

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 486**

51 Int. Cl.:

A61K 38/20 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2011 E 11705472 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2528617**

54 Título: **Interleucina-2 o interferón-alfa para uso en el tratamiento de la adicción a la nicotina o a la comida**

30 Prioridad:

28.01.2010 US 299131 P
28.01.2010 EP 10151979

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2016

73 Titular/es:

IMMUNSERVICE GMBH (100.0%)
Christoph-Probst-Weg 4
20251 Hamburg, DE

72 Inventor/es:

HULAND, EDITH

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 565 486 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

Interleucina-2 o interferón-alfa para uso en el tratamiento de la adicción a la nicotina o a la comida

La presente invención se refiere a una citocina para su uso en el tratamiento de una adicción, en el que la adicción es adicción a la nicotina o adicción a la comida y en el que la citocina es interleucina-2 o interferón-alfa. En el presente documento también se divulga un citocina para el tratamiento y/o control del comportamiento dependiente y/o adictivo, en particular la adicción y/o dependencia de nicotina, adicción a la comida, adicción al alcohol y/o adicción al sexo. La presente divulgación también se refiere al tratamiento y/o control de la abstinencia y/o los síntomas de la abstinencia de una adicción, en particular adicción a la nicotina, adicción a la comida, adicción al alcohol y/o adicción al sexo. La presente divulgación se refiere además a la inducción de la pérdida de interés o aversión a la sustancia o comportamiento adictivos, tal como nicotina, abuso de alimentos hipercalóricos y de alto contenido en grasas, y a otros comportamientos o adicciones que son peligrosos para la salud.

Antecedentes

I. Adicción a la nicotina

Las personas que fuman se vuelven dependientes de la nicotina, una sustancia contenida en el tabaco, que afecta al sistema nervioso donde se une a receptores (receptor colinérgico nicotínico) y desencadena la liberación del mensajero dopamina que contribuye a la sensación de bienestar relacionada con el tabaquismo. Está aceptado que la nicotina es una droga adictiva que altera los mecanismos del cerebro y que se manifiesta como dependencia y, en última instancia, síntomas de abstinencia tras la suspensión de su uso (NIDA Research Report Series Tobacco Addiction (2009)). La nicotina se ha clasificado como una droga de clase II, cuyos efectos se producen a través de receptores ionotrópicos (Lüscher, C. y Ungless, M.A., PLoS 3(11): 2005-2010 (2006)). El alcohol también se clasifica como una droga de clase II. La Organización mundial de la salud (OMS), que usa la Clasificación internacional de enfermedades (CIE), clasifica al tabaquismo como un trastorno mental y del comportamiento atribuido a una sustancia psicoactiva (clasificación F17). El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) también incluye un diagnóstico para la dependencia de la nicotina (véase, por ejemplo Hughes, J. R. Addiction 101 (Supl. 1): 134-141 (2006)). Además, la adicción a la nicotina se ha descrito como un trastorno neuropsicofarmacológico complejo que puede requerir abordar múltiples componentes moleculares y cerebrales para liberar a los que padecen esta adicción (Rose, J., Biochem. Pharma. 74: 1263-1270 (2007)).

La Comisión Europea estima que 650.000 europeos (es decir, 1 de cada 7) mueren cada año de forma prematura debido a enfermedades provocadas por el tabaquismo y que otros 13 millones de sufren enfermedades crónicas graves debido al tabaquismo. El 29 % de los europeos (25 Estados miembros, 2002-2003) son fumadores. Las encuestas muestran que el 70 % está interesado en dejar de fumar, el 40 % intenta dejar de fumar, pero solo el 3,5 % tiene éxito sin ayuda. A menudo, se producen recaídas en días o semanas; la mayoría de los fumadores hacen varios intentos, normalmente en intervalos de 2 a 3 años.

Fumar cigarrillos, puros o pipas y mascar o aspirar tabaco da lugar a la ingesta de nicotina, que representa la sustancia adictiva esencial, y a la ingesta de otras toxinas. La nicotina es una de las sustancias con el potencial de adicción más alto cuando se mide frente a drogas ilegales, tal como, por ejemplo, cocaína, y, aparte de un efecto de aprendizaje, también es responsable de la dependencia de productos de tabaco.

Los síntomas de abstinencia, que pueden ser muy distintos, se producen desde el primer día de la deshabituación tabáquica. Estos síntomas, que pueden incluir depresión, desánimo, dificultades claras para concentrarse, inquietud, incremento del apetito, temblores, sudoración y trastorno del sueño, provocan un estrés considerable en el fumador dependiente y un fuerte deseo de cigarrillos, que contrarresta los esfuerzos de la deshabituación tabáquica.

Los síntomas de abstinencia agudos a menudo se describen como "dependencia física". Al abandonar lentamente la nicotina, ya sea en forma de productos de tabaco o preparaciones de nicotina, los síntomas remiten relativamente rápido (tras 3 semanas como máximo). Sin embargo, los síntomas de abstinencia leves pueden durar hasta varios meses.

El fuerte deseo de cigarrillos y situaciones concretas de tentación son, con mucho, más difíciles de superar. Fumar cigarrillos es uno de los patrones de comportamiento más complicados y más difíciles de romper. La mayoría de las personas hace varios intentos (de tres a cinco veces) antes de tener éxito. Puede llevar meses o incluso años lograr la abstinencia.

La sustitución de la nicotina en muchas variaciones diferentes (por ejemplo, como chicle, pastillas para chupar, como un cigarrillo electrónico o como pulverizador nasal) reduce estos síntomas agudos y se usa principalmente para apoyar la abstinencia de fumar cigarrillos.

Evidentemente, aparte de la dependencia directa de la nicotina, existe otro potencial de adicción, a menudo descrita como dependencia psicológica, que se debe a patrones de comportamiento practicados durante años (tales como, por ejemplo, ir a coger un paquete de tabaco, encender un cigarrillo, la asociación con un descanso, un café, etc.). Este potencial de adicción complementario también sirve como explicación para el fracaso de muchos tratamientos

con sustitutos de nicotina. Además, la propia sustitución de la nicotina puede dar lugar a adicción y la satisfacción con nicotina aislada también es peligrosa para la salud. En la literatura se describen dependencias de los chicles de nicotina, incluso con personas que nunca han fumado. En conjunto, el éxito con la sustitución de la nicotina es limitado.

5 Existe un número creciente de fármacos disponibles para tratar la abstinencia del tabaquismo que no se basan en el tratamiento sustitutivo con nicotina. En la actualidad, la vareniclina, un agonista nicotínico parcial, se considera exitosa y se ha autorizado para este fin (Champix® en la UE desde diciembre de 2006; Chantix® en los EE. UU.). El compuesto ocupa el receptor (los receptores acetilcolínicos nicotinérgicos $\alpha 4\beta 2$) e inicialmente tiene el mismo efecto – según se desee – que la nicotina. El intento del fumador para potenciar el efecto de la vareniclina (Chantix®) mediante la satisfacción con cigarrillos adicional falla debido a que la vareniclina mantiene el receptor nicotínico ocupado y, por tanto, el efecto placentero del tabaquismo se reduce. En un año, sin embargo, tres cuartos de los pacientes tratados con vareniclina recaen y comienzan a fumar. Además, el tratamiento implica efectos secundarios, incluyendo náuseas, cefalea, somnolencia, vómitos, flatulencia, insomnio, sueños anormales y disgeusia (trastorno gustativo). Parece que los síntomas neuropsiquiátricos graves se producen en raras ocasiones, sin embargo, son importantes ya que son peligrosos (información de la FDA de febrero de 2008). Además, puesto que se observó infarto de miocardio en relación con la vareniclina, la información del producto se actualizó siguiendo la iniciativa de la autoridad de acuerdo con la autorización de comercialización para especialidades farmacéuticas en Europa, aunque aún no está claro en qué medida se desencadenaron causalmente estas complicaciones por vareniclina.

El antidepresivo bupropión (Zyban®) también es un medicamento autorizado para la abstinencia del tabaquismo. El bupropión puede duplicar la probabilidad de éxito en dejar el hábito tabáquico. El agente activo bupropión hace más difícil la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina en el cerebro. Se desconoce por qué el bupropión ayuda en la abstinencia del tabaquismo, pero se supone que existe una relación con los mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos. Este tratamiento también tiene efectos secundarios muy graves, incluyendo alergias, eccemas, picor, edemas locales, depresión, somnolencia, potenciación de delirios, alucinaciones o psicosis y convulsiones. En general, el bupropión solo se recomienda para los fumadores sanos.

De acuerdo con una visión general de Cochrane Collaboration, el medicamento para la hipertensión clonidina (Catapresan®), que también se usa para el tratamiento de la abstinencia de drogas "duras" y el antidepresivo nortriptilina son eficaces en el tratamiento de la abstinencia del tabaquismo. Sin embargo, ambos medicamentos apenas se prescriben debido a sus efectos secundarios.

30 La dependencia psicológica de un hábito tabáquico se aborda terapéuticamente usando cigarrillos de hierbas sin nicotina (Arco Pharmaceuticals). Por medio de su uso, la persona con abstinencia aprende que el tabaquismo por sí mismo no es una acción adictiva. Las personas que han dejado de fumar por medio de este procedimiento informan de que no existe temor de pérdida; no echan de menos los cigarrillos. Sin embargo, no existen estudios sobre la eficacia de este procedimiento.

35 El efecto de la inmunización dirigida contra la nicotina todavía se está estudiando. Se producen anticuerpos específicos contra la nicotina que interceptan la nicotina, evitan que la nicotina llegue al cerebro y desencadene las acciones adictivas y las acciones que satisfacen la adicción.

40 Los procedimientos y medicamentos disponibles para la abstinencia del tabaquismo son en su mayoría poco satisfactorios. Muchos medicamentos solo se pueden usar con pacientes seleccionados cuidadosamente y, en parte, provocan efectos secundarios peligrosos. Por tanto, su eficacia es extremadamente limitada. Además, demandan gran automotivación de los fumadores de modo que puedan resistir el deseo de cigarrillos. Su uso solo está justificado debido a que el tabaquismo provoca un incremento de la morbilidad y la mortalidad.

45 No todos los fumadores sufren adicción de la misma manera. La dependencia se incrementa con el incremento de la duración del abuso de nicotina y con el número de cigarrillos consumidos al día. El grado de dependencia se puede determinar por pruebas conocidas en la técnica. Una de dichas pruebas, la prueba de Fagerström de dependencia de la nicotina (FTND), es un procedimiento para determinar la dependencia física de la nicotina de los fumadores. Con detalle, establece criterios de adicción relevantes a la nicotina en cuestión y un formulario de respuestas. Por ejemplo, la rapidez con la que alguien fuma su primer cigarrillo después de levantarse por la mañana y la importancia de este cigarrillo, el número de cigarrillos que fuma al día y si el fumador cumple cuando está prohibido fumar (véase, por ejemplo, Heatherton, T.F. et al. Brit. J. Addict 86 (1991), 1119-1127).

50 Una pregunta de la prueba de Fagerström "¿Fuma incluso cuando está enfermo y tiene que permanecer en cama?" refleja el hecho de que con la enfermedad, en particular con infecciones desencadenantes de gripe vírica, que claramente afectan a la sensación de bienestar, los fumadores suelen tener considerablemente menos deseo por la nicotina. Se sabe que con un mal estado de salud general, el deseo por la nicotina se reduce. Los fumadores que son adictos en menor medida (menos de 20 cigarrillos al día) son aquellos que ya no tienen la necesidad de fumar cuando padecen resfriados u otras enfermedades. En casos de gripe grave, solo los fumadores extremadamente adictos siguen teniendo la necesidad de fumar cigarrillos. Sin embargo, incluso en estos casos, en general, existe una clara reducción de la necesidad.

II. Adicción a la comida

Los adictos a la comida presentan mecanismos cerebrales alterados, similar a los drogadictos, y experimentan síntomas de abstinencia similares (Davis et al., *Appetite* (2009) 53:1-8).

5 El sobrepeso y la malnutrición son una causa extendida de diversas enfermedades, incremento en la morbilidad y costes en asistencia sanitaria extremadamente altos. De acuerdo con la Organización mundial de la salud (OMS), el sobrepeso está provocado por una tendencia a consumir alimentos de alto contenido en grasas. Al igual que otras organizaciones de la salud, la OMS recomienda un consumo de grasas correspondiente al 30 % de la energía nutricional. Los expertos recomiendan reducir el consumo de ácidos grasos saturados para controlar con éxito el peso y evitar secuelas tales como diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas, que incrementan el riesgo coronario. En la República Federal de Alemania, aproximadamente el 40 por ciento de los habitantes tiene sobrepeso, (IMC > 25). En general, las personas con sobrepeso consumen más grasas que las personas de peso normal. La grasa tiene un valor calórico muy alto (1 gramo de grasa proporciona más de dos veces las calorías en comparación con 1 gramo de hidratos de carbono) y desempeña un papel importante en el desarrollo de sobrepeso. La regulación del hambre y la sensación de saciedad responde mejor a los hidratos de carbono que a la grasa. En el caso de la obesidad, así como en el caso de los trastornos de la alimentación, tales como la bulimia y el trastorno alimentario compulsivo, los mecanismos reguladores del apetito, el hambre y la sensación de saciedad no funcionan en absoluto o funcionan de forma insuficiente. Las causas de este trastorno aún no se conocen con detalle y pueden estar implicados varios factores.

