

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 873**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2008 PCT/IL2008/001546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2009 WO09069126**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2008 E 08855517 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2224917**

54 Título: **Composiciones que comprenden agonistas nicotínicos y métodos para su uso**

30 Prioridad:

26.11.2007 US 990161 P

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

20.11.2017

73 Titular/es:

**NEURODERM LTD (100.0%)
WEIZMANN SCIENCE PARK 3 GOLDA MEIR
STREET
74036 NESS ZIONA, IL**

72 Inventor/es:

HELDMAN, ELIAHU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 642 873 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

Composiciones que comprenden agonistas nicotínicos y métodos para su uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a composiciones y usos de las mismas para tratar y/o controlar una enfermedad, trastorno o adicción que responden a la administración de un agonista nicotínico y, en particular, a composiciones y terapias combinadas para tratar trastornos, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP), que comprenden un agonista nicotínico junto con un inhibidor de la desensibilización de los receptores nicotínicos de acetilcolina (RnACo). Esta combinación de un agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de RnACo hace al agonista nicotínico más eficaz y prolonga su duración de acción.

Antecedentes de la invención

15 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (RnACo) comprenden una clase de canales iónicos pentaméricos (que contienen cinco subunidades) con efecto de compuerta dependiente de ligando, presentes en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP), así como en el músculo estriado. Los RnACo del sistema nervioso y los que se encuentran en neuronas periféricas difieren de los RnACo que se encuentran en músculos estriados en aspectos estructurales (composición de subunidades) y funcionales. Mientras que los receptores situados en el músculo estriado contienen 2 subunidades α ($\alpha 1$) y una subunidad β ($\beta 1$), una subunidad γ y una subunidad δ (o una subunidad ϵ), el RnACo neuronal se compone solo de α (al menos dos subunidades de los subtipos $\alpha 2$ a $\alpha 10$) y β (generalmente tres subunidades de los subtipos $\beta 2$ a $\beta 4$). La secuencia aminoacídica de las subunidades α del RnACo neuronal (de $\alpha 2$ a $\alpha 10$) consiste en una región glicolípídica (que contiene el sitio de unión a acetilcolina (ACo) y cuatro regiones hidrófobas que abarcan la membrana). Las subunidades β neuronales (de $\beta 2$ a $\beta 4$) no tienen un par adyacente de cistinas, que están presentes en la región de unión a ligando de la subunidad α .

25 En términos generales, se unen dos moléculas de ACo a cada una de las subunidades α del receptor, e inducen un cambio conformacional en todas las subunidades receptoras, dando lugar a la apertura del canal Na^+/K^+ , lo que provoca una despolarización local. La despolarización local puede transformarse en un potencial de acción, que lleva a una respuesta fisiológica tal como la contracción muscular cuando se suma a la acción de varios receptores en la unión neuromuscular. En reposo, los receptores nicotínicos presentan una afinidad relativamente baja hacia la ACo. La afinidad hacia la acetilcolina se incrementa después de la unión de la primera molécula de ACo (a través de un mecanismo alostérico, que aumenta la probabilidad de que se una otra molécula de ACo a la otra subunidad α). Tras una exposición prolongada a ACo y, por ejemplo, con altas concentraciones de este neurotransmisor, el canal receptor puede cerrarse a pesar de, por ejemplo, una afinidad acrecentada de la ACo al receptor, y posteriormente el receptor puede quedar desensibilizado.

35 Un modelo de estado de transición alostérico de los RnACo implica al menos un estado de reposo, un estado activado y un estado "desensibilizado", de canal cerrado. Distintos ligandos de RnACo pueden estabilizar de manera diferente el estado conformacional al que se unen preferiblemente. Por ejemplo, los agonistas ACo y (-)-nicotina estabilizan primeramente el estado activo y luego el estado desensibilizado.

40 Los RnACo están involucrados en la regulación de diversas funciones cerebrales tales como la termorregulación, la cognición, la atención, etc. Así, en potencia, el tratamiento con nicotina o fármacos que activan directa o indirectamente los RnACo puede proporcionar efectos benéficos en el alivio de disfunciones cognitivas tales como demencia de tipo Alzheimer, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia, déficit de atención, por ejemplo en trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). La nicotina también ha demostrado ser neuroprotectora, y también se ha informado de una correlación negativa entre el hábito de fumar y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Además, la nicotina también se utiliza en la deshabituación tabáquica.

45 En los últimos años, diversos grupos de investigación se han centrado en el desarrollo de agonistas nicotínicos selectivos. Los agonistas nicotínicos pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, entre ellos la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y el dolor crónico. Por ejemplo, se ha demostrado que agonistas nicotínicos tales como epibatidina, epiboxidina, ABT-418, ABT-594 y SIB-1508 (altiniclina) presentan propiedades analgésicas que sugieren que se pueden utilizar RnACo como dianas para nuevos analgésicos.

50 La rápida desensibilización de los RnACo puede hacer que la nicotina, y otros agentes que activan directa o indirectamente los receptores nicotínicos, sean ineficaces como fármacos terapéuticos. Además, los agonistas nicotínicos pueden ser ineficaces debido a un proceso de bloqueo no competitivo (bloqueo de canal abierto). Además, la activación prolongada parece inducir una inactivación perdurable del receptor. Sería deseable encontrar fármacos que retrasaran la desensibilización del receptor, prolongando así el efecto positivo de agonistas nicotínicos o haciéndolos más eficaces en caso de administración repetida.

Compendio de la invención

5 La presente invención se refiere, en un aspecto, a una composición farmacéutica que comprende al menos un agonista nicotínico junto con al menos un inhibidor de la desensibilización de RnACo, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el agonista nicotínico es nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o N-óxido del mismo; y el inhibidor de la desensibilización de RnACo es opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de sales de nicotina incluyen citrato de nicotina y maleato de nicotina. En una realización preferida, el agonista nicotínico es nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de la misma.

10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir un agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de RnACo en una relación en peso de agonista nicotínico:inhibidor de la desensibilización de RnACo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:100 o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20, por ejemplo aproximadamente 1:14.

15 Las composiciones contempladas de la invención pueden comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es adecuado para la administración transdérmica o tópica.

20 En realizaciones preferidas, el agonista nicotínico es nicotina, un isómero, sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de la misma, y el inhibidor de la desensibilización de RnACo es opipramol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más preferida, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: a) nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de la misma, y b) opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones contempladas de la invención pueden ser adecuadas para una cualquiera de: administración por vía oral, parenteral, transcutánea, mucosa, transdérmica o por inhalación, y pueden estar en forma de una goma de mascar, sobre, película delgada, parche transdérmico, cápsula, comprimido o aerosol nasal.

25 Por ejemplo, en la presente memoria se proporciona un parche transdérmico que comprende la composición que comprende nicotina, opipramol y un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración transdérmica o tópica, en donde dicho portador puede comprender un potenciador de la penetración cutánea. Dicho parche transdérmico puede estar formulado para proporcionar un suministro sustancialmente continuo de la nicotina y el opipramol a un paciente.

30 También se proporciona en la presente memoria una composición de liberación controlada para suministrar una composición que comprende nicotina, opipramol y un portador farmacéuticamente aceptable que es capaz de suministrar la composición con una tasa de suministro predeterminada a un paciente, por ejemplo en donde la tasa de suministro predeterminada es sustancialmente continua a lo largo de al menos 12 horas, o a lo largo de al menos 1 día, o a lo largo de al menos 3 días o a lo largo de al menos 7 días (una semana).

35 La composición farmacéutica de la invención es útil para prevenir o reducir la transición del RnACo a un estado de canal cerrado, "desensibilizado", que se produce normalmente después de una exposición prolongada a, por ejemplo, un agonista nicotínico. Las composiciones son útiles para tratar trastornos, enfermedades o afecciones del sistema nervioso, tales como trastornos, enfermedades o afecciones del SNC y el SNP. En una realización, las composiciones son útiles para tratar la disfunción cognitiva o trastornos cognitivos. En algunas otras realizaciones, las composiciones son útiles para tratar trastornos del SNC, entre ellos, pero sin limitación, ansiedad, depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno por déficit de atención (TDA), demencia vascular, enfermedad con cuerpos de Lewy, demencia postraumática, enfermedad de Pick, esclerosis múltiple, enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, adicción a fármacos tal como adicción a la nicotina, adicción al alcohol, adicción al cannabis y adicción a la cocaína, trastornos obsesivos, trastornos compulsivos, trastornos del control de impulsos, afecciones neurológicas asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), analgesia y enfermedad de Huntington. En algunas otras realizaciones, las composiciones son útiles para tratar trastornos del SNP, entre ellos, pero sin limitación, neuropatías, entre ellas mononeuropatías y polineuropatías tales como síndrome del túnel carpiano, síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial (o parálisis de Bell), neuropatías causadas por agentes infecciosos, o neuropatías diabéticas, amiloides y/o del plexo braquial.

