit farmacéutico) para una administración simultánea, separada o espaciada en el tiempo, de 1 a 4 veces por día, en el marco del tratamiento de la dependencia del alcohol en el ser humano.

20 El producto farmacéutico según la invención se puede administrar por supuesto según uno de los esquemas de administración definidos anteriormente. Así, la presente invención tiene también por objeto un producto farmacéutico que contiene:

- 25 - un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos seleccionado como la ciproheptadina; y
- un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa1-noradrenérgicos seleccionado entre la prazosina, la alfuzosina, la terazosina y la tamsulosina;

30 como producto de combinación (o kit farmacéutico) para una administración diaria simultánea, separada o espaciada en el tiempo, de 1 a 7 días por semana, en el marco del tratamiento de la dependencia del alcohol en el ser humano.

La presente invención se ilustra de manera no limitativa mediante los ejemplos siguientes.

### 35 **Ejemplo 1**

#### Material

40 El modelo utilizado es el consumo de alcohol en el ratón macho de la línea C57BL/6J, que presenta una apetencia importante para el alcohol. El protocolo utilizado es comparable a los utilizados en estudios anteriores (Grahame *et al.*, 2000, Naltrexone and alcohol drinking in mice lacking  $\beta$ -endorphin by site-directed mutagenesis, *Pharmacol Biochem Behav*; 67; pp 759-766; Finn *et al.*, 2005, A procedure to produce high alcohol intake in mice; *Psychopharmacology* 178; pp 471-480; Rhodes *et al.*, 2005, Evaluation of a simple model of ethanol drinking to intoxication in C57BL/6J mice, *Physiol Behav*; 54; pp 53-63).

#### 45 Productos

Todos los productos utilizados para los tratamientos se ponen en solución en suero fisiológico (NaCl 0,9%) de manera que el volumen de inyección sea de 10 ml/kg de peso corporal.

50 La prazosina se ha probado a las dosis siguientes: 1 mg/kg; 0,5 mg/kg.

La ciproheptadina se ha probado a la dosis siguiente: 1 mg/kg

El ifenprodil se ha probado a la dosis siguiente: 1 mg/kg

#### 55 Protocolo de medición del consumo de alcohol

60 Los animales se colocan en su jaula de alojamiento durante toda la duración del experimento. Se someten a una alcoholización forzada, con alcohol al 10% como única bebida, durante 15 días. Después se devuelven a las condiciones normales con agua como bebida.

Se constituyen diferentes grupos de ratones en función de los tratamientos: controles (inyectados con solución salina), prazosina 1 mg/kg, ciproheptadina 1 mg/kg, prazosina 1 mg/kg + ciproheptadina 1 mg/kg, prazosina 0,5 mg/kg + ciproheptadina 1 mg/kg,

65 Los ensayos empiezan 24 horas después de la interrupción de la alcoholización forzada. Se desarrollan durante las

## ES 2 532 000 T3

dos primeras horas de oscuridad (periodo de actividad), durante las cuales los animales tienen acceso a un biberón de agua y a un biberón de alcohol. Las cantidades de agua y de alcohol consumidas se miden después de estas dos horas.

5 Se realizan varias sesiones de medición de consumo de agua y de alcohol. Durante las 2 primeras sesiones (S1-S2) los animales reciben una inyección de solución salina, reciben los tratamientos (prazosina, ciproheptadina, prazosina + ciproheptadina) o solución salina para el grupo control) en las sesiones siguientes (T1, T2, T3). Los tratamientos se efectúan 10 minutos antes de cada sesión.

10 El índice de preferencia alcohol/agua (Pref.) se calcula de la siguiente manera

$$\text{Pref.} = (\text{Consumo de alcohol} - \text{agua}) / (\text{Consumo alcohol} + \text{agua})$$

0 < Pref. ≤ 1: Preferencia por el alcohol

Pref. = 0: Ninguna preferencia del alcohol frente al agua

15 -1 ≤ Pref. < 0: Preferencia por el agua (es decir aversión para el alcohol)

En las sesiones de medición de consumo de alcohol, los animales reciben los tratamientos 30 minutos antes de dicha medición.