20 En la técnica anterior se conocen varios procedimientos que intentan frenar el exceso de consumo de alimentos. En casos graves, con el fin de restringir el consumo de alimentos por los adictos a la comida, se puede introducir en el estómago una banda o globo gástrico. Esto limita la cantidad de alimentos que se pueden ingerir en las comidas provocando una sensación de plenitud y estímulos mecánicos de saciedad. Se cree que algunos fármacos de venta sin receta tienen un efecto similar. Estos fármacos se tragan como cápsulas y se disgregan en el estómago, hinchándose como una esponja. También hay anorexígenos comercialmente disponibles que actúan sobre el centro del hambre o el centro de la saciedad en el hipotálamo. Normalmente este efecto está provocado por la potenciación de la producción de noradrenalina, dopamina y serotonina en el cerebro. La activación del receptor de serotonina subtipo 2C (5-HT_{2C}) también se considera como un posible mecanismo de los efectos anorexígenos de los supresores del apetito estándar. La inhibición del receptor canabinoide CB1 también tiene un efecto supresor del apetito significativo. Los estudios han demostrado que el efecto de estas preparaciones en el cerebro descienden considerablemente después de algunas semanas. En la década de 1960, los supresores del apetito usados fueron, principalmente, derivados de anfetamina, que actúan sobre el sistema nervioso central. La mayoría de estas preparaciones ya no están autorizadas para su comercialización, puesto que cuando se toman durante un periodo de tiempo más largo, dan lugar a dependencia y pueden provocar efectos secundarios graves.

35 Xenical (orlistat), una composición farmacéutica autorizada para el mercado Europeo no es un anorexígeno, sino que en su lugar actúa directamente sobre la digestión de las grasas. Orlistat inhibe las lipasas gastrointestinales (enzimas que descomponen las grasas). Cuando estas enzimas se inhiben, ya no pueden degradar las grasas específicas contenidas en los alimentos de forma que aproximadamente el 30 % de las grasas consumidas con los alimentos pasa sin digerir a través del intestino. Estas grasas no se pueden usar ni convertir en tejido adiposo, lo que apoya la pérdida de peso. Los efectos secundarios más frecuentes de Xenical (observados con más de 1 de 10 pacientes) son gripe, hipoglucemia (bajos niveles de glucosa en sangre), cefalea, infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriados), dolor abdominal y múltiples problemas en relación con el movimiento intestinal.

40 Se sabe que las infecciones víricas (por ejemplo, la gripe) provocan pérdida espontánea del apetito que da como resultado, sin un esfuerzo de voluntad sino de una manera espontánea, una reducción en el consumo de alimentos. Sin embargo, la infección de los pacientes con un virus (por ejemplo, gripe) no es un tratamiento alternativo aceptable para la adicción a la comida.

III. Citocinas (moduladores inmunitarios)

50 Las células del sistema inmunitario que son responsables de bloquear las bacterias, virus, hongos y otros efectos perjudiciales dentro de un organismo se "comunican" químicamente por medio de sustancias mensajeras endógenas solubles. Las células producen un gran número de dichas "sustancias mensajeras" que se liberan en todos los sitios en los que se produce una reacción inmunitaria y que funcionan como una señal para otras células. Así, las células se activan para funcionar. Las sustancias endógenas que tienen dicha función se denominan hormonas celulares o citocinas. Una citocina se define como una pequeña proteína liberada por células que tiene un efecto específico sobre las interacciones entre células, sobre las comunicaciones entre células o sobre el comportamiento de las células. Las citocinas incluyen las interleucinas, linfocinas y moléculas de señalización celular, tales como el factor de necrosis tumoral y los interferones, que desencadenan la inflamación y responden a las infecciones.

55 Las citocinas se han clasificado como linfocinas, interleucinas y quimiocinas en función de su supuesta función, célula de secreción u objetivo de acción. Hoy en día, se sabe que las citocinas se caracterizan por redundancia y pleiotropismo considerables. Muchas citocinas comparten funciones similares. Las citocinas son sustancias que se secretan por células específicas del sistema inmunitario que portan señales localmente entre células y, por tanto,

tienen un efecto sobre otras células. Son una categoría de moléculas de señalización que se usan ampliamente en la comunicación celular. Son proteínas, péptidos o glucoproteínas.

Los interferones (IFN) son una gran familia de proteínas secretadas multifuncionales implicadas en la defensa antivírica, la regulación del crecimiento celular y la activación inmunitaria (revisado en Vilcek J. y Sen G. Interferons and other cytokines, Virology, Editores Fields, Knipe, Howley, Lippincott Raven Philadelphia, 375-399) Las actividades biomoduladoras pertinentes para este grupo de citocinas se han explotado extensamente a nivel clínico y se usan en el tratamiento para muchas enfermedades víricas, neoplasias malignas hematológicas y esclerosis múltiple. La infección vírica induce la transcripción de múltiples genes de IFN; los IFN de tipo I (por ejemplo, IFN- α o IFN- β) se producen por diversos tipos de células, mientras que el IFN de tipo II (por ejemplo, IFN- γ) se produce por linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (NK). Los IFN recién sintetizados interactúan con las células vecinas a través de los receptores de la superficie celular, dando como resultado la síntesis rápida y eficaz de más de 30 proteínas celulares nuevas a través de la activación de la familia de JAK-STAT de factores de transcripción celular. Estos acontecimientos representan el medio por el que los IFN inducen el estado antivírico que constituye la defensa principal del huésped en la inmunidad innata. Entre los muchos virus y proteínas inducibles por IFN se encuentra una familia en crecimiento de factores de transcripción, los factores reguladores de interferón (IRF). IRF-1 e IRF-2 son los miembros mejor caracterizados de esta familia, identificados inicialmente por estudios sobre la regulación transcripcional del gen del IFN- β humano.

La aplicación sistémica de interferones de tipo I es de especial interés ya que se ha demostrado que los interferones de tipo I modulan el sistema neurotransmisor de opioides, serotonina, dopamina y glutamato de un modo peligroso y, en general, se recomienda que se deben administrar con precaución debido al incremento en el riesgo de graves efectos secundarios psiquiátricos potencialmente mortales. Rara vez se han notificado síntomas psiquiátricos, desorganización conceptual, déficit neurológico, ceguera cortical, coma y, en raras ocasiones, muerte, en especial en pacientes de edad avanzada, tras administración intramuscular o intravenosa, a dosis más altas de inyecciones frecuentes de IFN-alfa y en el carcinoma primario de células renales (Merimsky, O. y Chaitchik, S. Anticancer drugs 3:5667-70 (1992)). La duración del tratamiento no se ha relacionado estrechamente con la neurotoxicidad.

Las citocinas participan en la comunicación entre los leucocitos y también entre otras células implicadas en reacciones inmunitarias (por ejemplo, macrófagos). Las interleucinas son hormonas peptídicas que pertenecen al grupo de las citocinas.

La interleucina-2 es la señal más importante para un linfocito T colaborador. Después de que se estimule, el linfocito T colaborador libera interleucina-2. Esta señal tiene, esencialmente, un efecto autocrino sobre el propio linfocito T colaborador. Una cascada de señales intracelulares provoca la activación y la división clonal de los linfocitos T. Una vez que han reconocido su antígeno, se replican. Por tanto, esta interleucina es uno de los factores de crecimiento. Aparte de actuar sobre la activación de las células autocrinas, la interleucina-2 también actúa sobre los linfocitos B y linfocitos citolíticos naturales con un efecto similar. La interleucina-2 también actúa sobre las funciones celulares (por ejemplo: actividad citolítica con respecto a células "exógenas" o células cancerosas degeneradas). Desde 1983 ha sido posible producir interleucina-2 con procedimientos de tecnología de ADN recombinante y, por tanto, está disponible en cantidades suficientes para estudios científicos y para el uso clínico. En consecuencia, la interleucina-2 es una de las citocinas mejor analizadas y es de gran importancia terapéutica. La acción terapéutica sobre la respuesta inmunitaria (la defensa del organismo) se denomina tratamiento inmunitario o modulación inmunitaria. Este tipo de tratamiento tiene como objetivo el uso de mecanismos de defensa endógenos para el tratamiento de enfermedades.

En la actualidad, citocinas tales como interleucinas e interferones se usan principalmente para el tratamiento de varias enfermedades tumorales potencialmente mortales. Por ejemplo, la interleucina-2 (IL-2) y/o el interferón-alfa (IFN- α) se usan en el tratamiento del cáncer de riñón, el melanoma y enfermedades infecciosas graves (por ejemplo, IFN- α en el tratamiento de la hepatitis e IL-2 en el tratamiento del sida). Las citocinas provocan proliferación y activación múltiple de las células inmunitarias, dando como resultado al final, entre otros, la actividad citolítica de las células inmunitarias dirigida frente a células tumorales. Los tratamientos se administran esencialmente en forma de administración sistémica (por ejemplo, intravenosa o intramuscular), que es bien conocido que provoca efectos secundarios no deseados que en general se denominan "seudogripales" e incluyen fiebre, escalofríos, diarrea, incremento de los latidos, reducción de la presión arterial, pérdida de apetito, náuseas, y vómitos. Estos efectos secundarios pueden ser graves, particularmente en pacientes que padecen enfermedades concomitantes e incluso pueden dar como resultado la muerte provocada, por ejemplo, por infarto de miocardio. Estos efectos secundarios se aceptan porque las enfermedades tratadas con moduladores inmunitarios son potencialmente mortales (cáncer de riñón, melanoma, sida, hepatitis, etc.) y las citocinas pueden tratar con éxito estas enfermedades.

Se han desarrollado varios procedimientos, de los que muchos no están autorizados para su comercialización, para administrar citocinas para tratar enfermedades graves de un modo más tolerable y para reducir los efectos adversos potencialmente mortales. Las modificaciones de los programas de dosificación, la medicación concomitante y, en particular, los cambios en las formas de administración, por ejemplo administración sistémica (subcutánea, intravenosa, intramuscular) en procedimientos de aplicación local (administración por inhalación, nasal, oral, bucal, e intravesical y otras) mantienen la eficacia inmunológica y reducen los efectos secundarios (véase, por ejemplo Thippawong, J. Advanced Drug Delivery Reviews (2006) 58:1089-1105). La administración local de citocinas se

considera que es "más fisiológica", puesto que provoca la liberación de dosis altas de moléculas de señalización en el sitio de la reacción sin provocar efectos secundarios sistémicos generales. Contrariamente a la administración sistémica por medio de inyecciones/jeringuillas o perfusión, la administración por inhalación, en especial en el caso de las metástasis de pulmón y tumores de pulmón, no provoca síntomas seudogripales y es relativamente bien tolerada con efectos secundarios limitados a insuficiencia moderada en la región pulmonar (por ejemplo, tos dependiente de la dosis, ligera reducción de la función pulmonar). Aparte de la aplicación por inhalación conocida de interleucina-2 para el tratamiento de tumores malignos en la región pulmonar, las citocinas también se administran como moduladores inmunitarios por medio de inyecciones subcutáneas de dosis bajas, que en pautas de dosis bajas también son bien toleradas. Estas pautas de dosis bajas subcutáneas están, sin embargo, muy limitadas en cuando al efecto antitumoral y, aparentemente, no pueden provocar la modulación inmunitaria deseada en la medida en que requiere. Los diferentes procedimientos de aplicación (por ejemplo por vía de inhalación y jeringuilla/inyección) y también las diferentes hormonas inmunitarias (por ejemplo interleucina-2 e interferón-alfa) en ocasiones se administran en combinación con el fin de mejorar los resultados del tratamiento. Los tratamientos exclusivamente locales, así como las formas de tratamiento administradas en combinación para potenciar la tolerancia son inmunológicamente activos, como han probado estudios concomitantes de células hematológicas (como para proliferación, marcadores de activación de superficie). Además, la administración local de citocinas no ha cumplido las expectativas. Se ha descubierto que la administración local de citocinas no puede tratar eficazmente todo el cuerpo del paciente. Por ejemplo, la metástasis de pulmón se puede tratar eficazmente por inhalación de citocinas, pero las metástasis en otras ubicaciones no se tratan eficazmente. Por tanto, la comunidad médica en la actualidad recomienda la administración sistémica de citocinas para el tratamiento de enfermedades, al menos en los que pueden tolerar los efectos secundarios sistémicos.

