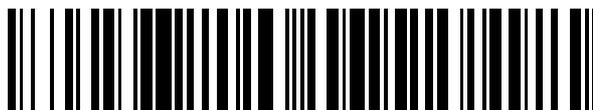


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 430**

51 Int. Cl.:

A61K 36/81 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2007 E 07731427 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2015764**

54 Título: **Extracto acuoso de hojas de tabaco, sus utilizaciones en el tratamiento de la dependencia**

30 Prioridad:

09.05.2006 FR 0604104

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

04.03.2016

73 Titular/es:

**NFL BIOSCIENCES (100.0%)
64 rue de Rennes
75006 Paris, FR**

72 Inventor/es:

NICOLAS, JEAN-PIERRE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 562 430 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

Extracto acuoso de hojas de tabaco, sus utilidades en el tratamiento de la dependencia.

5 La presente invención describe la utilización de un extracto de hojas de tabaco para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia. La invención también tiene como objeto una solución y un kit para inyección que comprende unos extractos de hojas de tabaco.

10 La dependencia o adicción ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud como "un síndrome para el cual el consumo de un producto se convierte en una exigencia superior a las de otros comportamientos que tenían antes mayor importancia. En su forma extrema el estado de dependencia se caracteriza por una necesidad irresistible de un producto que empuja al individuo que sufre de esta dependencia a la búsqueda impulsiva de este producto".

15 En Francia, se considera que habría aproximadamente 200000 individuos bajo la dependencia de la heroína y mucho menos bajo la dependencia de la cocaína o de los derivados de la anfetamina. Sin embargo otros productos, cuyos efectos son menos remarcados provocan una dependencia: alcohol, tabaco, café. Esta dependencia provoca asimismo problemas de salud pública importantes.

20 Así, en particular contra de la dependencia al tabaco, sin hablar de las psicoterapias de comportamiento o de la acupuntura, existen actualmente tres grandes tipos de tratamiento de la dependencia del tabaco:

- los sustitutos nicotínicos;
- el Zyban®;
- la homeopatía.

25 El principio de acción de estos métodos se basa en la afirmación de que la nicotina está implicada en el mecanismo de la dependencia del tabaco. Esta molécula puede fijarse a unas proteínas presentes en la superficie de las células nerviosas, los receptores nicotínicos a la acetilcolina. En presencia de nicotina, estos receptores que son de hecho unos canales, se abren. Sigue entonces una cascada de eventos que desembocan en la liberación de una hormona, la dopamina. La nicotina estimula "el circuito de la recompensa" y procura así una sensación de satisfacción.

30 Durante la desadicción del tabaco, el cuerpo "reclama" su dosis de nicotina para satisfacer esta sensación de bienestar: es la abstinencia.

35 Los sustitutos nicotínicos tienen como objetivo aportar al cerebro del fumador una cantidad de nicotina suficiente para evitar los síntomas de abstinencia.

40 Los sustitutos nicotínicos pueden ser administrados de varias maneras, por vía transdérmica en forma de parches o sellos, por vía oral en forma de gomas de mascar, comprimidos para chupar o comprimidos sublinguales, o por vía aérea en forma de inhalador. Las formas orales se pueden utilizar solas o asociadas puntualmente al parche. Los parches o sellos liberan nicotina que es fácilmente absorbida por la piel, lo que permite aliviar los síntomas de abstinencia física en relación con la falta de nicotina.

45 La utilización de parches es recomendada por los expertos del Ministerio de la Salud. Aún si la motivación es el factor esencial del éxito, se considera que la eficacia de la desadicción del tabaco es doble con relación a un placebo después de la colocación de parches. En total, aproximadamente el 16% o el 20% de los fumadores consiguen dejar de fumar después de un año gracias a esta ayuda.

50 Las gomas de mascar (o "chicle") de nicotina permiten un aporte de nicotina en forma bucal que alivia los síntomas de falta física. El nombre de gomas de mascar puede ser modificado en función del nivel de dependencia farmacológica, la cual es evaluada como para los parches por las respuestas a la prueba Fagerström. El consumo de gomas de mascar dura en general tres meses y se recomienda no utilizarlas más de 6 meses después de dejar el tabaco.

55 Varios ensayos terapéuticos han demostrado que la eficacia de estas gomas es comparable a la de los parches, con una tasa de desadicción del 19% en un año.