20 Los resultados se expresan en valor medio y error estándar de la media (ESM). Los índices de preferencia (Pref) de los grupos tratados se comparan con los del grupo control mediante el ensayo de t de Student bilateral para grupos independientes. Los valores indicados (p frente a Control) son las probabilidades para que la diferencia entre el grupo tratado y el grupo control se deba al azar. Una diferencia se considera como estadísticamente significativa si p ≤ 0,05.

25

### Resultados

#### Experimento A

30 Tabla A - Efecto de un tratamiento mediante la ciproheptadina y la prazosina sobre la preferencia alcohólica (n = 6 animales por grupo)

		S-2	S-1	T1	T2	T3
Control	<b>Media</b>	<b>0,69</b>	<b>0,86</b>	<b>0,67</b>	<b>0,94</b>	<b>1,00</b>
n=6	ESM	0,14	0,14	0,15	0,06	0,00
Ciproheptadina (1 mg/kg)	<b>Media</b>	<b>0,84</b>	<b>0,78</b>	<b>0,92</b>	<b>0,82</b>	<b>0,82</b>
n=6	ESM	0,10	0,10	0,08	0,12	0,12
	p frente a Control	0,43	0,66	0,17	0,37	0,16
Prazosina (1 mg/kg)	<b>Media</b>	<b>0,68</b>	<b>0,61</b>	<b>0,78</b>	<b>0,57</b>	<b>0,72</b>
n=6	ESM	0,12	0,13	0,22	0,15	0,18
	p frente a Control	0,93	0,24	0,69	0,25	0,16

$$\text{Pref.} = (\text{Consumo alcohol} - \text{agua}) / (\text{consumo alcohol} + \text{agua})$$

35

S2 y S1: sesiones de tratamiento salino para todos los grupos

T1, T2 y T3: sesiones de tratamiento mediante la ciproheptadina 1 mg/kg o la prazosina 1 mg/kg, recibiendo los controles la solución salina.

40

Estos resultados indican que, en este modelo y a las dosis utilizadas, la ciproheptadina y la prazosina administradas solas no tienen ningún efecto significativo sobre la preferencia alcohólica.

#### Experimento B

45

Tabla B - Efecto de un tratamiento mediante la ciproheptadina en combinación con la prazosina sobre la preferencia alcohólica (n = 6 o 9 animales por grupo)

		S-2	S-1	T1	T2	T3
Control	<b>Media</b>	<b>0,69</b>	<b>0,86</b>	<b>0,94</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>
n=6	ESM	0,14	0,14	0,06	0,00	0,00
Ciproheptadina (1 mg/kg)/Prazosina (0,5 mg/kg)	<b>Media</b>	<b>0,81</b>	<b>0,94</b>	<b>-0,37</b>	<b>-0,70</b>	<b>-0,81</b>
n=9	ESM	0,10	0,06	0,21	0,15	0,13
	p frente a Control	0,62	0,52	0,0002	0,0001	0,0001
Ciproheptadina (1 mg/kg)/Prazosina (1 mg/kg)	<b>Media</b>	<b>0,79</b>	<b>0,82</b>	<b>-0,25</b>	<b>-0,56</b>	<b>-0,83</b>
n=6	ESM	0,11	0,12	0,36	0,20	0,17



## ES 2 532 000 T3

		S-2	S-1	T1	T2	T3
	p frente a Control	0,62	0,85	0,04	0,0001	0,0001

Pref. = (Consumo alcohol - agua)/(consumo alcohol + agua)

5 S2 y S1: sesiones de tratamiento salino

T1, T2 y T3: sesiones de tratamiento mediante la ciproheptadina 1 mg/kg en combinación con la prazosina 0,5 mg/kg o 1 mg/kg. El grupo control recibe una administración de solución salina, como en las sesiones S1 y S2.

10 Estos resultados indican que, en este modelo y a estas dosis, la ciproheptadina y la prazosina administradas en combinación tienen un efecto significativo sobre la preferencia alcohólica. Cabe señalar que esta combinación provoca una fuerte aversión por el alcohol (preferencia negativa y acercándose a -1), sea cual sea la dosis de prazosina.