Además se ha sugerido que la administración oral y bucal de interferones y otras citocinas puede inducir efectos locales y sistémicos al tiempo que es bien tolerada. El interferón alfa aplicado en la cavidad bucal afecta a la mucosa bucal y es posible que estos efectos estén incluso protegidos contra anticuerpos de bloqueo que están presentes en el torrente circulatorio (Georgiades et al. *Biotherapy* (1996) 8:205-212). Sin embargo, serían necesarios estudios adicionales para determinar si esta vía de administración es eficaz para el tratamiento de la enfermedad.

Considerando los graves problemas de salud asociados con la adicción, incluyendo la adicción a la nicotina, al alcohol y/o al sexo, y la adicción a la comida y/o el abuso de alimentos y la pequeña tasa de éxito de los tratamientos actuales para estas adicciones, son altamente deseables nuevos tratamientos para estas adicciones. Por tanto, el problema técnico subyacente a la presente divulgación es la provisión de un tratamiento para el comportamiento dependiente y/o adictivo, en particular la adicción y/o la dependencia de la nicotina, la adicción a la comida, la adicción al alcohol y/o la adicción al sexo.

La presente invención se refiere a una citocina para su uso en el tratamiento de una adicción, en el que la adicción es adicción a la nicotina o adicción a la comida y en el que la citocina es interleucina-2 o interferón-alfa. La presente divulgación también se refiere al tratamiento y/o control de la abstinencia y/o los síntomas de la abstinencia de una adicción, en particular adicción a la nicotina, adicción a la comida, adicción al alcohol y/o adicción al sexo. La presente divulgación se refiere además a la inducción de la pérdida de interés o aversión a la sustancia o comportamiento adictivos, tal como nicotina, abuso de alimentos hipercalóricos y de alto contenido en grasas, y a otros comportamientos o adicciones que son peligrosos para la salud.

En consecuencia, la divulgación descrita en el presente documento proporciona una citocina para su uso en el tratamiento de una adicción.

En un modo de realización alternativo, se proporciona un procedimiento para tratar una adicción en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una citocina.

En otro modo de realización, la adicción es adicción a la nicotina, adicción al alcohol, adicción al sexo o adicción a la comida.

En otro modo de realización, la citocina está estabilizada.

En un modo de realización alternativo, la citocina es sustancialmente pura.

En otro modo de realización, la citocina es interleucina o interferón.

En otro modo de realización, el interferón es un interferón de tipo I o interferón de tipo II.

En otro modo de realización, la interleucina es interleucina-1, interleucina-2, interleucina-8, interleucina-12 o interleucina-18.

En otro modo de realización, la citocina es un interferón de tipo II, que es interferón-gamma.

En otro modo de realización, la citocina es un interferón de tipo I, que es interferón-alfa e interferón-beta.

En otro modo de realización, la adicción a la nicotina es a un producto de tabaco.

En otro modo de realización, la citocina se administra por administración local.

En otro modo de realización, la administración local de la citocina es por administración mucosa.

En otro modo de realización, la administración mucosa de la citocina es administración sobre las vías respiratorias, administración sobre el tubo gastrointestinal, administración intravesical o administración intravaginal.

5 En otro modo de realización, la administración de la citocina sobre las vías respiratorias es administración nasal.

En otro modo de realización, la administración de la citocina sobre el tubo gastrointestinal es administración oral, administración bucal o administración por vía rectal.

En otro modo de realización, la citocina se administra por inhalación.

En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis en el intervalo de 0,0001 MUI a 54 MUI al día.

10 En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis en el intervalo de 0,0001 MUI a 36 MUI por día.

En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis en el intervalo de 0,1 MUI a 18 MUI por día.

En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis en el intervalo de 1 MUI a 9 MUI por día.

En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis en el intervalo de 10 ng a 3,3 mg por día.

En otro modo de realización, la citocina es una mezcla de dos citocinas sustancialmente puras.

15 En otro modo de realización, la citocina se administra como una dosis diaria que se divide en 2 o más porciones por día.

En otro modo de realización, la citocina se administra como una dosis diaria que se divide en de 1 a 10 porciones por día.

20 En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis para incrementar significativamente el óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente.

En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis para incrementar significativamente el número de granulocitos eosinófilos en el sistema broncoalveolar.

En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis para incrementar significativamente el número de células positivas para el receptor de interleucina-2 en el sistema broncoalveolar.

25 En otro modo de realización, la citocina se administra en combinación con uno o más agentes saborizantes.

En el contexto de la presente invención, las citocinas incluyen citocinas clasificadas como citocinas de linfocitos T colaboradores, incluyendo citocinas 1 de linfocitos T colaboradores (T_H1), citocinas 2 de linfocitos T colaboradores (T_H2), citocinas 17 de linfocitos T colaboradores (T_H17) y/o linfocitos T colaboradores foliculares (T_H). Las citocinas 1 de linfocitos T colaboradores están implicadas en la respuesta inmunitaria celular e inflamatoria. Los ejemplos de citocinas T_H1 para su uso en la presente divulgación incluyen interleucina-2 (IL-2), interferón-gamma (Interferón- γ o IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y beta (TNF- β), interleucina-12 (IL-12), interleucina-18 (IL-18), y linfocitos T colaboradores foliculares (T_H) incluyendo interleucina-21 (IL-21), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10). Las 2 citocinas de linfocitos T colaboradores participan en las respuestas inmunitarias humorales, tales como la producción de anticuerpos y la respuesta alérgica. Los ejemplos de citocinas T_H2 para su uso en la presente divulgación incluyen interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-13 (IL-13), interleucina-18 (IL-18), interleucina-25 (IL-25) e interleucina-33 (IL-33). Los ejemplos de citocinas T_H17 para su uso en la presente divulgación incluyen interleucina 17 (IL-17), interleucina-23 y factores de crecimiento linfocíticos, incluyendo interleucina-7 (IL-7) e interleucina-15 (IL-15) y citocinas pro y antiinflamatorias y estimulantes de la proliferación, incluyendo interleucina-1 (IL-1), interleucina-1 α , interleucina-1 β , interleucina-3 (IL-3), interleucina-9 (IL-9), interleucina 11 (IL-11), interleucina-13 (IL-13), interleucina-14 (IL-14), interleucina-15 (IL-15), interleucina-16 (IL-16), interleucina-19 (IL-19), interleucina-20 (IL-20), interleucina-21 (IL-21), interleucina-22 (IL-22), interleucina-23 (IL-23), interleucina-24 (IL-24), interleucina-25 (IL-25), interleucina-26 (IL-26), interleucina-27 (IL-27), interleucina-28 (IL-28), interleucina-29 (IL-29), interleucina-30 (IL-30), interleucina-31 (IL-31), interleucina-32 (IL-32), interleucina-33 (IL-33), interleucina-34 (IL-34), interleucina-35 (IL-35), y los factores pro y antiinflamatorios estimulantes de colonias.

45 Además, en el contexto de la presente divulgación se incluyen las citocinas que inducen incrementos de óxido nítrico (NO). Los ejemplos de citocinas que inducen incrementos de NO incluyen interleucina-1 (IL-1), interleucina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-2 (IL-2), e interferón- γ (INF- γ). Citocinas adicionales útiles en el contexto de la presente divulgación incluyen interleucina-8 (IL-8), interferón- α (INF- α) e interleucina- β (INF- β). Citocinas preferentes de la presente divulgación incluyen interferón- γ (INF- γ), interferón- α (INF- α) y la interleucina-2

(IL-2). Citocinas todavía más preferentes de la presente divulgación incluyen interferón- γ (INF- γ) e interleucina-2 (IL-2).

En otro modo de realización, la citocina de los tratamientos divulgada en el presente documento está estabilizada. Los procedimientos de estabilización de citocinas son bien conocidos en la técnica. Cualquier procedimiento de estabilización que no disminuya significativamente la actividad biológica de la citocina y que sea compatible con el modo de administración es adecuado para los tratamientos divulgados en el presente documento. Los ejemplos de citocinas estabilizadas incluyen procedimientos descritos en el documento EP-A2 0 251 001, Ruiz L et.al., PDA J Pharm Sci Technol. (2006) enero-febrero; 60(1):72-8, o Hawe, A. (Dissertation, 2006) "Studies on stable formulations for a hydrophobic cytokine".

La mala solubilidad de las citocinas y la tendencia de estas proteínas hidrófobas a adsorberse sobre las superficies son los principales retos. La hidrofobicidad de estas proteínas se incrementa adicionalmente cuando se producen de forma recombinante en *Escherichia coli* (*E. Coli*) como células huésped, ya que la glucosilación no es posible en *E. Coli*. La seroalbúmina humana (HSA) se usa frecuentemente como excipiente y las formulaciones sin HSA para proteínas hidrófobas se describen en las patentes y en la literatura. En su función como crioprotectora, la HSA se puede reemplazar por azúcares, alcoholes de azúcar o aminoácidos. Al ajustar el pH y la fuerza iónica de la formulación, la solubilidad de las proteínas se puede optimizar y reducir la adsorción. Se pueden usar ciclodextrinas, que son oligosacáridos cíclicos compuestos de seis a ocho unidades de dextrosa, para potenciar la solubilidad de las proteínas.

La adsorción de proteínas se aborda de un modo más eficaz por la adición de tensioactivos y se puede resolver por el uso de materiales de recipiente que sean menos propensos a la adsorción, por ejemplo vidrio de tipo I. La adsorción de tres proteínas modelo (lisozima de clara de huevo de gallina, seroalbúmina bovina y ribonucleasa A de tipo IIA) sobre diferentes superficies se redujo hasta el 30 % incrementando las concentraciones de azúcar, siendo más eficaces los trisacáridos que los disacáridos y los monosacáridos (Wendorf, J. R. et al. Biotech. Bioeng. (2004) 87:565-573). La adición de un exceso de seroalbúmina humana a la proteína activa es otro enfoque frecuente para reducir la pérdida de la proteína activa debido a la adsorción. La HSA inhibe la adsorción de proteínas y estabiliza diferentes citocinas hidrófobas (por ejemplo, interleucinas tales como IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, factor estimulante de colonias de macrófagos) durante la liofilización (véase Dawson, P. J. Dev. Biol. Stand. (1992) 74:273-82 y documento EP-A2 0 251 001). La adición de HSA al 0,1 % a formulaciones de TGF- α puede evitar la adsorción en tubos de polietileno, poliestireno y vidrio medida después de 24 horas (Jørgensen et al., Scan. J. Clin. Lab. Invest. (1999) 59:191-198).

Una combinación de HSA y manitol como excipientes para la estabilización de proteínas se describe habitualmente en la literatura y las patentes, en especial para proteínas hidrófobas como interleucinas e interferones (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. N.º 4.992.271 y los documentos EP-A2 0 942 284 WO 1995/031479). El manitol es un excipiente estándar para la liofilización debido a sus excelentes cualidades de formación de torta.

Los tampones útiles para formulación incluyen, pero sin limitarse a, tampones MES, HEPES, citrato, lactato, acetato y de aminoácido conocidos en la técnica.

Los azúcares útiles para la preparación incluyen, pero no se limitan a, glucosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, rafinosa, estaquiosa, maltodextrinas, ciclodextrinas, polímeros de azúcar tales como dextranos, y sus derivados, ficoll, y almidón.

Los compuestos proteicos útiles en las formulaciones de la presente divulgación se pueden usar en forma de una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales útiles son conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales con ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, bases inorgánicas o bases orgánicas.

En otro modo de realización, las citocinas de los tratamientos divulgadas en el presente documento son sustancialmente puras. Los procedimientos de producción de una citocina en forma sustancialmente pura incluyen procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como los basados en la tecnología de ADN recombinante (Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2001)). En el contexto de la divulgación divulgada en el presente documento se puede administrar más de una citocina sustancialmente pura como una combinación, de forma simultánea, separada o secuencial de acuerdo con los tratamientos descritos en el presente documento.

En otro modo de realización, las mezclas de citocinas, en particular las que contienen cantidades significativas de interleucina-2, tales como Leukocyte Interleukin Injection o Multikine[®] (descritas en el documento WO 2006/015137) se pueden administrar de acuerdo con los tratamientos descritos en el presente documento.

Sin comprometerse con ninguna teoría, se cree que los incrementos de NO inducidos por las citocinas de la presente invención están relacionados con el desarrollo de la pérdida de interés o aversión de uso de productos de nicotina o abuso de alimentos hipercalóricos de un alto contenido en grasas. Por tanto, los tratamientos descritos en el presente documento son útiles en la alteración de la adicción psicológica y/o fisiológica del adicto a la nicotina o el adicto a la comida.

En consecuencia, la presente divulgación proporciona una citocina para su uso en el tratamiento de una adicción.