50 En una realización preferida, la composición de la invención es útil para tratar o suprimir la dependencia o el uso de tabaco o de nicotina, induciendo así la deshabituación tabáquica.

55 La administración de una composición de la invención puede proporcionar el efecto de que una administración subsiguiente del agonista nicotínico a un paciente sea sustancialmente más eficaz desde el punto de vista terapéutico en comparación con una administración subsiguiente de un agonista nicotínico utilizando un método de tratamiento consistente en administrar un agonista nicotínico solo. Adicionalmente o por separado, las composiciones descritas pueden proporcionar un efecto del agonista nicotínico que se prolongue sustancialmente después de dicha coadministración del inhibidor de la desensibilización de RnACo en comparación con administrar a

un paciente un agonista nicotínico solo. Por ejemplo, el efecto del agonista nicotínico después de la coadministración de inhibidor de la desensibilización de RnACo puede ser aproximadamente dos veces más eficaz, comparado con el hecho de administrar al paciente el agonista nicotínico solo. En algunas realizaciones, el inhibidor de la desensibilización de RnACo puede reducir la desensibilización para dicho agonista nicotínico durante al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 12 horas o al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 3 días o más.

Se pueden administrar el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo juntos en la misma forma farmacéutica, o bien en formas farmacéuticas separadas, por ejemplo formas farmacéuticas diferentes. En algunas realizaciones, se pueden administrar de manera secuencial el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo, o bien se pueden administrar de manera sucesiva con un intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas, o de 10 minutos a aproximadamente 24 horas o más. En la presente memoria se contemplan realizaciones en donde el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo se administran cada uno por medio de una formulación seleccionada de: formulaciones orales, parenterales, por vía mucosa, para inhalación y transdérmicas, o una combinación de las mismas, por ejemplo se pueden coadministrar el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo en forma de goma de mascar, sobres, película delgada, parches transdérmicos, cápsulas, comprimidos, pastillas o aerosoles nasales. Por ejemplo, se puede administrar transdérmicamente el agonista nicotínico y se puede administrar por vía oral el inhibidor de la desensibilización de RnACo o bien se puede administrar transdérmicamente.

En algunas realizaciones, las composiciones contempladas incluyen el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo administrados cada uno de manera sustancialmente continua durante al menos 12 horas, o durante al menos 1 día, o durante al menos tres días o durante al menos una semana. Por ejemplo, en una realización se pueden administrar el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo en un parche transdérmico. En otra realización se suministra el agonista nicotínico en un primer parche transdérmico y se administra el inhibidor de la desensibilización de RnACo en un segundo parche transdérmico.

Según la invención, la administración del agonista nicotínico y del inhibidor de la desensibilización de RnACo se puede repetir varias veces, por ejemplo en el transcurso de aproximadamente 1 día o de aproximadamente 2 días, desde la administración precedente de una terapia combinada contemplada.

En algunas realizaciones, la dosis diaria puede incluir de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 21 mg/día de nicotina y/o aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de opipramol. De esta manera, el agonista nicotínico puede ser eficaz durante al menos aproximadamente 1 día, o al menos aproximadamente 3 días o más.

La invención comprende además un kit que comprende: a) una composición farmacéutica que comprende nicotina o un isómero, sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de la misma, b) una composición farmacéutica que comprende opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y c) un folleto con instrucciones para la administración de dichas composiciones con el fin de tratar una enfermedad, trastorno o afección del SNC o del SNP y para inducir la deshabituación tabáquica. En una realización preferida, el kit contiene dichas composiciones en forma de parches transdérmicos. Para ello, la invención también proporciona un parche transdérmico que comprende opipramol.

En otro aspecto, la presente invención describe una combinación de un agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de RnACo, cada uno como se ha definido más arriba, para tratar una enfermedad, trastorno o afección del SNC o del SNP o para inducir la deshabituación tabáquica.

En un aspecto adicional, la invención describe el uso de una combinación de un agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de RnACo, cada uno como se ha definido anteriormente, para preparar una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o afección del SNC o del SNP o para inducir la deshabituación tabáquica.

En otro aspecto más, la invención describe un método para prevenir o reducir la transición del RnACo a un estado de canal cerrado, "desensibilizado", que se produce normalmente después de una exposición prolongada a, por ejemplo, un agonista nicotínico. En este aspecto, la invención describe métodos para tratar trastornos del sistema nervioso, tales como un trastorno del sistema nervioso central o un trastorno del sistema nervioso periférico como se han definido más arriba, que incluyen coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista nicotínico y de un inhibidor de la desensibilización de RnACo, cada uno tal como se ha definido más arriba.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el efecto del opipramol sobre la captación de calcio inducida por nicotina en células de neuroblastoma humano tratadas con: (1) medio de cultivo solo (DMEM) que contiene $^{45}\text{Ca}^{2+}$ (sin ninguna adición); (2) igual que (1) con nicotina 50 μM ; (3) igual que (1) con nicotina 50 μM + opipramol 10 μM ; (4) igual que (2), pero después de preincubar las células durante 15 minutos con nicotina 50 μM ; y (5) igual que (2), pero después de

preincubar las células durante 15 minutos con nicotina 50 μM + opipramol 10 μM . Se midió la radioactividad de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ intracelular después de lavar las células con DMEM, y se expresó como desintegraciones por minuto (DPM).

5 La Figura 2 muestra el efecto del opipramol sobre la contracción del músculo liso inducida por nicotina, mediante un experimento con preparación de ileon de cobaya, donde la contracción muscular se expresa como porcentaje de contracción resultante de la adición de: (1) nicotina 25 μM ; (2) nicotina 25 μM en presencia de opipramol 10 μM ; (3) igual que (1), pero después de haber estimulado el músculo una vez con nicotina 25 μM ; y (4) igual que (1), pero después de haber estimulado el músculo una vez con nicotina 25 μM en presencia de opipramol 10 μM . Opi. = opipramol, Nic. = nicotina.

10 Las Figuras 3A-3B muestran el efecto de opipramol (20 mg/kg) sobre la hipotermia inducida por nicotina (2 mg/kg) en ratas. Figura 3A: cada punto es la media \pm E.E.M. del cambio en la temperatura corporal en comparación con la temperatura medida en el tiempo 0 (antes de la primera inyección) para al menos cinco ratas. La Figura 3B muestra un histograma de barras que representa la media \pm E.E.M. del cambio máximo en la temperatura corporal en comparación con la temperatura medida justo antes de la inyección. D = día. Inyección (Iny.) de nicotina (círculos rellenos), de opipramol (triángulos) y de nicotina + opipramol (cuadrados rellenos).

15 Las Figuras 4A-4B representan el efecto de opipramol (Opi.) (20 mg/kg) o galantamina (Gal.) (5 mg/kg) sobre la hipotermia inducida por nicotina (Nic.) (2 mg/kg). Figura 4A: cada punto es la media \pm E.E.M. del cambio en la temperatura corporal comparado con la temperatura medida en el tiempo 0 (antes de la primera inyección) para al menos cinco ratas. 4B: histogramas de barra que representan la media \pm E.E.M. del cambio máximo de la temperatura corporal comparado con la temperatura medida justo antes de la inyección.

20 Las Figuras 5A-C describen el efecto del opipramol (10 mg/kg) o la galantamina (5 mg/kg) con nicotina (0,5 mg/kg o 2 mg/kg) sobre la ansiedad en ratas, evaluado por su desempeño en un laberinto en cruz elevado. Los histogramas de barra representan la media del tiempo pasado en los brazos abiertos \pm E.E.M. 5A: resultados para dosis bajas de nicotina (0,5 mg/kg); 5B: resultados para dosis altas de nicotina (2 mg/kg); 5C: comparación entre galantamina y opipramol con dosis bajas y altas de nicotina.