15 Se pone en evidencia, por lo tanto, una sinergia de acción entre la ciproheptadina y la prazosina.

### Experimento C

20 Tabla C - Efecto de un tratamiento mediante la ciproheptadina en combinación con el ifenprodil sobre la preferencia alcohólica (n = 6 o 9 animales por grupo)

		S1	S2	T1	T2	T3
Control (n=12)	<b>Media</b>	<b>0,91</b>	<b>0,92</b>	<b>0,95</b>	<b>0,96</b>	<b>0,92</b>
	ESM	0,070	0,054	0,360	0,042	0,056
Ifenprodil (1 mg/kg) + Ciproheptadina (1 mg/kg)	<b>Media</b>	<b>0,93</b>	<b>0,95</b>	<b>0,75</b>	<b>0,08</b>	<b>0,00</b>
	ESM	0,067	0,950	0,123	0,104	0,089
	p frente a Control	0,79564	0,72327	0,06208	0,00000009	0,000000014

25 Pref. = (Consumo alcohol - agua)/(consumo alcohol + agua)

S2 y S1: sesiones de tratamiento salino

30 T1, T2 y T3: sesiones de tratamiento mediante la ciproheptadina 1 mg/kg en combinación con el ifenprodil 1 mg/kg. El grupo control recibe una administración de solución salina, como en las sesiones S1 y S2.

Estos resultados indican que:

- el tratamiento mediante una composición ifenprodil + ciproheptadina es eficaz para reducir el consumo de alcohol en este modelo, aumentando este efecto a medida que se realizan las sesiones;
- pero que, en comparación con el tratamiento mediante una composición ciproheptadina + prazosina, la composición ciproheptadina + ifenprodil es menos eficaz, no provocando ésta una aversión, tal como se puede observar con los valores negativos de P inducidos por la combinación ciproheptadina/prazosina (véanse los resultados del ejemplo B anterior).

### Conclusión

45 La prazosina y la ciproheptadina administradas separadamente no tienen efecto sobre el consumo de alcohol, mientras que el mismo modelo y a las mismas dosis, la prazosina y la ciproheptadina administradas en combinación reducen de manera significativa el consumo de alcohol, lo cual es característico de una sinergia entre los compuestos.

50 La prazosina y la ciproheptadina, administradas en combinación a unas dosis que no tienen un efecto incapacitante importante, reducen de manera muy significativa la preferencia por el alcohol, hasta provocar una aversión. Este efecto es superior a los efectos de la combinación ifenprodil y ciproheptadina descrita como eficaz en modelos de dependencia de los psicoestimulantes en la solicitud de patente WO 2006/018538.

55 Además, el efecto de la composición prazosina/ciproheptadina sobre el consumo alcohólico aumenta a medida que tienen lugar las administraciones, y esto sean cuales sean las dosis utilizadas. Este resultado permite considerar favorablemente un tratamiento crónico, con una posibilidad de modular, incluso limitar, las dosis.

Estos resultados indican por último que la composición prazosina/ciproheptadina puede contrarrestar los efectos

apetitivos de las diferentes sustancias aditivas, y, como consecuencia, reducir los estados de dependencia.

### Ejemplo 2

5 Las asociaciones ciproheptadina/alfuzosina, ciproheptadina/terazosina y ciproheptadina/tamsulosina se han ensayado en unas condiciones experimentales idénticas a las descritas en el ejemplo 1 anterior, y utilizando el mismo modelo.