En otro modo de realización, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar una adicción en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una citocina.

En otro modo de realización, la divulgación proporciona el uso de una citocina para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una adicción.

- 5 En otro modo de realización, la adicción se selecciona del grupo que consiste en adicción a la nicotina, adicción al alcohol, adicción al sexo o adicción a la comida. En otro modo de realización alternativo, la adicción a la nicotina es a un producto de tabaco.

En un modo de realización alternativo, la citocina está estabilizada. En otro modo de realización alternativo, la citocina es sustancialmente pura.

- 10 En otro modo de realización, la citocina se selecciona del grupo que consiste en interleucina e interferón. Preferentemente, cuando la citocina es una interleucina, la interleucina se selecciona del grupo que consiste en interleucina-1, interleucina-2, interleucina-8, interleucina-12 o interleucina-18. Preferentemente, cuando la citocina es un interferón, el interferón es un interferón de tipo I o un interferón de tipo II. Un interferón de tipo II preferente es interferón-gamma. Los interferones de tipo I preferentes incluyen interferón-alfa e interferón-beta.

- 15 En otro modo de realización, la citocina se administra por administración local. En otro modo de realización preferente, la administración local se selecciona del grupo que consiste en administración mucosa, tal como administración intrapulmonar, administración en las vías respiratorias, incluyendo administración nasal, administración intragastrointestinal, incluyendo administración oral, bucal y rectal, administración intravesical y administración intravaginal. En un modo de realización más preferente, la citocina se administra por inhalación.

- 20 Típicamente, un médico determinará la dosificación real que será más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier individuo concreto se puede variar y dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de eliminación, la combinación de fármacos, la gravedad de la adicción concreta y el individuo sometido a tratamiento. Adicionalmente, la dosis se puede ajustar a medida que progresa el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación. La dosis y la vía de administración precisas, serán, en última instancia, según el criterio del médico especialista.

- 25 Una dosis propuesta, pero no limitante, de la citocina de acuerdo con la presente divulgación para su administración a un ser humano es a una dosis en el intervalo de 100 unidades internacionales (o 0,0001 MUI) a 54 millones de unidades internacionales (MUI) por día, preferentemente de 0,0001 MUI a 36 MUI por día, más preferentemente de 0,1 a 30 MUI por día, incluso más preferentemente de 0,1 a 18 MUI y lo más preferentemente de 0,5 a 9 MUI de la citocina por día. En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis en el intervalo de 1 MUI a 9 MUI por día. Esta pauta de dosificación es particularmente útil para citocinas tales como interleucina-2 e interferón-alfa. Sin embargo, la dosis se puede ajustar hasta alcanzar el efecto terapéutico para las citocinas descritas en el presente documento.

- 30 Una dosis propuesta, aunque no limitante, de factor de necrosis tumoral humano recombinante alfa (rhTNF- α) para una única inhalación al día puede ser de 60 ng en de solución salina tamponada con fosfato-albúmina humana al 1 %. Se ha notificado que dosis similares incrementan el óxido nítrico exhalado y el grado de respuesta en las vías respiratorias y las células inflamatorias en el esputo (Thomas et al. Thorax (2002) 57, 774-778). Se ha observado inmunomodulación por dosis diarias de interleucina-2 en el intervalo de 0,05 mg – 2 mg o del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) a una dosis de 60 ng. Puede que sea necesario ajustar las dosis de citocinas y se puede realizar un seguimiento usando parámetros funcionales como medidas de óxido nítrico y seguimiento de las medidas del flujo máximo.

- 35 Para el interferón gamma, se inhalan dosis de 250-1.000 μ g como aerosol una vez al día durante 3 días y se ha descrito que son eficaces (Schafer, The Journal of Clinical Investigation, Inc. (1991) Volumen 88 (Julio), 297-302).

Para las preparaciones de interleucina-2 disponibles, las dosis que se van a usar son conocidas y se han descrito para otras indicaciones médicas. Sin embargo, estas dosis descritas también se pueden ajustar, por ejemplo, cuando se usan profármacos o fragmentos de citocinas, que inducen una modulación inmunitaria comparable pero que tienen un peso diferente o una fijación al receptor diferente.

- 40 Las dosis descritas en el presente documento son descriptivas y se pueden determinar otras pautas posológicas que inducen una inmunomodulación similar para otras citocinas usando los parámetros descritos en el presente documento. Los parámetros funcionales pueden ser útiles para detectar una inmunomodulación que pueda influir sobre la drogadicción.

- 45 En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis eficaz para incrementar significativamente el óxido nítrico en el aire exhalado.

Aún en otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis eficaz para incrementar significativamente el número de granulocitos eosinófilos en el sistema broncoalveolar.

En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis eficaz para incrementar significativamente el número de células positivas para el receptor de la interleucina-2 en el sistema broncoalveolar.

- 5 En otro modo de realización, la citocina se administra a una dosis eficaz para incrementar significativamente el óxido nítrico, los granulocitos eosinófilos o las células positivas para el receptor de la interleucina-2 en la mucosa.

Debido a que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (solubilidad, biodisponibilidad, fabricación etc.), el alcance de la presente divulgación abarca adicionalmente profármacos farmacéuticamente aceptables de las citocinas como se define y describe en el presente documento.

- 10 Dichos profármacos farmacéuticamente aceptables son derivados de las respectivas citocinas que tienen grupos química o metabólicamente escindibles y se convierten, por solvolisis o en condiciones fisiológicas, en las citocinas como se definen y describen en el presente documento, que son farmacéuticamente activas in vivo. Los profármacos de las citocinas como se define y describe en el presente documento se pueden formar de una manera convencional con un grupo funcional de dichos compuestos, tal como con un grupo amino, hidroxilo o carboxilo. La forma de derivado de profármaco a menudo ofrece las ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgaard, H., Design of Prodrugs, p. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985).

En un modo de realización alternativo, la citocina es una mezcla de dos citocinas sustancialmente puras.

- 20 En otro modo de realización alternativo, la citocina es una mezcla de citocinas de las que cada una está presente de forma proporcional en una cantidad que simula la eliminación por un sistema inmunitario sano. Un ejemplo de dicha mezcla incluye, pero no se limita a, Multikine®.

En un modo de realización alternativo, la dosis diaria de la citocina se divide para su administración en 2 o más porciones por día. En otro modo de realización, la dosis diaria se divide para su administración en de 1 a 10 porciones por día. En otro modo de realización, la dosis diaria se divide para su administración en de 1 a 5 porciones por día.

- 25 El término "tratamiento" de un adicción como se usa en el presente documento es bien conocido en la técnica. El término "tratamiento" incluye la suspensión de su uso, disminución de su uso, prevención de recaídas, reducción de la gravedad de su uso, reducción del deseo y/o las ansias, reducción de los síntomas de abstinencia, reducción del deseo de uso de productos adictivos, incremento de la aversión a los productos adictivos y pérdida de interés en el producto adictivo. En el contexto de la invención descrita en el presente documento, el término "tratamiento" también puede incluir un incremento en el deseo de alimentos nutritivos sanos.

Como se usa en el presente documento, el término "adicción" incluirá abuso, dependencia, ansia, incluyendo, pero sin limitarse a, ansia después de la privación, ansia después de la abstinencia, ansia por recaída, abstinencia y trastornos relacionados.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "control" en el contexto del tratamiento de una adicción es bien conocido en la técnica. El término "control" incluye una capacidad para soportar las ansias, para contenerse con respecto a la adicción y resistir la tentación en presencia de la sustancia o comportamiento adictivos.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente pura" en el contexto de las citocinas para su uso en la invención descrita en el presente documento quiere decir que la citocina se sintetiza u obtiene sin una contaminación sustancial con otras citocinas. En el contexto de las citocinas para su uso en la invención descrita en el presente documento, la citocina de calidad médica o citocina de pureza como aceptaría la Federal Drug Administration o la Agencia Europea de Medicamentos se consideran "sustancialmente puras".

- 45 En el contexto de la invención descrita en el presente documento, la administración local de citocinas no da lugar a una absorción sistémica, toxicidad sistémica o efectos secundarios sistémicos significativos. Como se usa en el presente documento, los términos tales como "citocina no cuantificable en la sangre", la administración de citocinas "no da como resultado una absorción sistémica, efectos terapéuticos sistémicos o efectos secundarios sistémicos cuantificables" "ausencia de niveles de interleucina-2 cuantificables en sangre" y "la citocina no se absorbe sistémicamente de forma cuantificable" se debe entender que incluyen cantidades pequeñas cuantificables de citocina como resultado de una absorción menor. Por ejemplo, a dosis altas se espera que algún porcentaje, en general un 1 % o menos, de la citocina administrada, se pueda absorber por vía sistémica. Incluso con dosis más bajas de citocina administrada por vía local puede haber alguna absorción menor. Esto se podría esperar ya que las citocinas se están administrando a un sistema biológico. Sin embargo, se podría esperar que se produjeran toxicidades sistémicas o efectos secundarios sistémicos insignificantes debido a dicha absorción menor. No se espera que dicha absorción menor debida a la administración local de citocinas dé como resultado toxicidades sistémicas o efectos secundarios asociados con la administración sistémica de citocinas.

- 55 La invención proporciona una solución que influye eficazmente sobre la dependencia de la nicotina, el comportamiento incorrecto por comer en exceso o abusar de alimentos de alto contenido en grasas e hipercalóricos

por modulación inmunitaria y el uso de mecanismos reguladores endógenos provocados de este modo. La modulación inmunitaria con citocinas representa una estrategia completamente nueva para el tratamiento y la prevención clínicos rutinarios y proporciona importantes ventajas en comparación con los procedimientos disponibles hasta el momento.

5 En contraste con los tratamientos convencionales y los esfuerzos de inmunización con nicotina, la presente forma de tratamiento no está destinada a mantener la sustancia que provoca la dependencia alejada del objetivo o a reemplazar la sustancia que provoca la dependencia. La falta de deseo por la sustancia que provoca la dependencia es un fenómeno secundario de la modulación inmunitaria basada en citocinas que, sorprendentemente, se produce incluso cuando se usan procedimientos de aplicación optimizados que no dan como resultado una absorción sistémica y no provocan fiebre seudogripal, que implica efectos perjudiciales para la salud de los pacientes, sino que actúan principal o exclusivamente por vía local. Aunque los síntomas de abstinencia y el deseo intenso por la sustancia que provoca la dependencia son un problema recurrente de forma consistente de los tratamientos convencionales, la modulación inmunitaria con citocinas, y, aún más sorprendente, la modulación inmunitaria local, tiene el efecto de reducir el deseo como fenómeno secundario natural, esencialmente sin provocar síntomas de abstinencia.

Las administraciones por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular y subcutánea de citocina(s) dan como resultado una disponibilidad intravenosa sistémica, efectos terapéuticos sistémicos y están asociadas con efectos secundarios y toxicidades sistémicas. La inhalación de citocinas no da como resultado una absorción sistémica, efectos terapéuticos sistémicos ni efectos secundarios sistémicos cuantificables. Esto es diferente a una gran variedad de medicamentos inhalados, en los que la inhalación puede sustituirse por aplicación intravenosa debido a una rápida absorción a través de la membrana alveolar, que es muy fina, que consiste en epitelio alveolar y endotelio capilar solo y que cubre un tamaño global de aproximadamente 100 m².

Sin embargo, la administración tópica como inhalación de citocinas de acuerdo con procedimientos descritos previamente (véase la patente de EE. UU. N.º 5.780.012), evita de forma segura que las citocinas, y en particular la interleucina-2, se absorban en el endotelio capilar. La gran mayoría de las citocinas administradas permanece en el sitio de aplicación tópica, donde induce efectos inmunomoduladores. Esto evita la toxicidad sistémica y ofrece una oportunidad para tratar a los pacientes que no podrían o no querrían tolerar los efectos secundarios sistémicos. Se sabe, por tratar enfermedades como el cáncer de pulmón o metástasis de pulmón por inhalación tópica de interleucina-2, que se han evitado las toxicidades sistémicas y que la absorción en el sistema vascular no se detectó en absoluto o se detectó solo en cantidades mínimas en dosis muy altas. El efecto terapéutico se limita al área local de administración, por ejemplo, la inhalación de interleucina-2 controla las metástasis de pulmón solo pero fue ineficaz para controlar metástasis a más distancia, como metástasis hepáticas o cerebrales (2008 Renal Cell Cancer: Diagnosis and Therapy, Springer Editors De La Rosette, Sternberg, van Poppel, Immunotherapy Huland et al. 427-449).

35 Con los tratamientos disponibles hasta el momento, el control del deseo de nicotina, cigarrillos, alimentos en exceso, alimentos hipercalóricos y de alto contenido en grasas, alcohol o sexo requiere gran fuerza de voluntad. El tratamiento con citocinas reduce la necesidad de depender de la fuerza de voluntad. En algunos casos, las modificaciones del comportamiento se producen espontáneamente y sin esfuerzo por parte de la persona afectada.