25 La Figura 6 representa el efecto del opipramol (10 mg/kg) y la nicotina (0,5 mg/kg) sobre la expresión de ARNm del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) en la corteza cerebral de rata.

La Figura 7 representa el efecto de la clomipramina (30 mg/kg) sobre la hipotermia inducida por nicotina (2 mg/kg) en ratas.

30 Las Figuras 8A-B representan el efecto de la lidocaína (15 mg/kg) sobre la hipotermia inducida por nicotina (2 mg/kg) en ratas. Los fármacos se inyectaron durante dos días: día 1 (8A) y día 2 (8B).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Por conveniencia, en esta sección se recogen ciertos términos utilizados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

35 El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un agente contemplado o terapéutico. Los portadores de la composición farmacéutica pueden comprender un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (polividona o povidona), goma tragacanto, gelatina, almidón, lactosa o monohidrato de lactosa; un agente desintegregante, tal como ácido alginico, almidón de maíz y similares; un lubricante o tensioactivo, tal como estearato de magnesio o laurilsulfato sódico; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; y/o un agente saborizante, tal como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja.

45 En la presente memoria, la expresión "terapia combinada" se refiere a la coadministración de un agonista nicotínico, por ejemplo, nicotina, y un inhibidor nicotínico de la desensibilización de receptor de acetilcolina, por ejemplo, opipramol, como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto benéfico de la acción combinada de estos agentes terapéuticos. Debe entenderse que la invención también prevé el uso de uno o más agonistas nicotínicos y uno o más inhibidores de la desensibilización de RnACo en la terapia combinada. El efecto benéfico de la combinación incluye, pero sin limitación, la acción combinada farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente durante un periodo de tiempo definido (usualmente 50 semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia combinada pretende abarcar la administración de múltiples agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en donde se administra cada agente terapéutico en un momento distinto, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede conseguir, por ejemplo, administrando al sujeto un único comprimido o cápsula que tenga una 55 proporción fija de cada agente terapéutico, o bien en múltiples cápsulas o comprimidos individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico

puede efectuarse por cualquier vía apropiada, entre ellas, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y la absorción directa a través de tejidos de membrana mucosa. Los agentes terapéuticos, por ejemplo agonistas nicotínicos e inhibidor de la desensibilización de RnACo, se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, se puede administrar transdérmicamente un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada, mientras que se pueden administrar por vía oral los otros agentes terapéuticos de la combinación. Como alternativa, por ejemplo, se pueden administrar por vía oral ambos agentes terapéuticos o bien se pueden administrar transdérmicamente ambos agentes terapéuticos.

La terapia combinada también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos tal como se ha descrito más arriba en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas. Cuando la terapia combinada comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se puede llevar a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se consiga un efecto benéfico de la acción combinada de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, todavía se consigue el efecto benéfico cuando el tratamiento no farmacológico es eliminado temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez por días o incluso semanas.

Los componentes de la combinación se pueden administrar a un paciente de manera simultánea o secuencial. Se apreciará que los componentes pueden estar presentes en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, se administran simultáneamente. Como alternativa, los ingredientes activos pueden estar presentes en vehículos farmacéuticos separados, tales como formas farmacéuticas orales convencionales, que se pueden administrar de manera simultánea o bien secuencial.

En la presente memoria, la expresión "de manera continua" se refiere a un fármaco suministrado de manera sustancialmente lenta y de manera sustancialmente ininterrumpida durante, por ejemplo, 2, 3, 8, 12 o más horas, o incluso 1, 2, 3, 5, 7 o 10 o más días. En algunas realizaciones, la expresión "de manera continua" se refiere al suministro de un fármaco o agente que es sustancialmente más prolongado en comparación con la administración en bolo de una dosis única o de dosis múltiples. Para ello, son adecuados los parches transdérmicos según la invención.

En la presente memoria, los términos "individuo", "paciente" o "sujeto" se usan indistintamente, e incluyen cualquier mamífero, entre ellos animales, por ejemplo, primates, por ejemplo, seres humanos y otros animales, por ejemplo, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas y caballos. Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos, por ejemplo, un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

En la presente memoria, la expresión "agonista nicotínico" se refiere tanto a los "agonistas nicotínicos directos" como a los "agonistas nicotínicos indirectos". Los agonistas nicotínicos directos son agentes que se fijan al menos parcialmente y/o activan directamente un receptor colinérgico nicotínico, entre ellos receptores nicotínicos postganglionares, uniones neuroefectoras en el SNP y/o receptores nicotínicos en el SNC. Los ejemplos de agonistas nicotínicos directos incluyen, sin limitación, nicotina y otros compuestos que se unen sustancialmente o al menos parcialmente a un receptor de nicotina y proporcionan un efecto farmacológico. La expresión abarca los compuestos descritos anteriormente en la presente memoria. Además, también abarca compuestos de origen natural (entre ellos, pero sin limitación, moléculas pequeñas, polipéptidos, péptidos, etc., en particular alcaloides vegetales de origen natural, y similares), ligandos endógenos (por ejemplo, purificados desde una fuente natural, producidos de manera recombinante o sintéticos, e incluye además derivados y variantes de tales ligandos endógenos), y compuestos producidos sintéticamente (por ejemplo, moléculas pequeñas, péptidos, etc.). Los agonistas nicotínicos indirectos son agentes capaces de aumentar el nivel de ACo y, de este modo, activar indirectamente el RnACo, e incluyen sustancias que inhiben enzimas que hidrolizan la ACo, tales como inhibidores de colinesterasa, por ejemplo inhibidores reversibles de colinesterasa tales como fisostigmina, donepezilo, tacrina, rivastigmina, piridostigmina, neostigmina y similares, e inhibidores no reversibles de colinesterasa, tales como ecotiofato.

Se pretende que el término "nicotina" signifique el alcaloide natural conocido como nicotina, que tiene el nombre químico S-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina, que puede haber sido aislado y purificado de la naturaleza o bien producido sintéticamente de cualquier forma. Este término también pretende abarcar sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales que se presentan comúnmente que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, canforato y pamoato, así como sus N-óxidos o ésteres.

La expresión "inhibidor de la desensibilización de receptor nicotínico de acetilcolina" o "inhibidor de la desensibilización de RnACo" se refiere a un agente que reduce, inhibe o retarda, al menos parcialmente, la desensibilización de receptor nicotínico de acetilcolina, por ejemplo reduce al menos parcialmente la desensibilización causada por la administración repetida (por ejemplo, de dos o más dosis) de nicotina a un

paciente. Estos inhibidores de la desensibilización de RnACo pueden atenuar la desensibilización de RnACo en un grado desde una ligera disminución hasta una inhibición completa (es decir, ninguna reducción aparente en la acción nicotínica entre la primera aplicación de un agonista nicotínico y las aplicaciones repetidas posteriores de dicho agonista).

- 5 La expresión "terapéuticamente eficaz" se refiere a la capacidad de un ingrediente activo, solo o en combinación con otro agente activo, para provocar la respuesta biológica o médica que un investigador, veterinario, médico u otro clínico están buscando.

10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un ingrediente activo, o combinación de ingredientes activos, que ha de provocar la respuesta biológica o médica que están buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Los compuestos de la invención se administran en cantidades eficaces para tratar un trastorno del SNC o del SNP. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo es la cantidad del compuesto requerida para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como la cantidad del ingrediente activo que da como resultado la prevención o una disminución de los síntomas asociados con la afección (por ejemplo, para cumplir un punto final).