60 Para obtener un efecto óptimo, la dosis y la duración de tratamiento deben de ser suficientes y el modo de utilización debe ser respetado (chupándolas al principio y después masticándolas muy lentamente durante 30 a 40 minutos). En efecto, si la masticación es muy rápida, la nicotina se difunde demasiado rápido y se corre el riesgo de provocar una hipersalivación y a veces ardor gástrico o hipo. Por otra parte, la goma es en parte ineficaz cuando se traga puesto que se destruye en gran parte en el hígado. Algunos exfumadores, por otro lado, parece que sufren dificultades para dejar las gomas.

65 Las gomas pueden ser utilizadas como complemento del parche para calmar una necesidad brusca de fumar, no cubierta por éste. Están bien adaptadas al caso de las personas que fumaban de manera irregular y permiten que

los exfumadores desempeñen un papel activo en la desadicción. Aseguran también el mantenimiento de algunos gestos.

5 La nicotina puede asimismo ser suministrada en forma de comprimidos para colocar debajo de la lengua o para chupar.

La utilización de los comprimidos es más discreta y más fácil que la de las gomas de mascar.

10 Al igual que los otros sustitutos nicotínicos, estos comprimidos pueden causar dolores de cabeza al principio del tratamiento.

15 La nicotina puede asimismo ser aportada por inhalación. El inhalador se compone de un terminal con un cartucho que se parece a un portacigarrillos y suministra nicotina en forma de inhalaciones bucales. En caso de necesidad de fumar, el exfumador inhala una bocanada que le proporciona aproximadamente 5 mg de nicotina.

El inhalador permite no solamente aliviar los síntomas de abstinencia en relación con la ausencia de nicotina, pero también actuar en los gestos que imitan el acto de fumar. El mismo puede, como las gomas de mascar y los comprimidos sublinguales o para chupar, ser utilizado como complemento de un parche.

20 Las concentraciones sanguíneas de nicotina son más lentas de obtener cuando se fuma un cigarrillo y el fumador debe esperar para que cese su necesidad de fumar.

25 Otro método de desadicción consiste en la administración de bupropion, comercializado bajo la marca de Zyban® por los Laboratorios GlaxoSmithKline que actúa en algunos neuromedidores cerebrales como las catecolaminas, la noradrenalina y la dopamina. ZYBAN® es un inhibidor selectivo de la recaptura neuronal de las catecolaminas, lo que le confiere unas propiedades de antidepressivo. Este medicamento, que está comercializado asimismo desde 1989 en los Estados Unidos por sus propiedades antidepressivas, permite disminuir algunos síntomas asociados a la desadicción como la necesidad de fumar y las dificultades de concentración.

30 La eficacia de Zyban® es equivalente a la obtenida después de la colocación de parches de nicotina (nivel de desadicción de aproximadamente el 20%). Zyban® ha demostrado asimismo en los estudios clínicos una buena actividad en los bronquíticos crónicos, enfermos a menudo muy fumadores que tienen generalmente problemas para librarse del tabaco.

35 Zyban® actúa en la componente física de la dependencia del tabaco y facilita la desadicción del tabaco por un mecanismo diferentes de los sustitutos nicotínicos.

40 Zyban® necesita una prescripción médica y puede provocar una sensación de boca seca, insomnios y vértigos. Este medicamento ha sido objeto de medidas de seguimiento de farmacovigilancia por parte de la Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) puesto que se han observado decesos en Gran Bretaña después de su administración. Sin embargo, las reacciones graves de este medicamento parecen ser raras, cuando Zyban® ha sido correctamente prescrito y se han respetado sus contraindicaciones respetadas.

45 La tercera vía de desadicción es la homeopatía que se basa en la utilización a dosis infinitesimales, obtenidas gracias a las diluciones sucesivas, de la sustancia que provoca los síntomas que se desea combatir. Es la razón por la cual se utiliza a menudo un extracto de "tabacum" en la desadicción del tabaco. La solicitud de patente irlandesa IE 960 511 describe en particular la utilización de diluciones homeopáticas de extracto de tabaco para la fabricación de un medicamento destinado a la restauración de las funciones neuronales.

50 Sus efectos no están demostrados en la desadicción de tabaco. Al igual que las otras técnicas no convencionales de desadicción, su eficacia no es suficiente en los grandes fumadores.

55 Para los expertos del ministerio de la salud, la utilización de extracto de "tabacum", es decir de extractos acuosos de hojas de tabaco, a dosis muy bajas (inferiores a 0,00001 g/ml) está justificada únicamente en el tratamiento de las alergias al tabaco, las cuales son totalmente excepcionales. El extracto es administrado entonces por cura de mesoterapia según un protocolo muy preciso.