La gripe natural y la gripe provocada por la administración sistémica de moduladores inmunitarios tales como las citocinas, incluyendo interleucina o interferón, provoca efectos secundarios seudogripales típicos graves, tales como fiebre, diarrea, escalofríos, reducción de la presión arterial, incremento de los latidos y los cambios en el equilibrio de los líquidos. Estos efectos secundarios incluso pueden ser potencialmente mortales. Se ha observado que la necesidad de nicotina o de comida se reduce significativamente, sin ningún esfuerzo para el adicto a la nicotina o la comida, mientras que experimenta estos síntomas. Aunque es posible la aplicación de citocinas para la inducción de una enfermedad febril grave con el objetivo de inducir una modificación del comportamiento, presenta varios riesgos. En primer lugar, la toxicidad significativa de dicho tratamiento, que provoca síntomas seudogripales por medio de la estimulación inmunitaria, solo rara vez, si acaso, puede estar justificada. En segundo lugar, la aplicación sistémica de dosis altas de citocinas es un problema importante para la administración diaria, que interferiría con el objetivo de la administración, por ejemplo, la modificación del comportamiento. En tercer lugar, la toxicidad sistémica y los efectos secundarios no se pueden tolerar durante muchas semanas o meses, la tolerabilidad para el tratamiento sistémico a largo plazo es altamente limitada, incluso en pacientes con cáncer, y no se puede esperar que sea mejor en pacientes con un comportamiento adictivo.

Diversas hormonas inmunitarias son adecuadas para la inducción de síntomas seudogripales, estas son, en particular, las hormonas inmunitarias interleucina-2, interleucina 12 y otras interleucinas e interferones, incluyendo interferón-alfa, interferón-beta e interferón-gamma. Algunas de estas citocinas están disponibles como composiciones farmacéuticas autorizadas para el tratamiento de enfermedades graves, incluyendo cánceres, tales como carcinoma de células renales y melanoma. A pesar de que la administración sistémica de citocinas suprime el deseo de un cigarrillo en fumadores claramente adictos, el uso de estos medicamentos tal como está aprobado (administración sistémica) apenas es justificable considerando los efectos secundarios potencialmente mortales o los efectos secundarios que confinan al paciente a la cama. Solo en casos muy graves (por ejemplo obesidad extrema, daños significativos provocados por el tabaquismo, tales como pérdida de extremidades o similares) se podrían

considerar aceptables los efectos secundarios conocidos de un tratamiento inmunitario sistémico para el propósito de la modificación del comportamiento. Por ejemplo, a los heroínómanos hospitalizados sometidos a periodos de tiempo prolongados de privación de heroína, que se ha notificado que provocan una pérdida de deseo por la heroína, se les administró después sistémicamente extractos de bazo porcino que contiene mezclas de citocinas, que indujeron los síntomas seudogripales esperados (RU-C1 290 947 2). Sin embargo, para el adicto medio, los efectos secundarios graves son abrumadores e impiden la aplicación de esta administración sistémica.

Sorprendentemente se ha descubierto que durante la administración por inhalación de citocinas, en particular de interleucina-2, a pesar de la ausencia de síntomas seudogripales asociados con la respuesta inmunitaria, se induce de forma espontánea una aversión a fumar cigarrillos y que los adictos a la nicotina reducen significativamente o dejan el hábito tabáquico sin que sea necesaria fuerza de voluntad como tal. Esta pérdida de deseo se correlaciona con la duración del tratamiento y la dosis administrada. Esta pérdida de deseo se desarrolla en ausencia de niveles de interleucina-2 sistémicos cuantificables en sangre. También se ha descubierto sorprendentemente que un efecto sobre la ingesta de alimentos, en particular, con respecto al deseo de alimentos hipercalóricos y de alto contenido en grasas se reduce de forma similar .

El uso de una sustancia, en particular el uso local de una sustancia, que se produce de forma natural por el organismo (hormona inmunitaria, citocina) para la inducción de una reacción inmunológica, que suprime la necesidad de la sustancia o el comportamiento adictivos, representa un enfoque terapéutico completamente nuevo para el control de las adicciones, incluyendo la adicción a la nicotina, la adicción a comer en exceso, la adicción al alcohol y/o la adicción al sexo.

El enfoque local por administración por inhalación es particularmente ventajoso, ya que tiene pocos efectos secundarios y es mucho mejor tolerado que un tratamiento sistémico por inyecciones (véase, por ejemplo Thipphawong, J. *Advanced Drug Delivery Reviews* (2006) 58:1089-1105). Es particularmente ventajoso para los fumadores debido a que satisface la necesidad psicológica de inhalar algo (denominado potencial de adicción aditivo). Esta forma de administración es una respuesta parcial a los patrones de comportamiento practicados durante muchos años hasta que se supera la primera fase difícil de la adicción.

En comparación con el tratamiento sustitutivo con nicotina, la administración de una citocina es particularmente ventajosa, puesto que la simple sustitución de nicotina puede seguir soportando la adicción y, por tanto, puede impedir la abstinencia completa a largo plazo. En contraste con todos los medicamentos que contienen nicotina o sin nicotina que apoyan el tratamiento de la adicción, la estimulación inmunológica por hormonas inmunitarias usa un mecanismo aparentemente natural para suprimir de forma eficaz la necesidad de nicotina.

Como se observa sorprendentemente con la administración local de citocinas, en particular con la administración por inhalación de interleucina-2, no son necesarios los síntomas de gripe con fiebre y reacciones secundarias para obtener un efecto de modificación del comportamiento que dé como resultado la aversión a la nicotina, la comida, el alcohol y/o el sexo. Además, otras formas bien toleradas de modulación inmunitaria con citocinas, tales como estimulación inmunitaria local en el sistema respiratorio o el tubo gastrointestinal, sorprendentemente tienen el mismo efecto. Similar a una enfermedad febril, pero sin los síntomas seudogripales asociados, la estimulación inmunitaria local induce una aversión a la nicotina y a los alimentos de alto contenido en grasas e hipercalóricos y la dieta se cambia espontáneamente a alimentos ligeros de bajo contenido en grasas e hipercalóricos, y se reduce significativamente la absorción de calorías. Después de unos días, la inhalación de interleucina-2 da como resultado una reducción significativa del deseo por la nicotina y el tabaquismo, incluso la abstinencia completa, y una restricción espontánea de la conducta alimentaria, en particular, evitación de alimentos de alto contenido en grasas, sin que sea necesaria la fuerza de voluntad.

Se sabe que la inhalación y otras administraciones locales de interleucina e interferón representan una forma de administración de hormonas inmunitarias que, incluso cuando se administran en dosis altas, en general no dan lugar a toxicidades sistémicas debido a que la citocina no se absorbe sistémicamente de forma cuantificable, mientras que las mismas dosis administradas por inyección sistémica inducen efectos secundarios significativos. Por ejemplo, con la inhalación, estos efectos secundarios están esencialmente restringidos al sitio de aplicación local, el pulmón. Esta administración no implica el confinamiento a la cama, una sensación clara de enfermedad o claros síntomas de gripe. Durante el tratamiento inmunológico con administración local de citocinas, es posible trabajar y cumplir la función social (por ejemplo, cuidado de niños, obligaciones cotidianas). Algunos pacientes no experimentan restricción alguna, mientras que otros pacientes experimentan solo tos y una reducción de la función pulmonar, en su mayoría de naturaleza moderada. Sorprendentemente, cuando las citocinas se aplican por vía local, la necesidad de nicotina del fumador se reduce significativamente o incluso ya no existe . El tratamiento, por tanto, es aplicable a un gran grupo de pacientes que no deberían sufrir efectos secundarios graves.

Los tratamientos incluidos en el presente documento demuestran que se puede inducir artificialmente el efecto natural de una enfermedad febril, que provoca una aversión a la nicotina, alimentos en exceso y otras sustancias adictivas de alto contenido en grasas e hipercalóricas, por medicación por medio de composiciones farmacéuticas de estimulación inmunitaria (modulación inmunitaria por medio de hormonas inmunitarias endógenas) sin la necesidad de provocar efectos secundarios graves e incluso sin la necesidad de inducir niveles sistémicos potencialmente tóxicos en sangre de citocinas. Los tratamientos incluidos en el presente documento muestran que este nuevo

enfoque tiene éxito debido al uso de programas de administración bien tolerados y que este procedimiento de regulación corporal es muy adecuado para modificar de forma eficaz el comportamiento, incluyendo la dependencia de nicotina, comer en exceso, el abuso de alimentos de alto contenido en grasas e hipercalóricos, la adicción al alcohol y/o la adicción al sexo de una manera justificable al tiempo que se mantenía una rutina diaria.

5 La dosificación y los intervalos de dosificación para las hormonas inmunitarias se pueden ajustar para mantener una calidad de vida razonable al tiempo que se garantiza la seguridad del paciente. La dosificación y los intervalos de dosificación se pueden ajustar hasta alcanzar la modulación inmunitaria local deseada. La modulación inmunitaria local se puede medir por pruebas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción inflamatoria, que provoca la modificación del comportamiento con respecto al tabaquismo, comer en exceso y otros comportamientos dependientes y/o comportamientos de consumo incorrectos, se puede evaluar en función de parámetros típicos tales como incrementos de óxido nítrico (NO), proliferación y activación de linfocitos y otras células inmunitarias y proliferación así como activación de eosinófilos. El uso de un espirómetro personal ayuda a evaluar con frecuencia la función pulmonar durante el tratamiento con citocinas y garantiza un equilibrio adecuado entre el control de las ansias y la insuficiencia de la función pulmonar.

15 Una dosis propuesta, pero no limitante, de las citocinas de acuerdo con la presente divulgación para su administración a un ser humano es a una dosis en el intervalo de 100 unidades internacionales (o 0,0001 MUI) a 54 millones de unidades internacionales (MUI) por día, más preferentemente de 0,0001 MUI a 36 MUI por día, más preferentemente de 0,1 a 30 MUI por día, incluso más preferentemente de 0,1 a 18 MUI y lo más preferentemente de 0,5 a 9 MUI de la citocina por día. La dosificación también se puede medir en una unidad correspondiente, tal como mg. Es bien conocido que, por ejemplo, 18 MUI de interleucina-2 corresponden a 1,1 mg de interleucina.

20 En un modo de realización alternativo, una dosis propuesta, pero no limitante, de las citocinas de acuerdo con la presente divulgación para su administración a un ser humano puede ser de entre 10 ng (nanogramos) a 3,3 mg (miligramos) por día.

25 La dosis diaria se puede dividir en varias porciones para su administración a lo largo del día. En un modo de realización de la divulgación, la dosis diaria se divide preferentemente para su administración en 2 o más porciones. En un modo de realización preferente, la dosis diaria se divide para su administración en de 1 a 10 porciones por día y aún más preferentemente de 1 a 5 porciones por día. Se apreciará que puede ser necesario realizar variaciones rutinarias de la dosificación dependiendo de la edad, el peso y la salud del paciente, así como de la gravedad de la adicción que se está tratando. La dosis y la vía de administración precisas, serán, en última instancia, según el criterio del médico especialista.

30 Además, los tipos de nebulizador pueden influir en la cantidad de la dosis requerida. Los nebulizadores técnicamente avanzados pueden reducir la pérdida de medicamento durante el procedimiento de nebulización, durante el procedimiento de inhalación o por otros medios y, por lo tanto, pueden requerir dosis más bajas para lograr efectos similares en pacientes en comparación con modelos de nebulizadores más antiguos.

35 En otro modo de realización de la divulgación divulgada en el presente documento, la administración por inhalación típicamente consiste en varias inhalaciones al día, por ejemplo, de 1 a 10 y, más preferentemente, de 1 a 5, para una dosis diaria total de 0,5 a 36 MUI de citocinas. Esta pauta de dosificación es particularmente útil para citocinas tales como interleucina-2, interferón-alfa e interferón gamma. La dosis y la duración del tratamiento requeridos para el éxito de una modulación inmunitaria se pueden ajustar dependiendo del grado individual de adicción y/o de los efectos previos sobre el sistema inmunitario. El deseo del paciente individual por la nicotina y la comida también se puede tener en cuenta para decidir la dosis y la duración del tratamiento. A lo largo del tratamiento, la dosis se puede adaptar de acuerdo con la necesidad del paciente. Por ejemplo, después de los primeros días o semanas de tratamiento, la dosis diaria inicial se puede incrementar o disminuir, dependiendo de la necesidad del paciente. La dosificación se puede modificar por el número de respiraciones, de modo que la dosis se puede determinar por el paciente de acuerdo con la necesidad.