15 Las expresiones "trastorno cognitivo" o "disfunción cognitiva" se refieren a afecciones mentales que hacen que los pacientes tengan dificultad para pensar, con síntomas marcados generalmente por deterioro de la atención, percepción, razonamiento, memoria y juicio. Un tipo de trastorno cognitivo es la demencia, que se caracteriza por un deterioro gradual de múltiples capacidades cognitivas, entre ellas la memoria, el habla y el juicio. Los estados de déficit de memoria y de demencia pueden ser causados por, o estar asociados a, enfermedades, trastornos o afecciones neurodegenerativas o neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, esclerosis múltiple, ansiedad, depresión, esquizofrenia, encefalitis límbica, hidrocefalia de presión normal, deterioro de la memoria relacionado con la edad; daño cerebral causado por accidente cerebrovascular, lesiones cerebrales y demencia vascular; enfermedades infecciosas tales como neurosífilis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infecciones fúngicas, tuberculosis; intoxicación por drogas tales como alcohol, nicotina, cannabis, y adicción a la cocaína o exposición a metales pesados. El trastorno por déficit de atención (TDA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) son tipos de disfunción cognitiva que aparecen tanto en niños como en adultos.

30 En la presente memoria, el término "tratar" se utiliza para denotar el hecho de tratar la enfermedad, trastorno o afección, o bien mejorar, aliviar, reducir o suprimir los síntomas de la enfermedad, o retardar o detener el progreso de la enfermedad. Por tanto, en algunas realizaciones la administración de la composición o combinación de la invención puede mejorar, aliviar o reducir los síntomas del trastorno cognitivo en la demencia asociados con las enfermedades, trastornos y afecciones como se ha mencionado más arriba.

35 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inadecuada cuando son administradas a un animal o a un ser humano, según convenga. La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos se pueden sintetizar, por ejemplo, a partir del compuesto progenitor que contenga un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente, medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, pág. 704, se encuentran listas de sales adecuadas.

50 La expresión "suministro transdérmico" se refiere al suministro de fármaco a través de la piel, usualmente realizado sin romper la piel.

Métodos

55 Se describen en la presente memoria métodos para tratar enfermedades, trastornos o afecciones del SNC y del SNP utilizando composiciones o formulaciones descritas. En algunas realizaciones, un método descrito proporciona el efecto de que una posterior administración de un agonista nicotínico a dicho paciente después, por ejemplo, de una primera administración de agonista nicotínico e inhibidor de la desensibilización de RnACo, es sustancialmente más eficaz desde el punto de vista terapéutico en comparación con, por ejemplo, una administración subsiguiente de un agonista nicotínico, o de un agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de RnACo, utilizando un método

de tratamiento consistente en administrar primeramente a dicho paciente un agonista nicotínico solo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el inhibidor de la desensibilización de RnACo de la combinación descrita puede reducir la desensibilización de un agonista nicotínico administrado, durante al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 12 horas, o al menos aproximadamente uno, dos, tres días o aproximadamente una semana o más.

En otra realización, un método proporciona un efecto agonista nicotínico sustancialmente prolongado después de dicha coadministración en dicho paciente, por ejemplo, en comparación con el efecto nicotínico obtenido mediante la administración a un paciente de un agonista nicotínico solo. Por ejemplo, los métodos descritos pueden proporcionar un efecto agonista nicotínico, después de la coadministración, que sea aproximadamente, por ejemplo 1,5 veces, dos veces o incluso tres veces más eficaz o bien 1,5 veces, dos veces o incluso tres veces más prolongado en comparación con la administración del agonista nicotínico solo.

Los métodos descritos comprenden, por ejemplo, una terapia combinada, que se puede conseguir coadministrando a un paciente un agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de RnACo. El agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de RnACo se pueden administrar como (i) una forma o composición de una sola dosis, (ii) simultáneamente como formas farmacéuticas o composiciones farmacéuticas separadas, (iii) secuencialmente como formas farmacéuticas separadas, comenzando con el agonista nicotínico y administrando luego el inhibidor de la desensibilización de RnACo, o comenzando con el inhibidor de la desensibilización de RnACo y administrando luego el inhibidor nicotínico, (iv) sucesivamente, por ejemplo, con una separación de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1-4 horas, aproximadamente 1-8 horas, aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 12 o 24 o más horas, o más, o (v) individualmente, seguido de la combinación. Los métodos descritos en la presente memoria pueden ocurrir antes, durante o después de otros regímenes de dosificación que pueden incluir, por ejemplo, agonistas nicotínicos, un inhibidor de la desensibilización de RnACo y otros agentes, por ejemplo, para tratar enfermedades, trastornos o afecciones del SNC o del SNP.

Por ejemplo, en algunas realizaciones se puede administrar un inhibidor de la desensibilización de RnACo, antes de, concomitantemente con, o poco tiempo después de la administración del agonista nicotínico. En una realización, se puede administrar un inhibidor de la desensibilización de RnACo concomitantemente con el agonista nicotínico, por ejemplo en la misma composición. Por ejemplo, en una realización se puede administrar por vía oral el inhibidor de la desensibilización de RnACo, y el agonista nicotínico se administra transdérmicamente. Por ejemplo, la administración de nicotina puede ser menos adecuada para el suministro por vía oral por que, por ejemplo, puede provocar reacciones adversas inaceptables y/o puede ser absorbida desde el intestino hacia la sangre portal y ser degradada rápidamente por el hígado. Sin embargo, en ciertas realizaciones se puede administrar el inhibidor de la desensibilización de RnACo con agonista nicotínico en formas farmacéuticas que suministran agonista nicotínico a la circulación sistémica mediante la absorción a través de membranas mucosas o la piel, entre ellas formas farmacéuticas tales como goma de mascar, películas delgadas (por ejemplo, películas delgadas que se disuelven en la boca), sobres, parches transdérmicos, cápsulas, comprimidos, pastillas, pulverizadores nasales y dispositivos para inhalación oral.

Como alternativa, se pueden administrar el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo por vía tópica o transdérmica (por ejemplo, a través de un parche transdérmico) a un paciente. Por ejemplo, el inhibidor de la desensibilización de RnACo y/o el agonista nicotínico pueden administrarse a un paciente de forma sustancialmente continua, por ejemplo mediante un parche transdérmico y/o mediante una composición de liberación sostenida. Por ejemplo, se pueden administrar el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo mediante un parche transdérmico (por ejemplo, de manera sustancialmente continua) o bien se puede administrar el agonista nicotínico en un primer parche transdérmico y se puede administrar el inhibidor de la desensibilización de RnACo en un segundo parche transdérmico, que es distinto del primero (por ejemplo, se pueden administrar ambos de manera sustancialmente continua mediante dos parches, o bien el primer parche puede tener una tasa de suministro distinta de la del segundo parche, y/o el primer parche puede tener un área superficial distinta, en comparación con el segundo parche). En una realización, se puede colocar un primer parche en un lugar en un paciente y el segundo parche se puede colocar en otro lugar que puede estar sustancialmente cerca del primer parche o puede estar en una ubicación sustancialmente diferente.

En otra realización, el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo se pueden administrar a un paciente de una manera sustancialmente continua, por ejemplo, proporcionar cantidades sustancialmente estables a lo largo de 1 día, 3 días, 1 semana, 10 días o más. En otra realización, los métodos descritos pueden comprender además readministrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de RnACo, por ejemplo, en el transcurso de aproximadamente 12 horas, 1 día, 2 días o más, desde la administración precedente.

En algunas realizaciones, el agonista nicotínico se administra en dosis crecientes. Tales dosis crecientes pueden comprender un primer nivel de dosis y un segundo nivel de dosis. En otras realizaciones, las dosis crecientes pueden comprender al menos un primer nivel de dosis, un segundo nivel de dosis y un tercer nivel de dosis, y opcionalmente un cuarto, quinto o sexto nivel de dosis. Se puede proporcionar el inhibidor de la desensibilización de receptor nicotínico de acetilcolina a un nivel de dosis cuando se administra en combinación con un agonista

nicotínico, o bien se puede administrar en dosis crecientes.

5 Se puede administrar un primer, segundo, tercer o mayor nivel de dosificación a un paciente durante aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 6 meses o más de duración. Por ejemplo, se administran cada uno de primeros, segundos y/o terceros niveles de dosis a un sujeto durante aproximadamente 1 semana hasta aproximadamente 26 semanas, o de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas o de aproximadamente 1 semana hasta aproximadamente cuatro semanas. Como alternativa, se administran el primer, segundo y/o tercer nivel de dosificación a un sujeto durante aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 40 días o hasta aproximadamente 6 meses.

10 Se puede administrar el agonista nicotínico en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, las dosis terapéuticamente efectivas contempladas de un agonista nicotínico, aunque no son eficaces cuando se utilizan en monoterapia, pueden ser eficaces cuando se utilizan en las combinaciones descritas en la presente memoria.