60 Los mecanismos de dependencia o de adicción son complejos y todavía no están totalmente dilucidados. Sin embargo, unos estudios recientes han puesto en evidencia que la dependencia implica la participación de tres neuromoduladores, la dopamina, la noradrenalina y la serotonina (Jean-Paul Tassin y Jacques Glowinski en "Comptes rendus de l'Académie des sciences américaines", 24 de abril de 2006). El desajuste de la cinética de producción de estos neuromoduladores refleja la instalación de la dependencia.

65 Clásicamente, la nicotina ha sido considerada como la única componente del cigarrillo que induce una dependencia y por ello, lo esencial de los métodos de desadicción de tabaco se basa en la toma de nicotina. Este enfoque es puesto en cuestión desde entonces, ya que la nicotina no aparece como un factor esencial de la dependencia según

los estudios recientes citados anteriormente.

De manera sorprendente e inesperada, el presente inventor ha descubierto que la inyección de una solución acuosa de un extracto acuoso de hojas de tabaco permitía reducir la dependencia. Más particularmente, los inventores han podido demostrar que una única inyección de un extracto de tabaco según la invención es generalmente suficiente para reducir, o incluso suprimir, la dependencia del tabaco de los fumadores. Esta característica constituye una ventaja principal para el paciente, puesto que los productos disponibles en la actualidad en el mercado prevén solamente unos tratamientos a largo plazo y en varias tomas. Al revés, el tratamiento según la invención propone una terapia de choque, es decir un tratamiento constituido preferentemente por una sola inyección de un extracto de tabaco, opcionalmente seguida, después de varios días e incluso semanas, por lo menos por una segunda inyección si el sujeto tratado experimenta su necesidad.

Según un primer objeto, la presente invención se refiere a una solución estéril acuosa tal como la definida en una de las reivindicaciones 1 o 2.

Según otro objeto, la invención se refiere a un kit tal como el definido en una de las reivindicaciones 3 o 4.

Según un tercer objeto, la invención se refiere a una solución para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10.

La invención tiene asimismo como objetivo la utilización de un extracto acuoso de hojas de tabaco para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia.

Más particularmente, la invención tiene por objeto la utilización de un extracto acuoso de hojas de tabaco para la preparación de un medicamento en forma de una solución en agua estéril para inyección, preferentemente para una administración por vía subcutánea, para el tratamiento de la dependencia.

El extracto acuoso de hojas de tabaco comprende varios compuestos, pero solamente contiene cantidades de nicotina muy pequeñas, incluso puede estar sustancialmente desprovisto de nicotina.

Sin querer estando vinculado por una teoría, el inventor es de la opinión de que las sustancias presentes en los extractos acuosos de hojas de tabaco actúan contra el desacoplamiento patológico de los tres neuromoduladores principales, es decir la dopamina, la noradrenalina y la serotonina.

Según un modo de realización ventajoso, la presente invención se refiere a la utilización de un extracto acuoso de hojas de tabaco para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia del tabaco.

De manera ventajosa, se utilizarán liofilizados de extractos acuosos de hojas de tabaco. En efecto, la utilización de extractos acuosos de hojas de tabaco permite tener disponibles en cualquier periodo del año extractos acuosos de hojas de tabaco sin que su disponibilidad esté relacionada con la temporada de la recolección del tabaco.

Según un modo de realización ventajoso, el medicamento se presenta en forma de inyección para la administración única, preferentemente por vía subcutánea.

La administración de extractos de hojas de tabaco tiene como consecuencia reducir de manera duradera (de 3 a 5 semanas) y en gran medida, incluso totalmente, el nivel de las exigencias del organismo que induce una supresión de la necesidad de retomar la sustancia tóxica de la cual el paciente es dependiente, en particular el cigarrillo, y de los estrés relacionados. Por lo tanto, una sola inyección es generalmente suficiente para reducir, incluso suprimir, los síntomas de la dependencia del tabaco. Evidentemente, por lo menos una inyección ulterior suplementaria puede ser necesaria en función del paciente tratado, en particular en función de su nivel de dependencia del tabaco. El experto en la materia es capaz de adaptar el intervalo de tiempo entre la primera y la segunda inyección en función de cada paciente, y eventualmente el número adicional de inyecciones.