45 Las dosis para la aplicación por inhalación de interleucina-2 se han descrito en las patentes y en la literatura con respecto a enfermedades tumorales y enfermedades infecciosas. Estas dosis representan valores orientadores sobre los que se puede basar el tratamiento inicial. La dosis se puede adaptar de acuerdo con el estado inmunitario del paciente, la dependencia de la nicotina o de alimentos y otros factores individuales, tales como las medidas del espirómetro, el óxido nítrico, la función pulmonar y la inmunomodulación pulmonar local. La inhalación de interleucina-2 induce una inmunomodulación dependiente de la dosis en los pulmones, que incluye un incremento de los marcadores de activación celular total, producción de IL-5 y óxido nítrico. Los efectos secundarios principales incluyen tos y fatiga.

55 Con el uso de los procedimientos descritos en el presente documento, se pueden identificar otras citocinas que presenten las propiedades deseadas. El experto en la técnica será capaz de determinar si la citocina induce la modificación del comportamiento deseada, por ejemplo indiferencia hacia la comida, aversión a la nicotina. Además, el experto en la técnica que está familiarizado con programas terapéuticos para la interleucina-2 y, en particular, con programas de inhalaciones, puede adaptar las dosis y los programas terapéuticos descritos en el presente

documento para lograr la modificación del comportamiento deseada y evitar los efectos secundarios tóxicos intolerables usando pautas de aplicación optimizadas sin citocinas cuantificables en la sangre.

Normalmente, se pueden detectar citocinas específicas en la saliva de sujetos sanos también en concentraciones bajas (interleucina-1, interleucina-8). Por el contrario, en los pulmones de los fumadores, la aparición natural de interleucina-8 ya está incrementada significativamente (Mio, T et al. Am. J. Resp. Crit. Care Med. (1990) 155:1770). Las citocinas, que están presentes en los adictos a concentraciones incrementadas, pueden ser menos adecuadas para inducir una aversión a la sustancia o al comportamiento adictivos. El examen a este efecto se puede llevar a cabo por el experto en la técnica usando técnicas estándar. Hasta el momento, los mecanismos exactos que subyacen a la aversión a la nicotina o a alimentos de alto contenido en grasas u otras sustancias o comportamientos inductores de dependencia, que está provocada por la modulación inmunitaria y que se observa en la práctica de los tratamientos de la divulgación, no están claros. Para el experto en la técnica que está familiarizado con los resultados obtenidos con la administración local de citocinas, en particular interferón e interleucina-2, será técnicamente factible probar rápidamente si la citocina proporciona la aversión o pérdida de interés como se describe en el presente documento. Las pruebas preclínicas en animales y las pruebas clínicas en un número limitado de seres humanos pueden proporcionar una rápida demostración preliminar para cada citocina. Por ejemplo, usando la citocina por inhalación y midiendo las ansias, la modulación inmunitaria y la función pulmonar. En particular, una correlación con el tiempo y la dosis y la pérdida de las ansias es un sistema rápido y fiable para medir el efecto deseado.

El uso de sustancias de modulación inmunitaria permite un nuevo enfoque para el tratamiento de la adicción y/o de la abstinencia basado en una respuesta natural que induce de forma espontánea modificaciones en el comportamiento y las apoya significativamente sin que sea necesaria una disciplina estricta. Una ventaja es la pérdida de interés y la aversión a la nicotina y alimentos en exceso que se induce "espontáneamente" por la nueva estrategia de modulación inmunitaria. Los tratamientos conocidos (por ejemplo, sustitutivo con nicotina, de fijación al receptor nicotínico, antidepresivos etc.) no logran este objetivo o no son satisfactorios.

Es posible combinar los efectos de estrategias convencionales y los tratamientos divulgados en el presente documento. La divulgación en el presente documento describe una estrategia de tratamiento bien tolerado basado en mecanismos naturales, que se pueden usar solos u, opcionalmente, en combinación con tratamientos convencionales para la adicción. La modulación inmunológica es un nuevo procedimiento basado en la regulación natural para el control del apetito, el control del comportamiento adictivo y/o el control del uso de la sustancia adictiva, y puede garantizar el éxito a largo plazo de la modificación del comportamiento aplicado solo aplicada sola o en combinación con otras medidas.

Otra ventaja es que la inhalación de interleucina-2 provoca muy pocos efectos secundarios y se puede aplicar, por ejemplo, en pacientes que padecen disfunción de órganos (por ejemplo, disfunción renal, diálisis obligatoria). En estas circunstancias, no se pueden aplicar muchos medicamentos (por ejemplo, vareniclina).

Otra ventaja de la invención es el hecho de que la administración de citocinas como tal no provoca adicción. Al contrario que los tratamientos sustitutivos, este tratamiento no dará lugar a una forma diferente de adicción. Por ejemplo, los chicles que contienen nicotina tienen potencial de adicción (Etter, J.F., BMC Public Health (2007) 7(147):159).

Otra ventaja de la invención es que no es necesario que el tratamiento termine con una fase de "reducción progresiva", es decir, con una reducción gradual del medicamento usado en el tratamiento. Por el contrario, después de la finalización del tratamiento, la modulación inmunitaria será cuantificable durante varios días o semanas y, por tanto, su efecto podrá superar a la duración del tratamiento. Si es necesario, el adicto puede decidir cuándo, o si, es necesario la reestimulación de la aversión al comportamiento incorrecto reanudando temporalmente la fase final del tratamiento. El fin del tratamiento por inhalación no da como resultado sensaciones inmediatas de abstinencia ni irritabilidad. El deseo de fumar se reducirá durante algún tiempo después del final del tratamiento, lo que facilita el mantenimiento del comportamiento deseado.

Además, la administración de la citocina por inhalación tiene la ventaja psicológica de que los fumadores pueden satisfacer con su deseo del ritual de inhalación sin responder a su adicción, pero la inhalación incluso contrarresta la adicción. Esto se aplica también a la reestimulación de la modulación inmunitaria después de la finalización del tratamiento. Para la satisfacción de esta necesidad psicológica, los procedimientos tales como el cigarrillo electrónico, generadores de aerosol similares al puro o al cigarrillo son particularmente adecuados para una aplicación concebida para las propiedades de las citocinas (por ejemplo, control de la temperatura).

Las composiciones farmacéuticas de las citocinas de la divulgación preferentemente se administran por vía oral (por ejemplo, como un comprimido, cápsula, pastillas, chicles, pastillas para chupar o como una solución, tal como soluciones para hacer gárgaras o preparaciones de zumo), se administran por vía tópica (por ejemplo, intradérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual, incluyendo pulverizadores nasales y suspensiones nasales), por administración pulmonar (por ejemplo, por tratamiento de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo a través de la boca o la nariz), o por administración gastrointestinal. Más preferentemente, las formulaciones farmacéuticas de las citocinas de la invención se administran en una membrana mucosa. Más preferentemente, las

formulaciones farmacéuticas de las citocinas de la invención se administran por medio de las vías respiratorias o el tubo gastrointestinal. Lo más preferentemente, las formulaciones farmacéuticas de la invención se administran por inhalación.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular por técnicas conocidas por el experto en la técnica, tales como las técnicas publicadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición. El/Los excipiente(s) farmacéutico(s) se puede(n) seleccionar con respecto a la vía de administración prevista y a la práctica farmacéutica estándar. Se pueden formular como soluciones o en una forma no diluida para inhalación usando técnicas estándar bien conocidas.

10 Para la administración de las citocinas por inhalación, las composiciones farmacéuticas se pueden formular con cloruro de sodio, solución de glucosa, soluciones alcohólicas, tampones u otros solubilizantes, que son apropiados para su administración a un paciente por medio de inhalación, y no tienen un efecto desfavorable sobre la eficacia biológica de las hormonas inmunitarias y son adecuadas para la generación de aerosoles usando citocinas. Los ejemplos para las formulaciones adecuadas se proporcionan en la patente de EE. UU. N.º 5.780.012, se pueden encontrar en los ejemplos de citocinas estabilizadas como se describe en el documento EP-A2 0 251 001 y en procedimientos como se describe en Ruiz L et.al., PDA J Pharm Sci Technol. (2006) enero-febrero; 60(1):72-8 y en
15 Hawe, A. "Studies on stable formulations for a hydrophobic cytokine" (Dissertation, 2006).

Otras aplicaciones de citocinas de acuerdo con los tratamientos divulgados en el presente documento, que inducen una modulación inmunitaria de la mucosa de las vías respiratorias o el tubo gastrointestinal provocando una proliferación comparable de linfocitos, eosinófilos y/o provocando, en particular, un incremento de óxido nítrico (NO),
20 pueden comprender la administración oral o la ingesta de citocinas (en forma de comprimidos, pastillas, chicles, pastillas para chupar, soluciones para hacer gárgaras, preparaciones de zumo, etc.), ingesta nasal de interleucina-2 (pulverizador nasal, suspensión nasal, etc.), y también formas de liberación lenta local o formas de aplicación específicas tales como sistemas de inyección con nano o microagujas, que se introducen en la mucosa de las regiones oral, bucal, nasal o faríngea.

25 Las modificaciones de los programas de dosificación, medicación concomitante y, en particular, los cambios en las formas de administración, por ejemplo administración sistémica (subcutánea, intravenosa, intramuscular) en procedimientos de aplicación local (administración por inhalación, nasal, oral, bucal e intravesical y otras) mantienen la eficacia inmunológica y reducen los efectos secundarios. La administración local de citocinas se considera que es "más fisiológica", puesto que provocan la liberación de dosis altas de hormonas inmunitarias en el sitio de la reacción sin provocar efectos secundarios sistémicos generales ni niveles de citocinas sistémicos en sangre.
30

La administración de citocinas por inhalación, por vía oral o mucosa, es adaptable a la inclusión de agentes saborizantes. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales y artificiales elegidos de aceites aromáticos sintéticos y agentes aromáticos saborizantes y/o aceites, oleoresinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos y así sucesivamente, y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos pueden incluir sabor a tabaco, mentol,
35 aceite de hierbabuena, aceite de canela, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia y aceite de almendras amargas, sabores de frutos artificiales, naturales o sintéticos, tales como aceite de vainilla, chocolate, café, cacao y cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, y así sucesivamente. Los agentes saborizantes también incluyen correctores del sabor,
40 tales como menta y aditivos de cigarrillos, tal como mentol, otros aceites etéreos, cacao, amoníaco, urea, saborizantes de frutos, regaliz, jarabe de arce, melazas, miel, especias, licor, té, café y azúcares naturales y artificiales (véase Increased Health Risk By Tobacco Product Additives – consequences for product regulation, Deutsches Krebsforschungszentrum (German Cancer Research Center) Heidelberg, 2005). Los aditivos usados en los cigarrillos pueden ayudar al paciente a comenzar los tratamientos descritos en el presente documento. Al tener un valor de pH esencialmente alcalino, los aditivos y los agentes saborizantes provocan una sensación agradable tras la inhalación profunda. Se ha notificado que la inclusión de estos tipos de aditivos evita la tos y la irritación provocadas por la inhalación y también proporcionan inhalación con un sabor agradable.
45

Para la administración por inhalación, cualquier dispositivo de inhalación que no sea perjudicial para la actividad biológica de las sustancias moduladoras inmunitarias durante la nebulización puede ser adecuado. Los nebulizadores o dispositivos de inhalación estándar comercialmente disponibles (por ejemplo, nebulizadores de ultrasonidos, nebulizadores a presión, pulverizaciones, generadores de aerosoles de polvo seco) también son adecuados, con la condición de que se conserve la bioactividad de las hormonas inmunitarias. Estos dispositivos son conocidos en la literatura. Preferentemente, el dispositivo de inhalación no restringe la movilidad de los pacientes. En un modo de realización preferente, el dispositivo de inhalación es un dispositivo pequeño que tiene una forma parecida a la de los cigarrillos, puros o pipas (también conocido como cigarrillo electrónico) que es particularmente adecuado para garantizar la movilidad del paciente. También es ventajoso proporcionar estos dispositivos de nebulización con un control de la temperatura y un mecanismo autorregulador que controla la temperatura durante la generación de los aerosoles dentro de un intervalo específico de modo que se conserva la actividad biológica de la hormona inmunitaria. Mientras los dispositivos nebulizadores pequeños, por ejemplo los usados en el tratamiento de la fibrosis quística, ya comprenden control de la temperatura y mecanismos autorreguladores. Los cigarrillos electrónicos, puros electrónicos o pipas electrónicas para la aplicación de citocinas de acuerdo con la divulgación
60

provistos de un control de la temperatura y un mecanismo autorregulador son nuevos. Están diseñados de tal modo que la generación de aerosoles, nebulización, etc. se llevan a cabo a temperaturas o en condiciones que garanticen la estabilidad de las citocinas tales como IL-2, INF-alfa e INF-gamma. Por tanto, es posible el uso de dispositivos similares al utensilio para fumar para el propósito de generación de aerosol con citocinas. En un modo de realización, se ha demostrado que un nebulizador con una capacidad de 18 l/min nebuliza una dosis de 1 ml durante 29 respiraciones y genera aerosol exclusivamente durante intervalos de 6 segundos durante la fase de inhalación es funcional. Otro elemento útil de un nebulizador de este tipo es la integración de un receptáculo de recogida o filtro para capturar la citocina en el aire de espiración del paciente. Aunque, con una inhalación correcta, la cantidad de citocinas contenidas en el aire de espiración es baja, esta medida de precaución es razonable para la seguridad y protección del entorno circundante.