15 Los métodos ilustrativos descritos en la presente memoria, y que comprenden administrar a un paciente una composición o forma farmacéutica o terapia combinada descrita, incluyen métodos para tratar enfermedades, trastornos y afecciones del SNC o del SNP tales como trastornos o disfunciones cognitivas, ansiedad, depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno por déficit de atención (TDA), demencia vascular, enfermedad con cuerpos de Lewy, demencia postraumática, enfermedad de Pick, esclerosis múltiple, enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, adicción a la nicotina, adicción al alcohol, adicción al cannabis, adicción a la cocaína, trastornos obsesivos, trastornos compulsivos, trastornos del control de los impulsos, afecciones neurológicas asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el envejecimiento y/o la enfermedad de Huntington. En otra realización, se describe un método para gestionar y/o tratar el dolor en un paciente. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar un trastorno o disfunción cognitivos, que comprende administrar a un paciente una composición o forma farmacéutica descrita, por ejemplo, un método para tratar la demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia o nicotina u otra adicción. En una realización, se describe también un método para tratar y/o mejorar el deterioro cognitivo leve, por ejemplo un paciente en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer.

20 En algunas realizaciones, la presente invención describe una composición para uso en un método para la deshabituación tabáquica, que comprende administrar a un individuo fumador una composición descrita, por ejemplo una composición que comprende nicotina y un compuesto capaz de reducir la desensibilización de RnACo causada por la nicotina. En otras realizaciones, se describen en la presente memoria métodos para tratar la ansiedad, depresión, síndrome de piernas inquietas, síndrome de Tourette, trastorno de tic crónico o temblor esencial, que comprenden administrar a un paciente una composición o forma farmacéutica o terapia combinada descrita. También se describe un método para tratar trastornos del comportamiento, por ejemplo trastornos compulsivos, tales como trastorno obsesivo-compulsivo y/o trastornos de ansiedad generalizada.

35 También se describe un método para retardar o mejorar el avance de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, tras la administración el agonista nicotínico puede actuar como agente neuroprotector, en donde el efecto neuroprotector puede intensificarse, por ejemplo, mediante la coadministración de un inhibidor de la desensibilización de RnACo.

40 En una realización particular, se describen métodos que proporcionan tratamiento o supresión de la dependencia o uso del tabaco o la nicotina, comprendiendo dichos métodos administrar a un ser humano una composición o forma farmacéutica o terapia combinada descrita. También se describen métodos para tratar la adicción a fármacos, la dependencia o tolerancia hacia estimulantes tales como nicotina, cannabis o cocaína, que comprenden administrar a un paciente una composición o forma farmacéutica o terapia combinada.

45 También se describen en la presente memoria métodos para incrementar el flujo sanguíneo al tejido isquémico en un paciente, que comprenden administrar una composición o forma farmacéutica o terapia combinada descrita, eficaz para estimular la angiogénesis e incrementar el flujo sanguíneo al tejido isquémico. En la presente memoria, se describen en una realización métodos para proporcionar protección neuronal, por ejemplo frente a estrés oxidativo, o bien tales métodos pueden proporcionar, por ejemplo, muerte retardada de, por ejemplo, neuronas del hipocampo que puede haber sido inducida, por ejemplo, por isquemia. Por ejemplo, en una realización se describe en la presente memoria un método para tratar y/o mejorar el accidente cerebrovascular en un paciente que está en riesgo o que ha tenido un accidente cerebrovascular u otra enfermedad vascular. También se describen en la presente memoria métodos para tratar y/o mejorar enfermedades relacionadas con la muerte neuronal (por ejemplo, muerte de neuronas motoras), por ejemplo la esclerosis lateral amiotrófica.

55 También se describen en la presente memoria métodos para tratar trastornos nerviosos periféricos tales como síndrome del túnel carpiano, síndrome de Guillain-Barré o neuropatías diabéticas, amiloides y/o del plexo braquial, que comprenden administrar los compuestos, terapias combinadas y/o formas farmacéuticas descritas.

Por ejemplo, se describe un método para aumentar la eficacia de un agonista nicotínico mediante la inhibición o reducción de la desensibilización de RnACo en un individuo que está siendo tratado con dicho agonista nicotínico, que comprende coadministrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto capaz de reducir

la desensibilización de RnACo, aumentando así la eficacia del agonista nicotínico.

5 Los procedimientos descritos para, por ejemplo, tratar una enfermedad, trastorno o afección del SNC o del SNP pueden, en algunas realizaciones, incluir además la administración de un inhibidor de la desensibilización de un receptor distinto de RnACo. En algunas realizaciones, por ejemplo, dicho inhibidor puede ser el mismo o distinto que el inhibidor de la desensibilización de RnACo contemplado en la presente memoria.

Composiciones y formulaciones

10 Las composiciones proporcionadas en la presente memoria pueden incluir al menos un agonista nicotínico, al menos un inhibidor de la desensibilización de RnACo, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el agonista nicotínico es nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o N-óxido del mismo; y el inhibidor de la desensibilización de RnACo es opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, una composición farmacéutica comprende nicotina y opipramol o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 En algunas realizaciones, las composiciones descritas pueden incluir un agonista nicotínico (por ejemplo, nicotina) y un inhibidor de la desensibilización de RnACo (por ejemplo, opipramol) en una relación en peso de agonista nicotínico:inhibidor de la desensibilización de RnACo de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, por ejemplo, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, de 1:5 a aproximadamente 1:50, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20 o de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:15, por ejemplo aproximadamente 1:14 o aproximadamente 1:13.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en cualquier forma adecuada, entre ellas formas para administración por vía oral, parenteral, transcutánea, mucosa o por inhalación. En algunas realizaciones se pueden administrarse las composiciones en forma de goma de mascar, sobres, parches transdérmicos, cápsulas, comprimidos, pastillas o aerosoles nasales.

Para la administración tópica, las composiciones descritas se pueden administrar en forma de un gel, una crema, una pasta, una loción, un aerosol, una suspensión, un polvo, una dispersión, un bálsamo y una pomada.

25 En algunas realizaciones, la composición para suministro transdérmico es una pomada, crema, gel, loción transdérmica u otra solución o suspensión transdérmica. Preferiblemente, para el suministro transdérmico se puede utilizar un parche transdérmico que puede ser un parche de una sola capa de fármaco en adhesivo, un parche de múltiples capas de fármaco en adhesivo, un parche de depósito, un parche de matriz, un parche de microaguja o un parche iontoforético, que típicamente requiere la aplicación de una corriente continua. Por ejemplo, se puede utilizar un sistema de suministro transdérmico (parche), tal como un dispositivo de suministro transdérmico de nicotina descrito en la patente de EE.UU. 4,839,174. Las composiciones para suministro transdérmico, entre ellos los parches, pueden incluir un potenciador de la penetración cutánea como es conocido en la técnica. En otras realizaciones adicionales, el parche transdérmico está adaptado para la liberación sostenida.

35 En ciertas realizaciones, se pueden administrar por vía oral las composiciones descritas. Para la administración por vía oral, los ingredientes activos pueden presentar la forma de formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto las formas que se pueden tragar como las masticables), cápsulas o cápsulas de gel, preparadas por medios convencionales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata, almidón-glicolato de sodio y similares), agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico) y similares. También se pueden revestir dichos comprimidos por métodos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, una preparación farmacéutica puede estar en forma líquida, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o bien puede presentarse como un producto medicamentoso para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Se pueden preparar estas preparaciones líquidas por medios convencionales, con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes suspensionantes (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido sórbico).

50 Las composiciones descritas se pueden administrar como dosis única o múltiple en cualquier forma adecuada, tal como se ha descrito más arriba, o bien se pueden administrar de manera sustancialmente continua mediante un dispositivo de suministro de fármaco o una composición de liberación sostenida. Por ejemplo, una composición de liberación sostenida puede incluir excipientes tales como poli(lactida-co-glicolida), por ejemplo, micropartículas de PLGA; poliacrilato, látex, almidón, celulosa, dextrano y similares, biovectores supramoleculares, que comprenden un núcleo hidrófilo no líquido (por ejemplo, un polisacárido u oligosacárido reticulados) y, opcionalmente, una capa externa que comprende un compuesto anfílico, tal como un fosfolípido (véanse, por ejemplo, los documentos US 5,151,254, WO 94/20078, WO/94/23701 y WO 96/06638), microesferas biodegradables (por ejemplo, polilactato-poliglicolato) (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.ºs 4,897,268; 5,075,109; 5,928,647;

5,811,128; 5,820,883; 5,853,763; 5,814,344, 5,407,609 y 5,942,252) y partículas con núcleo de fosfato de calcio.