Sin querer estar vinculado por una teoría, el inventor es de la opinión de que este modo de administración permite que las sustancias activas presentes en el extracto de hojas de tabaco se encuentren muy rápidamente en la circulación sanguínea y permitan la liberación masiva de los neuromoduladores implicados en los mecanismos de la dependencia. Se puede entonces hablar de un mecanismo con efecto de umbral obtenido por saturación y neutralización persistentes de los sitios inductores de los circuitos de estrés. Evidentemente, sería apropiado cualquier modo de administración que permitiera un efecto de umbral del mismo orden será apropiado. De esta manera, se podría prever una administración por vía intramuscular o por vía intravenosa.

La desintoxicación es posible y se inicia *ipso facto*. La misma continuará durante todo el periodo de permanencia inducido por el tratamiento.

La tolerancia es perfecta, sin riesgo de desarrollo de cualquier adicción.

Según un modo de realización particular, la invención se refiere a la utilización de un extracto acuoso de hojas de tabaco con un contenido de materia seca, expresada en mg/ml, de 0,05 a 150 mg de materia seca por ml de agua estéril, preferentemente de 0,5 a 100 mg por ml de agua estéril, y más preferentemente aún de 1 a 20 mg por ml de agua estéril, para la preparación de una solución para inyección desinada al tratamiento de la dependencia.

5 Incluso a concentraciones elevadas, los extractos acuosos de hojas de tabaco no resultan tóxicos, en particular cuando se administran por vía subcutánea. Sin embargo, utilizando un contenido superior a 150 mg/ml, la eficacia del tratamiento no ha mejorado. En cambio, por debajo de un contenido de 0,05 mg/ml, los resultados en términos de eficacia del tratamiento eran menores.

10 Según el grado de dependencia del paciente y su aptitud para controlar el estrés relacionado, podrá resultar suficiente una sola inyección.

15 La invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de un extracto acuoso de hojas de tabaco para la preparación de una inyección única para el tratamiento de la dependencia.

20 En efecto, en particular en el caso de la dependencia del tabaco, ha resultado que una sola inyección de extractos acuosos de hojas de tabaco era suficiente para que el paciente se libere de las manifestaciones de la dependencia, es decir en particular perturbaciones de sueño, excitabilidad, nervosismo, tonicidad hiperactiva. Desde la primera inyección, el paciente ve aparecer las señales características que anuncian un éxito de la desintoxicación: sueño profundo, fatiga desde los primeros días, recuperación progresiva y rápida del olor, del gusto, de la sensibilidad de la garganta.

25 En otros casos, una sola inyección no es suficiente, entonces es necesario practicar por lo menos una segunda inyección.

30 Por lo tanto, la invención tiene asimismo por objeto la utilización de un extracto acuoso de hojas de tabaco para la preparación de por lo menos dos inyecciones hechas a unos intervalos de tiempo de 4 a 30, preferentemente de 5 a 15, más preferentemente aún de 6 a 13 días.

La necesidad de practicar una segunda inyección, y eventualmente otras inyecciones adicionales, será determinada por cada paciente en función de los resultados obtenidos seguidos tras la primera inyección y/o tras las inyecciones anteriores.

35 En caso de la dependencia del tabaco, el número de inyecciones no debería ser superior a 5, preferentemente no superior a 4, y más preferentemente aún no superior a 2.

40 Tras esta inyección o estas inyecciones, el paciente siente una fuerte motivación para asegurar por sí mismo el éxito total de la desintoxicación.

Evidentemente, para una eficacia óptima, las inyecciones deben acompañarse de recomendaciones clásicas a realizar en la desadicción, es decir que es muy aconsejado evitar sistemáticamente el consumo de alcohol, especias fuertes, café, puesto que se ha reconocido que la necesidad de retomar un cigarrillo, está asociada a menudo con estos sabores y provoca un reflejo denominado de Pavlov.

45 La invención se refiere asimismo a unas soluciones acuosas estériles de extractos acuosos de hojas de tabaco con un contenido en materia seca de 0,05 a 150 mg/ml, preferentemente de 0,5 a 100 mg/ml, y más preferentemente aún de 1 a 20 mg/ml de agua estéril.

50 De manera ventajosa, los extractos acuosos están liofilizados.

55 En una modo de realización particular, la invención se refiere asimismo a unas soluciones estériles acuosas de un extracto acuoso de hojas de tabaco con un contenido de materia seca de 0,05 a 50 mg/ml de agua estéril, preferentemente de 0,5 a 20 mg/ml de agua estéril, y más preferentemente aún de 1 a 15 mg/ml de agua estéril, estando dicho extracto preferentemente liofilizado.