La duración óptima del tratamiento estándar cubre el tiempo hasta que el paciente puede olvidar espontáneamente la nicotina. El tratamiento inicial puede tener una duración de 2 a 4 semanas, después de las que se detendrá el tratamiento estándar, inhalándose la citocina solo si es necesario, por ejemplo, cuando se sienta la necesidad de nicotina. La dosis puede reducirse de forma gradual desde, por ejemplo, 5 inhalaciones por día hasta 4, 3, 2, etc. por día, hasta que el paciente inhale la citocina solo en el caso de necesidad, por ejemplo en situaciones que típicamente desencadenan la necesidad, tales como fiestas. El paciente puede que no necesite inhalaciones de citocinas todos los días entre estas situaciones excepcionales. En el transcurso del tratamiento, el paciente determina el tiempo necesario para la abstinencia completa por la supresión eficaz de la necesidad de nicotina por inhalación de la citocina según sea necesario. Los grandes fumadores pueden necesitar más tiempo y mayores dosis iniciales, los fumadores más moderados pueden tener éxito en un periodo de tiempo más corto y, en conjunto, pueden necesitar dosis menores y periodos de tratamiento más cortos. Si es necesario, incluso después de la finalización gradual del tratamiento, se puede reanudar una aplicación de múltiples inhalaciones al día durante un periodo que el paciente considere necesario para controlar el deseo por la nicotina. En principio, los cigarrillos que el paciente fumaría se reemplazan por la inhalación de la citocina, reduciéndose de forma continua las inhalaciones de citocina y/o las dosis.

En casos excepcionales, por ejemplo con los grandes fumadores, la abstinencia se puede apoyar por un tratamiento inyectable sistémico usando dosis bajas de la citocina (en el intervalo, por ejemplo de 1-4,5 MUI/día) debido a posibles efectos secundarios y se puede administrar posterior o simultáneamente al tratamiento por inhalación o incluso se puede administrar independientemente si la aplicación de inhalaciones no es deseable por motivos específicos (por ejemplo, si la medicación concomitante o las enfermedades concomitantes no permiten la aplicación en el pulmón). Inicialmente, el tratamiento por inyección también se aplicará como un tratamiento estándar a intervalos regulares determinados que se pueden continuar dependiendo de la necesidad de los pacientes.

La inhalación de la citocina con el estómago vacío puede causar náuseas leves. Aparte de la modulación inmunitaria en el pulmón, que *per se* tiene un efecto de reducción del apetito, la inhalación provoca reacciones en la mucosa de la boca y el estómago (en particular, con el estómago vacío) y, por tanto, el efecto de reducción del apetito se potencia. La inhalación produce, al menos temporalmente, la estimulación simultánea de la mucosa del espacio nasofaríngeo y la cavidad oral y gástrica. El efecto se correlaciona parcialmente con el grado de llenado del estómago y puede, entre otros, estar influido por el mismo. Las instrucciones de tratamiento para la administración óptima prevista para el paciente deberán tener en cuenta el grado de llenado del estómago si el efecto deseado es, principalmente, un efecto de reducción del apetito.

La administración de citocinas, en particular de interleucina-2, interferón-alfa e interferón gamma, da lugar a una reducción natural del apetito. Esta es otra ventaja para los fumadores, puesto que se puede controlar la ganancia de peso asociada con la deshabituación tabáquica.

El tratamiento de inhalación de citocina, en particular interleucina-2, interferón-alfa e interferón gamma, para la modulación inmunitaria puede iniciarse de acuerdo con un programa controlado. Sin embargo, en caso necesario, se pueden administrar inhalaciones adicionales. Puesto que el tratamiento es bien tolerado, se puede incrementar la intensidad y adaptar de acuerdo con las necesidades individuales con el fin de lograr la modificación del comportamiento. Esto es otra ventaja, puesto que es posible responder a problemas individuales que surgen a partir del ritmo diurno o un patrón de adicción y/o dependencia que no es idéntico al diurno, tal como, por ejemplo, la dependencia particularmente aguda de cigarrillos por la mañana, el abuso de alimentos por la tarde o durante la noche, y los deseos relacionados con el comportamiento adictivo.

Los procedimientos modernos para la deshabituación tabáquica comprenden mucho más que el tratamiento sustitutivo con nicotina. Se apoyan por el control del peso, la dieta y la asistencia psicológica. De forma similar, los procedimientos para el tratamiento de la adicción a la comida, la adicción al alcohol y/o la adicción al sexo se pueden apoyar adicionalmente por otros tratamientos. La presente divulgación se puede integrar de forma ventajosa en procedimientos modernos, puesto que se satisfacen los requisitos esenciales, tales como la inducción de indiferencia hacia la sustancia o el comportamiento deseados, la alta tolerancia y compatibilidad con la rutina diaria, en particular con la administración local en la mucosa o la administración por inhalación, así como de otras formas de administración local.

Ejemplos

La invención se describirá ahora por referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Administración subcutánea de interleucina-2

5 El paciente era un varón que se estaba tratando con tratamiento antitumoral y era fumador moderado y con sobrepeso moderado con un índice de masa corporal ligeramente incrementado de 26,5. Se administró al paciente una inyección subcutánea de interleucina-2 (aldesleucina) (intervalo de dosis 1,8 – 9,0 MUI) una vez por día. En la primera semana, el paciente recibió inyecciones subcutáneas diarias de 9,0 MUI, sin embargo, después de una semana esta dosis se tuvo que reducir adicionalmente hasta 1,8 MUI al día debido a la falta de tolerabilidad. Esta
10 dosis está muy por debajo de la pauta de tratamiento por vía subcutánea aprobada y solo el 10-20 % de la dosis aprobada, que fue intolerable para el paciente debido a su salud general. Durante este tratamiento de dosis comparativamente muy bajas, durante los 10 primeros días solo hubo unos pocos síntomas/reacciones concomitantes típicos de la gripe, que se controlaron con medicación concomitante. El paciente notificó que se sentía ligeramente cansado. El paciente dejó de fumar en gran medida durante el tratamiento de forma espontánea. Cuando se le preguntó sobre su hábito tabáquico, declaró que, desde unos pocos días después del inicio del
15 tratamiento, rara vez había sentido un deseo de cigarrillos y que su apetito se había reducido. La aversión al tabaquismo se mantuvo durante el tratamiento de 8 semanas, incluso después de reducir la dosis y cuando se administró la dosis muy baja de 1,8 MUI por vía subcutánea por día. El paciente notificó que no había fumado en absoluto, con la excepción de tres días (los fines de semana acompañado) y que, en estos tres días, solo fumó esporádicamente, un máximo de cinco cigarrillos por día, lo que era significativamente menos cigarrillos de los que solía fumar y que realmente no había sentido una necesidad fuerte de fumar. Además, debido a la falta de apetito, el paciente perdió peso, 1,4 kg, durante el tratamiento. De acuerdo con el paciente, la aversión al tabaquismo y la reticencia a comer se mantuvieron durante aproximadamente 2 semanas después de finalizado el tratamiento. Posteriormente, su apetito se normalizó y una vez más se sintió tentado a fumar.

25 Ejemplo 2: Administración subcutánea de interferón alfa

El paciente era un varón que se estaba tratando para un tumor urológico progresivo, inoperable. El paciente fumaba hasta 2 paquetes de cigarrillos por día y tenía un peso normal. En este momento no estaba fumando, pero sentía un deseo permanente de cigarrillos. Se administró al paciente una inyección subcutánea de inicialmente 3 x 6 MUI de interferón alfa (Roferon®) por semana durante 3 semanas y, después, se le administró una dosis reducida de hasta 3
30 x 3 MUI de interferón alfa (Roferon) por semana durante un tiempo de tratamiento total de 3 meses. Durante este tratamiento, que se consideró una dosis comparativamente baja, el paciente informa de síntomas concomitantes tolerables, tales como cefalea, fiebre moderada y artralgias, que se controló fácilmente con medicamentos. Cuando se le preguntó sobre su comportamiento tabáquico indicó que no quería fumar y que, al contrario que antes del tratamiento, ya no sentía la necesidad de fumar. Además, encontraba desagradable el humo del tabaco y su apetito se había reducido significativamente. Tampoco fue difícil para él dejar de fumar. La indiferencia a los cigarrillos se mantuvo durante las 4 semanas de tratamiento. Una semana después de finalizadas las 4 semanas de tratamiento, el paciente indicó que sentía el deseo de fumar de nuevo.

Ejemplo 3: Administración por inhalación de interleucina-2 a una mujer sana

La paciente inhaló un total de 9 MUI de interleucina-2 (aldesleucina) por día, en cinco dosis, de las que cada una consistía en 1,8 MUI de interleucina-2 (aldesleucina) en 1,5 ml de solución de glucosa, usando un sistema de aerosol. La generación de aerosol se seleccionó de modo que no se impidiera el efecto biológico del modulador inmunológico. La formulación se seleccionó de modo que se mantuviera la actividad biológica de la interleucina-2. El nebulizador produjo un aerosol tal que no impedía la actividad biológica ni evitaba la interferencia de, por ejemplo, temperaturas altas o factores similares.

45 **Control del tratamiento:** La medida del volumen espiratorio para el control de la función pulmonar por la paciente es un medio adecuado de control para el tratamiento por inhalación con interleucina-2. Para realizar un seguimiento del tratamiento, es ventajoso que la propia paciente mida inicialmente los cambios provocados por la inhalación de interleucina-2 por medio de un espirómetro. Se realiza un seguimiento del flujo máximo por un dispositivo de medida simple, que permite el control de la función pulmonar por el propio paciente. El control del tratamiento usando el
50 espirómetro garantizó que se consiguiera el objetivo terapéutico con una reacción inflamatoria aceptable controlada de la mucosa. Típicamente, el control del tratamiento se puede entregar a la paciente para garantizar el cumplimiento del tratamiento de la abstinencia.

En el presente ejemplo, la medida del flujo máximo se llevó a cabo antes del inicio del tratamiento, durante el
55 tratamiento y posteriormente dos veces al día. Después de 7 días, se midió el valor del volumen espiratorio más bajo (reducido en un 20 %) por la noche. A pesar de que el tratamiento se detuvo al séptimo día por la noche, los valores iniciales solo se midieron después de otros 7 días e indicaron una influencia sostenida sobre la afección respiratoria. La medida del flujo máximo tiene en cuenta los valores iniciales de pacientes; estos dependen de varios parámetros y se usan para incrementar el tratamiento (el éxito y seguridad del tratamiento) cuando se inicia el tratamiento de la

abstinencia. Tan pronto como la paciente se familiarizó con el tratamiento, fue posible dejar de medir o reducir los tiempos de medición significativamente.

TABLA 1: flujo espiratorio máximo (FEM) antes, durante (marcado en gris) y después de 7 días de tratamiento por inhalación de IL-2 (por la mañana y por la noche)

Fecha	6.7.	7.7.	8.7.	9.7.	10.7.	11.7.	12.7.	13.7.	14.7.	15.7.	16.7.	17.7.	18.7.	19.7.	20.7.	21.7.
FEM (l/min) 8.00 a.m.	500	470	520	490	450	520	420	450	470	450	470	460	470	510	500	500
FEM (l/min) 11.00 a.m.	440	470	480	470	460	450	400	430	450	460	460	470	480	500	500	500

a) Efecto sobre el deseo de nicotina

5 La paciente fumaba de forma ocasional. Al cuarto día del tratamiento, notificó una aversión fuerte a la nicotina y a los cigarrillos que duró los siguientes 10 días e hizo que evitara estancias en las que había fumadores. Este fue un nuevo fenómeno que se observó durante algunas semanas de un modo menos claro. Durante este periodo, la paciente estaba de forma consistente en contra del tabaquismo y no fumó.

b) Efecto sobre el apetito

10 La paciente tenía un peso normal. A partir del 4º día, la paciente sintió un deseo por alimentos ligeros y una aversión a la alimentación opulenta con alimentos de alto contenido en grasas. Solo algunos días después de finalizado el tratamiento, su apetito por las comidas de este último tipo comenzó a volver. El consumo reducido de alimentos y el ajuste de la alimentación durante el tratamiento fueron espontáneos.

c) Efecto sobre el rendimiento

Al sexto día, la actividad de la paciente había disminuido moderadamente bajo estrés por ejercicio físico (correr).