Las dosis contempladas de un agonista nicotínico para uso en los métodos y composiciones descritos deben ser lo suficientemente grandes para producir el efecto deseado, en el cual, por ejemplo, se previene sustancialmente la desensibilización de RnACo y se prolonga la acción del agonista nicotínico y en el cual, además, se reducen sustancialmente o se mejoran los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección. Las dosis no deben ser tan grandes como para causar efectos secundarios adversos. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de agonista nicotínico puede abarcar de 1 a 100 mg por paciente. Por ejemplo, se puede administrar nicotina a razón de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 21 mg/día, o de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 21 mg/día, o aproximadamente 15 mg/día, 20 mg/día o aproximadamente 7 mg/día. En otras realizaciones, se administra un agonista nicotínico, por ejemplo, nicotina, a razón de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día. En situaciones en las que se administra de manera continua un agonista nicotínico, en algunas realizaciones se puede mantener la dosis en los márgenes inferiores para evitar efectos secundarios indeseados.

Se puede administrar opipramol, por ejemplo, a una dosis de aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 150 mg/día o de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 250 mg/día. Por ejemplo, se pueden administrar 200 mg/día, o 125 mg/día, 150 mg/día o 250 mg/día de opipramol. En otra realización, se puede administrar opipramol a razón de aproximadamente 0,2 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día.

La presente invención también describe el uso de un compuesto capaz de reducir la desensibilización de RnACo causada por un agonista nicotínico, para preparar un medicamento que comprende también un agonista nicotínico o para ser administrado con un medicamento que comprende un agonista nicotínico, a fin de tratar una enfermedad, trastorno o afección que responda a la administración de un agonista nicotínico.

La presente invención también describe un paquete o kit para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que responda a la administración de un agonista nicotínico, por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección del SNC o del SNP, comprendiendo dicho kit una composición farmacéutica que comprende un agonista nicotínico, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la desensibilización de RnACo y un folleto con instrucciones para la administración de dichas composiciones con el fin de tratar una enfermedad, trastorno o afección que responda a la administración de un agonista nicotínico.

Las composiciones farmacéuticas del kit pueden estar comprendidas cada una en un recipiente, y el kit puede comprender dos recipientes, un primer recipiente que contiene un agonista nicotínico y un portador farmacéuticamente aceptable, y un segundo recipiente que contiene un inhibidor de la desensibilización de RnACo y un portador farmacéuticamente aceptable, y el folleto. Las dos composiciones farmacéuticas pueden presentarse en una formulación similar, por ejemplo, cada una de ellas presentarse en forma de un parche transdérmico, o en formas de formulación distintas, por ejemplo, una se presenta en forma de un parche transdérmico y la otra se presenta como forma oral. Por ejemplo, la nicotina puede estar incluida dentro de un parche transdérmico y el opipramol estar en forma de comprimidos. En otra realización, el kit incluye una primera forma farmacéutica, por ejemplo un parche transdérmico, que incluye un agonista nicotínico (por ejemplo, nicotina) y una segunda forma farmacéutica, por ejemplo un parche transdérmico que incluye un inhibidor de la desensibilización de RnACo (por ejemplo, opipramol), e instrucciones para su uso.

También se proporciona un dispositivo médico de liberación controlada para suministrar una composición que comprende a) nicotina, b) opipramol o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo; que es capaz de suministrar la composición con una tasa de suministro predeterminada a un paciente. En una realización, la tasa de suministro predeterminada es sustancialmente continua a lo largo de al menos 1 día.

Se pretende que los ejemplos siguientes ilustren los métodos de la presente invención. Muchas otras realizaciones de esta invención serán evidentes para un experto en la técnica.

Ejemplos

Materiales y métodos

(i) *Células* - La línea celular SK-N-SH de neuroblastoma humano se obtuvo de la American Type Culture Collection (ATTC).

(ii) *Animales* - En los experimentos se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho adultas jóvenes (de 240 g a 290 g) (Charles River, EE.UU., o Harlan, Israel).

(iii) *Fármacos* - Se disolvieron nicotina (Sigma); opipramol (Rafa Laboratories Ltd. Jerusalén, Israel), McN-A-343 (cloruro de 4-(N-[3-clorofenil]-carbamoiloxi)-2-butilil-trimetilamonio - de R.B.I., EE.UU.), galantamina (Sigma, Israel), lidocaína (Sigma) y clomipramina (Sigma) en solución salina al 0,9% antes de su uso.

(iv) *Determinación de la hipotermia inducida por nicotina* - Se dispusieron ratas individualmente en jaulas experimentales mantenidas a 25°C, y se les dejó reposar durante 1 hora antes de la inyección de fármaco. Durante este período, se midió a intervalos de 15 o 30 minutos la temperatura corporal con el fin de excluir el efecto de la manipulación sobre la temperatura del animal. La temperatura corporal se midió con una sonda rectal con termistor (M.R.C, Israel, sensibilidad 0,1°C). Se lubricó la sonda con petróleo antes de insertarla en el recto hasta una profundidad de 2 cm. Los datos se presentan como cambios en la temperatura rectal desde los valores basales. Los valores basales son los tomados inmediatamente antes de la inyección de fármaco (tiempo 0).

(v) *Laberinto de plataforma elevada (LPE)* - La finalidad del LPE es determinar los efectos ansiolíticos de los fármacos ensayados. El tiempo que los animales de experimentación pasan en el brazo abierto del laberinto es una indicación del efecto ansiolítico, cuanto más largo es el tiempo, mayor es el efecto ansiolítico. El LPE es un dispositivo de madera, en forma de cruz, que consta de cuatro brazos dispuestos en forma de un signo más. Dos de los brazos no tienen paredes laterales ni finales (brazos abiertos, de 30x5x0,25 cm). Los otros dos brazos tienen paredes laterales y paredes finales, pero están abiertos por arriba (brazos cerrados, de 30x5x15 cm). El laberinto está elevado a una altura de 50 cm. Los animales se mantienen en una caja relativamente oscura antes de la exposición al laberinto, con el fin de aumentar su comportamiento exploratorio. Las pruebas se realizaron en un ambiente silencioso bajo luz tenue. Se llevaron al laboratorio los animales y se dejaron allí sin molestarlos durante 1 hora antes del experimento. Se colocó individualmente cada rata en la plataforma central de 5x5, mirando hacia un brazo abierto, y dos observadores, sentados en la misma habitación, la observaron durante 5 minutos, registrando el tiempo que los animales pasaron en el brazo abierto.

(vi) *Análisis estadístico* - Los resultados se expresan como media \pm E.E.M de los datos obtenidos para todos los animales en cada grupo de tratamiento. Los resultados se analizaron utilizando las pruebas ANOVA ($\alpha = 0,05$) o t de Student según la conveniencia.

Ejemplo 1. Efecto de opipramol y MCN-A-343 sobre la afluencia de calcio inducida por nicotina en células cultivadas.

Se cultivaron células de neuroblastoma humano SK-N-SH, conocidas por expresar RnACo, en medio esencial mínimo de Eagle (DMEM) modificado por Dulbecco/Vogt, hasta la confluencia en una placa de 24 pocillos. Se añadió a células cultivadas en placas de 24 pocillos DMEM que contenía $^{45}\text{Ca}^{2+}$ sin ninguna otra adición (1) o con nicotina 50 μM (2) o con nicotina 50 μM + opipramol 10 μM (3) y se preincubaron con medio solo durante 15 minutos y luego se lavaron rápidamente. Se determinó la radioactividad intracelular para cada una de las condiciones. También se añadió el mismo medio con nicotina a células que habían sido preincubadas durante 15 minutos, o bien con nicotina 50 μM sola (4) o con nicotina 50 μM + opipramol 10 μM (5). Se determinó la captación de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ al cabo de 10 minutos. La activación de los receptores nicotínicos provoca la afluencia de calcio, por lo que es una medida de la actividad de receptores nicotínicos.