10 Los resultados obtenidos se detallan en la tabla D siguiente.

Tabla D - Efecto de un tratamiento mediante la ciproheptadina en combinación con la alfuzosina, la terazosina o la tamsulosina sobre la preferencia alcohólica (n = 6 o 9 animales por grupo)

		S-2	S-1	T1	T2	T3
Control (n=6)	Media	0,54	0,63	<b>0,72</b>	<b>0,84</b>	<b>0,97</b>
Ciproheptadina (1 mg/kg) (n=9)	Media	0,66	0,68	<b>0,91</b>	<b>0,76</b>	<b>0,81</b>
Alfuzosina (0,5 mg/kg) (n=9)	Media	0,72	0,74	<b>0,59</b>	<b>0,62</b>	<b>0,63</b>
Terazosina (0,5 mg/kg) (n=9)	Media	0,65	0,81	<b>0,64</b>	<b>0,75</b>	<b>0,72</b>
Tamsulosina (0,5 mg/kg) (n=9)	Media	0,71	0,73	<b>0,68</b>	<b>0,79</b>	<b>0,77</b>
Ciproheptadina (1 mg/kg) + Alfuzosina (0,5 mg/kg) (n=9)	Media	0,83	0,91	<b>-0,48</b>	<b>-0,84</b>	<b>-0,87</b>
Ciproheptadina (1 mg/kg) + Terazosina (0,5 mg/kg) (n=9)	Media	0,68	0,83	<b>-0,13</b>	<b>-0,68</b>	<b>-0,76</b>
Ciproheptadina (1 mg/kg) + Tamsulosina (0,5 mg/kg) (n=9)	Media	0,74	0,87	<b>-0,17</b>	<b>-0,45</b>	<b>-0,73</b>

15 Pref. = (Consumo alcohol - agua)/(consumo alcohol + agua)

S-1 y S-2 = tratamiento con una solución salina para todos los grupos

T1, T2 y T3 = tratamiento con productos; recibiendo el grupo control una solución salina.

### Conclusión

20 La ciproheptadina, la alfuzosina, la terazosina y la tamsulosina administradas separadamente no tienen efecto sobre el consumo de alcohol, mientras que en el mismo modelo y a las mismas dosis, las asociaciones ciproheptadina/alfuzosina, ciproheptadina/terazosina y ciproheptadina/tamsulosina reducen de manera significativa el consumo de alcohol, lo cual es característico de una sinergia entre los compuestos.

25 Este efecto es superior a los efectos de la combinación ifenprodil y ciproheptadina descrita como eficaz en modelos de dependencia de los psicoestimulantes en la solicitud de patente WO 2006/018538 (véase el ejemplo 1 anterior).

30 Estos resultados indican también que, en este modelo y a estas dosis, las asociaciones ciproheptadina/alfuzosina, ciproheptadina/terazosina y ciproheptadina/tamsulosina tienen un efecto significativo sobre la preferencia alcohólica. Se señala que estas combinaciones provocan una fuerte aversión por el alcohol (preferencia negativa y acercándose a -1), sea cual sea la asociación.

35 Se pone en evidencia una sinergia de acción entre la ciproheptadina y la alfuzosina, la terazosina o la tamsulosina.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica para el tratamiento de la dependencia del alcohol en el ser humano que comprende dos principios activos:
- un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos seleccionado como la ciproheptadina; y
  - 10 - un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa<sub>1</sub>-noradrenérgicos seleccionado de entre la prazosina, la alfuzosina, la terazosina y la tamsulosina.
- 15 2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa<sub>1</sub>-noradrenérgicos es la prazosina.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que comprende:
- de 0,04 a 20 mg de ciproheptadina; y
  - 20 - de 0,025 a 20 mg de prazosina, de 0,075 a 10 mg de alfuzosina, de 0,01 a 5 mg de terazosina o de 0,004 a 0,4 mg de tamsulosina.
- 25 4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, para una administración de 1 a 4 veces por día al paciente dependiente del alcohol.
- 25 5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, para una administración diaria 1 a 7 días por semana al paciente dependiente del alcohol.
- 30 6. Producto farmacéutico que contiene:
- un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos seleccionado como la ciproheptadina; y
  - un compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores alfa<sub>1</sub>-noradrenérgicos seleccionado de entre la prazosina, la alfuzosina, la terazosina y la tamsulosina;
- 35 como producto de combinación para una administración simultánea, separada o espaciada en el tiempo, en el marco del tratamiento de la dependencia del alcohol en el ser humano.