La invención se refiere asimismo a un kit listo para utilizar que comprende una jeringa, un frasco lleno de agua estéril y un liofilizado de extracto acuoso de hojas de tabaco.

60 Estas soluciones acuosas y el kit están destinados a ser utilizados en el tratamiento de la dependencia, más particularmente de la dependencia del tabaco.

La invención será descrita de manera más detallada con referencia a los ejemplos siguientes que se proporcionan solamente a título de ilustración y no son limitativos.

65

Ejemplos

Ejemplo 1 Preparación de soluciones para inyección

- 5 Las soluciones para inyección han sido preparadas disolviendo 20 mg de un liofilizado IP 100 de hojas de tabaco comercializado por la compañía Stallergènes en 2 ml de agua estéril.

Ejemplo 2

- 10 150 pacientes que sufren de dependencia de tabaco se han sometidos a un cuestionario que se refiere a las alergias, los riesgos cardiovasculares, la diabetes, la sensibilidad al alcohol, a los tóxicos químicos o a drogas conocidas. Cada uno de los 150 pacientes ha recibido entonces una inyección subcutánea (en el antebrazo o en la nalga) de una solución preparada anteriormente.
- 15 10 o 12 días más tarde, 15 pacientes que sentían todavía la necesidad de fumar han recibido una segunda inyección idéntica a la primera.

El porcentaje de pacientes que no han retomado ningún cigarrillo al cabo de 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses se proporciona a continuación, en términos de tasa de éxito:

20 Tasa de éxito:

- 1 MES: 74 % de los cuales 69% con una inyección y 5 % con dos inyecciones.
3 MESES: 61%
25 6 MESES: 57%
12 MESES: 53%

El porcentaje de pacientes que han empezado a fumar 1 mes después de la última inyección se muestra a continuación en términos de tasa de fracaso:

30 Tasa de fracaso:

1 MES: 26% de los cuales 25% con una inyección y 1% con dos inyecciones.

- 35 La tasa de fracaso de 26% debería teóricamente ser de 10% practicando sistemáticamente la segunda inyección. Los resultados a 3, 6 y 12 meses estarían reforzados otro tanto.

Los resultados obtenidos son por lo tanto muy superiores a los productos actualmente en el mercado:

- 40 16 a 20% de éxito para los sellos, parches o gomas después de un año de cura,
20% de éxito para el Zyban®.

El tratamiento es de corta duración y mucho menos oneroso que los tratamientos actuales de varios meses.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Solución estéril acuosa de un extracto de hojas de tabaco que tiene un contenido en materia seca de 0,05 a 150 mg/ml de agua estéril, preferentemente de 0,5 a 100 mg/ml de agua estéril, y más preferentemente aún de 1 a 20 mg/ml de agua estéril.
2. Solución según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho extracto de hojas de tabaco es un extracto acuoso de hojas de tabaco.
- 10 3. Kit que comprende una jeringa, un frasco relleno de agua estéril y un liofilizado de extracto de hojas de tabaco.
4. Kit según la reivindicación 3, caracterizado por que dicho extracto de hojas de tabaco es un extracto acuoso de hojas de tabaco.
- 15 5. Solución acuosa de un extracto de hojas de tabaco en agua estéril para inyección, para su utilización en un procedimiento de tratamiento de la dependencia del tabaco, presentando dicha solución un contenido en materia seca de 0,05 a 150 mg/ml de agua estéril, preferentemente de 0,5 a 100 mg/ml de agua estéril, y más preferentemente aún de 1 a 20 mg/ml de agua estéril.
- 20 6. Solución para una utilización según la reivindicación 5, para una administración por vía subcutánea.
7. Solución para una utilización según la reivindicación 5 o 6, caracterizada por que dicho extracto de hojas de tabaco es un extracto acuoso de hojas de tabaco.
- 25 8. Solución para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada por que dicho extracto de hojas de tabaco está liofilizado.
9. Solución para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada por que dicho procedimiento de tratamiento de la dependencia comprende una inyección única de dicha solución.
- 30 10. Solución para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada por que dicho procedimiento de tratamiento de la dependencia comprende por lo menos dos inyecciones administradas en unos intervalos de tiempo de 4 a 30 días, preferentemente de 5 a 15 días, más preferentemente aún de 6 a 13 días.