En la Figura 1 se muestran los resultados con opipramol. La primera exposición a la nicotina provocó un aumento de la afluencia de calcio (2) en comparación con la captación basal en ausencia de nicotina (1). La simulación de las células para la primera vez con nicotina en presencia de opipramol también provocó un aumento significativo de la captación de calcio (3), que fue solo ligeramente menor en comparación con el obtenido con la primera estimulación con nicotina sola. Sin embargo, cuando se expusieron las células por segunda vez a nicotina (4), el flujo de calcio se redujo considerablemente, debido a la desensibilización del receptor de RnACo. En comparación, cuando las células habían sido estimuladas con nicotina y opipramol durante la primera estimulación, se observó solamente una ligera disminución de la captación de $^{45}\text{Ca}^{2+}$, y en la segunda estimulación la desensibilización de RnACo se redujo notablemente (5), lo que indica que el opipramol reduce la desensibilización del receptor. DPM = desintegraciones por minuto. Se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó Mc-N-A-343 10 μM en lugar de opipramol (no mostrado).

Ejemplo 2. Efecto de opipramol sobre la contracción de músculo liso inducida por nicotina y en la desensibilización inducida por nicotina en la preparación de íleon de cobaya.

Se unió el extremo libre de un músculo liso de íleon de una cobaya a un transductor de desplazamiento de fuerza. Se monitorizó continuamente la tensión isométrica del músculo liso enviando a un ordenador la señal de transductor preamplificada. La adición de nicotina 25 μM provocó contracción muscular. Se cuantificó mediante el transductor de desplazamiento el pico obtenido con esta concentración de nicotina, y se normalizó y se definió como 100% de contracción, tal como se muestra en la barra negra izquierda de la Figura 2 (1ª estimulación; barra 1).

El opipramol redujo el efecto de la nicotina hasta aproximadamente 50% del inducido por la nicotina sola (1ª estimulación; barra 2). 10 minutos después de la adición de nicotina se lavó la preparación de íleon con solución fisiológica, y después se añadió nuevamente a la preparación de músculo, durante 10 minutos adicionales, nicotina a una concentración final de 25 μM (2ª estimulación; barra 3). Como puede verse, la nicotina no indujo contracción muscular durante la segunda estimulación (2ª estimulación; barra 4) debido a la desensibilización de receptores. Sin embargo, si la primera estimulación se había realizado en presencia de opipramol (tal como representa la barra 2 en la 1ª estimulación), la nicotina indujo una respuesta casi completa durante la segunda estimulación (barra 4), lo que indica que el opipramol había impedido o reducido la desensibilización de RnACo.

Cuando se administró nicotina junto con opipramol, el efecto de la nicotina se mantuvo constante durante una hora hasta la eliminación de los fármacos por lavado (datos no mostrados), indicando que el opipramol previene efectivamente la desensibilización de RnACo.

Ejemplo 3. Efecto del opipramol sobre la hipotermia inducida por nicotina en ratas.

5 Se dividieron ratas en tres grupos de tratamiento, cada uno con 5 ratas, de la manera siguiente: 1. tratamiento con nicotina (2 mg/kg); 2. tratamiento con opipramol (20 mg/kg); 3. tratamiento con opipramol (20 mg/kg) junto con nicotina (2 mg/kg). Se inyectó a las ratas nicotina dos veces el primer día (Figura 3A, D-1, panel izquierdo) y tres veces los días 2 (Figura 3A, D-2, panel central) y 3 (Figura 3A, D-3, panel derecho). Los intervalos entre las inyecciones fueron de 3 horas, de acuerdo con el tiempo necesario para regresar a la temperatura corporal normal.

10 Se inyectó nicotina con y sin opipramol, y se midió a intervalos de 30 minutos la temperatura corporal. En la Figura 3 se muestran los resultados (Figura 3A: Círculos llenos - Ratas inyectadas con nicotina (2 mg/kg) tres veces al día a intervalos de 3 horas durante tres días consecutivos (N = 5); Triángulos invertidos - Ratas inyectadas con opipramol (20 mg/kg) tres veces al día a intervalos de 3 horas durante tres días consecutivos (N = 5); Cuadrados llenos - Ratas inyectadas con nicotina (2 mg/kg) y opipramol (20 mg/kg) tres veces al día a intervalos de 3 horas durante tres días consecutivos (N = 5). D, día; Iny., Inyección; Opi., opipramol; Nic., nicotina). Cuando se inyectó nicotina (2 mg/kg) repetidamente durante tres días consecutivos, la magnitud de la disminución de la temperatura corporal inducida por una dosis constante de nicotina se hizo progresivamente más pequeña ($P < 0,05$), lo que indica desensibilización de los RnACo. Cuando se inyectó opipramol junto con nicotina en el segundo y tercer día, la magnitud de la reducción de la temperatura corporal fue significativamente mayor que la inducida por nicotina sola ($P < 0,001$) después de la segunda y la tercera inyección. El opipramol solo provocó solamente una ligera disminución de la temperatura corporal. Figura 3A: cada punto es la media \pm E.E.M. del cambio en la temperatura corporal en comparación con la temperatura medida en el tiempo 0 (antes de la primera inyección) para al menos cinco ratas. La Figura 3B representa un histograma de barras que representa la media \pm E.E.M. del cambio máximo en la temperatura corporal en comparación con la temperatura medida justo antes de la inyección.

25 Ejemplo 4. Efecto del opipramol o la galantamina sobre la hipotermia inducida por nicotina en ratas

Siguiendo un protocolo similar al del Ejemplo 3, se inyectaron opipramol (20 mg/kg) o galantamina (5 mg/kg) con y sin nicotina. Se registró la temperatura corporal a intervalos de 30 minutos. La Figura 4 muestra los resultados. Figura 4A: cada punto es la media \pm E.E.M. del cambio en la temperatura corporal en comparación con la temperatura medida en el tiempo 0 (antes de la primera inyección) para al menos cinco ratas. 4B: histograma de barras que representa la media \pm E.E.M. del cambio máximo en la temperatura corporal en comparación con la temperatura medida justo antes de la inyección.

Ejemplo 5. Efecto de la administración repetida de nicotina sobre la ansiedad en ratas

Esta prueba se utiliza para evaluar la ansiedad. Se repartieron aleatoriamente ratas en cinco grupos, cada uno de 5 animales, y luego se las sometió a la prueba en un laberinto en cruz elevado (LCE). En el primer grupo (testigo), se inyectó a las ratas solución salina una vez al día; en el segundo grupo se inyectó a las ratas nicotina (0,5 mg/kg o 2 mg/kg) tres veces al día y se las sometió a la prueba en el laberinto después de la tercera inyección; en el tercer grupo se inyectó a las ratas opipramol (10 mg/kg) tres veces al día y luego se las sometió a la prueba en el laberinto; en el cuarto grupo se inyectó a las ratas tres veces al día opipramol (10 mg/kg) o galantamina (5 mg/kg) y nicotina (2 mg/kg o 0,5 mg/kg), y se las sometió a la prueba en el laberinto después de la última inyección. Se evaluó la respuesta de comportamiento en el LCE a la nicotina 30 minutos después de la primera inyección, y luego otra vez 30 minutos después de la tercera inyección. Como puede verse en la Figura 5, una inyección de nicotina aumentó significativamente el tiempo que pasaron las ratas en el brazo abierto, lo que indica el efecto ansiolítico de la nicotina. Sin embargo, la nicotina, tanto en la dosis de 0,5 mg/kg como en la de 2 mg/kg, no indujo un efecto ansiolítico durante la segunda inyección, debido a la desensibilización de receptor. Cuando se inyectó nicotina junto con galantamina o con opipramol, se observó el efecto ansiolítico en la segunda inyección (con nicotina 0,5 mg/kg), lo que indica que tanto la galantamina como el opipramol inhibieron la desensibilización de RnACo. El opipramol parece más eficaz en este ensayo, ya que también inhibió la desensibilización cuando se elevó a 2 mg/kg la dosis de nicotina. La galantamina no fue eficaz para inhibir la desensibilización de RnACo a esta dosis de nicotina. Los histogramas de barras representan la media del tiempo pasado en los brazos abiertos \pm E.E.M. La Figura 5A representa los resultados a dosis bajas de nicotina (0,5 mg/kg), la Figura 5B representa la dosis alta de nicotina (2 mg/kg), la Figura 5C muestra una comparación entre galantamina y opipramol con distintas dosis de nicotina.