15 d) Síntomas locales y generales

20 Al sexto día de tratamiento se observó una leve tos tos productiva dependiente del estrés que, después de interrumpir el tratamiento (al séptimo día), se convirtió en una tos seca que duró otros 8 días después de que finalizara el tratamiento. Después de una semana, se observó un ligero incremento de la necesidad de reposo. No se observó fiebre ni otros síntomas concomitantes. La detención del tratamiento después del día 7 dio como resultado una sensación de recuperación.

e) Parámetros de medida locales y sistémicos durante el tratamiento por inhalación con interleucina-2

La tabla 2 notifica las medidas antes, durante y después de un ciclo de 7 días de tratamiento

Tabla 2: Parámetros de medida durante el tratamiento por inhalación con interleucina2 (marcado en gris) : los valores el día 1 se midieron por la mañana antes del inicio del tratamiento (los valores por encima del valor estándar están marcados con un asterisco *)

Fecha	Normal	6.7.	7.7.	8.7.	9.7.	10.7.	11.7.	12.7.	13.7.	14.7.	15.7.	16.7.	17.7.	19.7.
Día		1 (antes de iniciar el tratamiento)	2	3	4	5	6	7	8	9			18.7	
Dosis terapéutica (M UI)		5x1,8	5x1,8	5x1,8	5x1,8	5x1,8	5x1,8	5x1,8						
Eosin. en esputo (%)		0	0	2				3	15	7				
Linf. en esputo (%)		6	44	69				23	37	31				
NO (ppb)		25,0	28,4		47,0			72,0	47,1	51,1	43,7	45,2		27,1
FEV1 (l)		3,88	3,73		3,53			3,26	3,51	3,71	3,72	3,53		3,66
Eos. en sangre (%)		0,4	1,8	2,6	2,3			5,9	4,6	1,8	2,8	3,6		1,7
Eos. en sangre (billones/l)	≤ 0,45	0,1	0,14	0,2	0,2			0,5	0,32	0,1	0,2	0,2		0,11
Linf. en sangre (%)		38,2	23,4	25,6	27,6			17,8	32,8	40,9	43,3	42,0		40,5
Linf. en sangre (billones/l)	1,0-4,8	2,5	1,77	1,9	2,1			1,52	2,27	2,80	2,90	2,50		2,53
Proteína C reactiva (mg/dl)	<5	<5	<5	<5	<5			7*	6*	<5	<5	<5		<5
Hierro: (µmol/l)	11-31	19,3	19,7	25	17,2			10,0*	10,3*	12,2	11,5	12,1		14,5

Se observaron reacciones inflamatorias locales, tales como un incremento de los granulocitos eosinófilos en esputo, un incremento de los linfocitos en esputo, un incremento del contenido en óxido nítrico (gas producido como parte de la respuesta inmunitaria de monocitos, macrófagos y granulocitos) y reacciones sistémicas (incremento de granulocitos eosinófilos en sangre, activación de linfocitos en sangre). También se puede observar un incremento en el número de células positivas para el receptor de la interleucina-2 en el pulmón y en sangre (no se enumeran en la tabla).

f) Resumen: Después de una semana de tratamiento, fue posible detectar las siguientes modulaciones inmunitarias típicas y cuantificables que están asociadas con la modificación del comportamiento deseada (por ejemplo, aversión al tabaquismo, alimentos de alto contenido en grasas, alimentos en exceso): un incremento de los granulocitos eosinófilos y de los linfocitos en esputo y un incremento de óxido nítrico en el aire exhalado (NO). Exclusivamente, la modulación inmunitaria local dio como resultado una reacción inflamatoria local medida (eosinófilos, linfocitos) pero, con el incremento de la duración del tratamiento, también detectable en una reacción inflamatoria sistémica ligera (eosinófilos y proteína C reactiva). En nuestra estimación, el incremento de NO fue particularmente adecuado para evaluar la inducción del efecto deseado, la aversión espontánea a la nicotina y a los alimentos de alto contenido en grasas, puesto que se puede medir de un modo no invasivo. El incremento del NO era un parámetro concomitante cuantificable de inhalación destinado a una modulación inmunitaria deseada. La medida del flujo máximo por la paciente es una medida útil adicional para controlar la modulación inmunitaria deseada directamente por la paciente.

g) Los siguientes parámetros en sangre fueron coherentemente normales durante el tratamiento: hemoglobina, hematocrito, número de eritrocitos, MCV, MCH, EVB, leucocitos, plaquetas en sangre, electrolitos (sodio, calcio, potasio, cloruro), creatinina, urea, ácido úrico, bilirrubina, proteína total y albúmina.

Ejemplo 4: Administración intravesical de interleucina-2

Un paciente varón y un exfumador que tiene un carcinoma recurrente resistente al tratamiento in situ de la vejiga recibió como un tratamiento final múltiples ciclos de tratamiento de perfusión de interleucina-2 intravesical en la vejiga durante 5 días por semana, la dosis diaria fue de 18 MUI por día, administrada repetidamente hasta que desaparecieron las células de cáncer urinario. El tratamiento se realizó de forma similar al tratamiento con interleucina-2 publicado anteriormente de pacientes con cáncer de vejiga avanzado usando interleucina-2 altamente purificada glucosilada y no glucosilada a partir de fuentes naturales (Huland et al. Cancer Res (1989) 49, 5469-74). El paciente no experimentó ningún signo de efectos secundarios. En la orina, el número de leucocitos eosinófilos se incrementó de forma notable. Antes de iniciar el tratamiento, no se encontraron células positivas para receptores de IL-2 y no se detectaron linfocitos positivos para receptores de IL-2 en sangre. Después del primer ciclo y especialmente después de ciclos repetidos, se produjo un incremento claro de células positivas para los receptores de interleucina-2 hasta el 11 %, lo que indica inmunomodulación celular local y sistémica posterior. La ausencia de algún efecto secundario indicó que no había absorción sistémica y esto se confirmó al no encontrar niveles de interleucina-2 detectables en la sangre.

Sorprendentemente, el paciente notificó que había experimentado una clara aversión a fumar cigarrillos durante y en los días después de los ciclos de tratamiento. Esto era inusual para él, porque todavía tenía un anhelo moderado de cigarrillos.

En este paciente, incluso una estimulación estrictamente local (intravesical) de la mucosa de la vejiga usando interleucina-2 sin absorción de interleucina-2 en el torrente circulatorio, fue suficiente para inducir una clara aversión contra la adicción a la nicotina.

Ejemplo 5: Administración por inhalación de interleucina-2 para la abstinencia de la nicotina

El tratamiento típicamente comienza con una dosis diaria de 6-18 MUI de interleucina-2 (por ejemplo aldesleucina) o una dosis comparable de otra preparación de interleucina-2, dividida en varias dosis individuales para inhalación como se describe en el ejemplo 3. La duración óptima del tratamiento estándar cubre el tiempo hasta que el paciente puede olvidar espontáneamente la nicotina. El tratamiento inicial típicamente tiene una duración de 2 a 4 semanas, después de las que el tratamiento estándar se detendrá, inhalándose interleucina-2 solo si es necesario, por ejemplo, cuando se sienta la necesidad de nicotina. La dosis se puede reducir de forma gradual desde, por ejemplo, 5 inhalaciones por día hasta 4, 3, 2, etc. por día, hasta que el paciente inhala la interleucina-2 solo en el caso de necesidad, por ejemplo en situaciones que típicamente desencadenan la necesidad, tales como fiestas. El paciente puede que no necesite inhalaciones de interleucina-2 todos los días entre estas situaciones excepcionales. En el transcurso del tratamiento, el paciente determina el tiempo necesario para la abstinencia completa por la supresión eficaz de la necesidad de nicotina por inhalación de interleucina-2 según sea necesario. Los grandes fumadores pueden necesitar más tiempo y mayores dosis iniciales, los fumadores más moderados pueden tener éxito en un periodo de tiempo más corto y, en conjunto, pueden necesitar dosis menores y periodos de tratamiento más cortos. Si es necesario, incluso después de la finalización gradual del tratamiento, se puede reanudar una aplicación de múltiples inhalaciones al día durante un periodo que el paciente considere necesario para controlar el deseo por la

nicotina. En principio, los cigarrillos que el paciente fumaría se reemplazan por la inhalación de interleucina-2, reduciéndose las inhalaciones de interleucina-2 de forma continua y/o reduciendo de forma continua las dosis.

En casos excepcionales, por ejemplo, con los grandes fumadores, la abstinencia se puede apoyar con un tratamiento de inyección sistémico usando dosis bajas de interleucina-2 (en el intervalo de 1-4,5 MUI/día) debido a posibles efectos secundarios y se puede administrar posterior o simultáneamente al tratamiento por inhalación o incluso se puede administrar independientemente si la aplicación de inhalaciones no es deseable por motivos específicos (por ejemplo, si la medicación concomitante o enfermedades concomitantes no permiten la aplicación en el pulmón). Inicialmente, el tratamiento por inyección también se aplicará como un tratamiento estándar a intervalos regulares determinados que se pueden continuar dependiendo de la necesidad de los pacientes.

10 **Ejemplo 6: Aplicación por inhalación de interleucina-2 para la abstinencia del consumo excesivo de alimentos o del consumo alimentos de alto contenido en grasas e hipercalóricos**

15 La aplicación del tratamiento es comparable a la aplicación del ejemplo 3 y difiere solo en que el paciente controla el apetito en lugar del deseo de la nicotina por aplicación por inhalación de interleucina-2. La inhalación de interleucina-2 con el estómago vacío puede causar náuseas leves. Aparte de la modulación inmunitaria en el pulmón, que *per se* tiene un efecto de reducción del apetito, la inhalación provoca reacciones en la mucosa de la boca y el estómago (en particular, con el estómago vacío) y, por tanto, el efecto de reducción del apetito se potencia. La inhalación produce, al menos temporalmente, la estimulación simultánea de la mucosa del espacio nasofaríngeo y la cavidad oral y gástrica. El efecto se correlaciona parcialmente con el grado de llenado del estómago y puede, entre otros, estar influido por el mismo. Las instrucciones de tratamiento para la aplicación óptima prevista para el paciente deberá tener en cuenta el grado de llenado del estómago si el efecto deseado se debe principalmente a un efecto de reducción del apetito.

20 **Ejemplo 7: Otras aplicaciones de la interleucina-2**

25 Otras aplicaciones de interleucina-2 que inducen una modulación inmunitaria de la mucosa de las vías respiratorias o del tubo gastrointestinal provocando una proliferación comparable de linfocitos, eosinófilos y/o provocando, en particular, un incremento de óxido nítrico (NO) como en el ejemplo 3 pueden comprender la aplicación oral/bucal o la ingesta de interleucina-2 y otras citocinas (en forma de comprimidos, pastillas, chicles, pastillas para chupar, soluciones para hacer gárgaras, preparaciones de zumo, etc.), ingesta nasal de interleucina-2 (pulverizador nasal, suspensión nasal, etc.) también en formas de liberación local lenta o formas de aplicación específica, tales como sistemas de micro o nanoinyección con aguja que se introducen en la mucosa de las regiones oral, gastrointestinal, 30 nasal, faríngea o respiratoria, e incluso en la mucosa de las vías genitourinarias.

REIVINDICACIONES

1. Citocina para su uso en el tratamiento de una adicción, en la que la adicción es adicción a la nicotina o adicción a la comida y en la que la citocina es interleucina-2 o interferón-alfa.
- 5 2. La citocina para el uso de la reivindicación 1, en la que la adicción a la nicotina es a un producto de tabaco.
3. La citocina para el uso de la reivindicación 1 o 2, en la que la citocina se administra por administración local, en la que la administración local de la citocina es por administración mucosa.
- 10 4. La citocina para el uso de la reivindicación 3, en la que la administración mucosa se selecciona del grupo que consiste en administración sobre las vías respiratorias, administración sobre el tubo gastrointestinal, administración intravesical y administración intravaginal.
5. La citocina para el uso de la reivindicación 4, en la que la administración sobre las vías respiratorias es administración nasal.
6. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que la citocina se administra por inhalación.
- 15 7. La citocina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la citocina se administra a una dosis en el intervalo de 0,1 MUI a 18 MUI por día.
8. La citocina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la citocina se administra como una dosis diaria dividida en 2 o más porciones por día o de 1 a 10 porciones por día.
- 20 9. La citocina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la citocina se administra a una dosis para incrementar significativamente el óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente, para incrementar significativamente el número de granulocitos eosinófilos en el sistema broncoalveolar o para incrementar significativamente el número de células positivas para el receptor de la interleucina-2 en el sistema broncoalveolar.