Ejemplo 6. Efecto de nicotina y opipramol en la expresión de ARNm de FNDC en el córtex de rata

Se inyectó por vía intraperitoneal (ip) nicotina sola (0,5 mg/kg) o bien opipramol (10 mg/kg) o nicotina (0,5 mg/kg) + opipramol (10 mg/kg) a ratas (5 por grupo), a intervalos de 2 horas, durante un único día. Se disolvieron los fármacos en solución salina y se utilizaron en el mismo día. Cada inyección tenía un volumen de 1 ml/kg de peso corporal. Se sacrificaron los animales 90 minutos después de cada inyección y se determinaron, en homogeneizados de la corteza cerebral de cada animal, el ARNm de factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) y de β -actina.

5 Se prepararon homogeneizados de la corteza cerebral de la manera siguiente: se sometieron a ultrasonidos tejidos cerebrales de rata durante 15 segundos y se obtuvo el ARN total usando el reactivo Trizol (Molecular Research Center, Cincinnati, OH, EE.UU.), según las instrucciones del fabricante. Se cuantificaron las concentraciones de ARN midiendo las absorbancias a 260 y 280 nm. Se realizó la transcripción inversa del ARN en ADNc durante 45 minutos a 42°C. Se diluyeron 1:40 los productos de ADNc en el caso del FNDC y 1:1000 en el caso de la β -actina (un gen de referencia como patrón interno). Para amplificar secuencias específicas de genes, se aplicaron técnicas de PCR utilizando ReadyMix PCR Master Mix (AB-genes, Surrey, R.U.) y secuencias de cebadores específicos para FNDC y beta-actina. Se separaron los productos mediante electroforesis sobre agarosa y se cuantificaron las bandas mediante un analizador de imagen.

10 La Figura 6 muestra los resultados (media \pm E.E.M. de la relación de niveles de ARNm de FNDC/ β -actina) de inyecciones de un testigo (solución salina), nicotina sola (primera y tercera inyecciones), opipramol solo (tercera inyección) e inyección de opipramol/nicotina (tercera inyección). Como puede verse, el ARNm de FNDC aumenta como resultado del tratamiento de los animales con nicotina. Una inyección repetida de nicotina fue acompañada de un aumento mucho menor en el ARNm de FNDC, como resultado de la desensibilización de RnACo. Sin embargo, cuando se inyectó nicotina junto con opipramol, se inhibió la desensibilización de RnACo y el nivel de ARNm de FNDC aumentó incluso por encima de lo que se observó con nicotina sola, lo que indica que el opipramol puede potenciar el efecto de la nicotina e inhibir la desensibilización de RnACo. El opipramol solo no tuvo ningún efecto sobre el nivel de ARNm de FNDC.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia) Efecto de clomipramina sobre la hipotermia inducida por nicotina en ratas.

20 Siguiendo un protocolo similar al del Ejemplo 3, se inyectó a ratas nicotina (2 mg/kg) sola o en combinación con clomipramina (30 mg/kg), en 3 ocasiones, separadas por 2 horas. Se midió la temperatura corporal (°C) 30 minutos después de la inyección. La Figura 7 representa la disminución máxima en la temperatura corporal después de cada inyección. Como puede verse, cuando se inyectó nicotina sola, se observó una disminución gradual del efecto hipotérmico, lo que indica la desensibilización de RnACo. La clomipramina inhibió hasta cierto punto el efecto de la nicotina en la primera inyección, pero no se observó ninguna reducción adicional en el efecto hipotérmico de la nicotina en inyecciones consecutivas, lo que sugiere que la clomipramina inhibe la desensibilización de RnACo.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia) Efecto de lidocaína sobre la hipotermia inducida por nicotina en ratas.

30 El diseño experimental fue similar al descrito en el Ejemplo 3. Se administraron a ratas nicotina (2 mg/kg), lidocaína (15 mg/kg) y nicotina + lidocaína (2 mg/kg + 15 mg/kg), 2 veces al día durante dos días, siguiendo el protocolo precedente. Las Figuras 8A-8B representan los resultados en el día 1 y el día 2, respectivamente, que indican que la lidocaína mantenía el efecto hipotérmico de la nicotina en comparación con la pérdida del efecto hipotérmico de la nicotina cuando se administró sola. Estos resultados demuestran que la lidocaína inhibe la desensibilización de RnACo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un agonista nicotínico y un inhibidor de la desensibilización de receptor nicotínico de acetilcolina (RnACo), y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el agonista nicotínico es nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de la misma; y el inhibidor de la desensibilización de RnACo es opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el agonista nicotínico es nicotina y el inhibidor de la desensibilización de RnACo es opipramol.
- 10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde el agonista nicotínico y el inhibidor de la desensibilización de RnACo están presentes en una relación en peso de agonista nicotínico:inhibidor de la desensibilización de RnACo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:100, preferiblemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20, con mayor preferencia aproximadamente 1:14.
- 15 4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición es adecuada para administración por vía oral, parenteral, transcutánea, mucosa, transdérmica o por inhalación, y está preferiblemente en forma de una goma de mascar, película delgada, sobre, parche transdérmico, cápsula, comprimido o aerosol nasal.
- 20 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, que es un parche transdérmico que comprende nicotina y opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para administración transdérmica o tópica.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el parche transdérmico está formulado para proporcionar suministro sustancialmente continuo de la nicotina y el opipramol a un paciente.
7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, diseñada para el suministro con liberación controlada del agonista nicotínico y del inhibidor de la desensibilización de RnACo con una tasa de suministro predeterminada, en donde dicha tasa de suministro predeterminada es preferiblemente de manera sustancialmente continua a lo largo de al menos 1 día.
- 25 8. La composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 7, que comprende nicotina y opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico (SNP), o para uso en la inducción de la deshabituación tabáquica.
- 30 10. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección del SNC o del SNP se selecciona de un trastorno cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de déficit de atención (TDA), demencia vascular, enfermedad con cuerpos de Lewy, demencia postraumática, enfermedad de Pick, esclerosis múltiple, enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, adicción a la nicotina, adicción al alcohol, adicción al cannabis, afecciones neurológicas asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o enfermedad de Huntington.
- 35 11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento o supresión de la dependencia o del uso del tabaco o la nicotina y, por tanto, la inducción de la deshabituación tabáquica.
- 40 12. Un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de la misma, una composición farmacéutica que comprende opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para la administración de dichas composiciones el fin de tratar una enfermedad, trastorno o afección del SNC o del SNP, o para inducir la deshabituación tabáquica, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección del SNC o del SNP o para uso en la inducción de la deshabituación tabáquica.
- 45 13. El kit para uso según la reivindicación 12, en donde cada composición farmacéutica está en forma de un parche transdérmico.
14. El kit para uso según la reivindicación 13, que comprende un primer parche que comprende nicotina y un segundo parche que comprende opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 15. El kit para uso según la reivindicación 14, que comprende un primer parche que comprende nicotina y un segundo parche que comprende opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para administración transdérmica o tópica.
16. El kit para uso según la reivindicación 15, en donde cada parche está formulado para proporcionar suministro

sustancialmente continuo de la nicotina y el opipramol.

- 5 17. El kit para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde dicho trastorno del SNC se selecciona de un trastorno cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de déficit de atención (TDA), demencia vascular, enfermedad con cuerpos de Lewy, demencia postraumática, enfermedad de Pick, esclerosis múltiple, enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, adicción a la nicotina, adicción al alcohol, adicción al cannabis, afecciones neurológicas asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o enfermedad de Huntington.
- 10 18. Un dispositivo médico de liberación controlada que comprende una composición que comprende nicotina y opipramol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; que es capaz de suministrar la composición con una tasa de suministro predeterminada a un paciente.
19. El dispositivo médico de liberación controlada según la reivindicación 18, en donde la tasa de suministro predeterminada es sustancialmente continua a lo largo de al menos 1 día.

Fig. 1

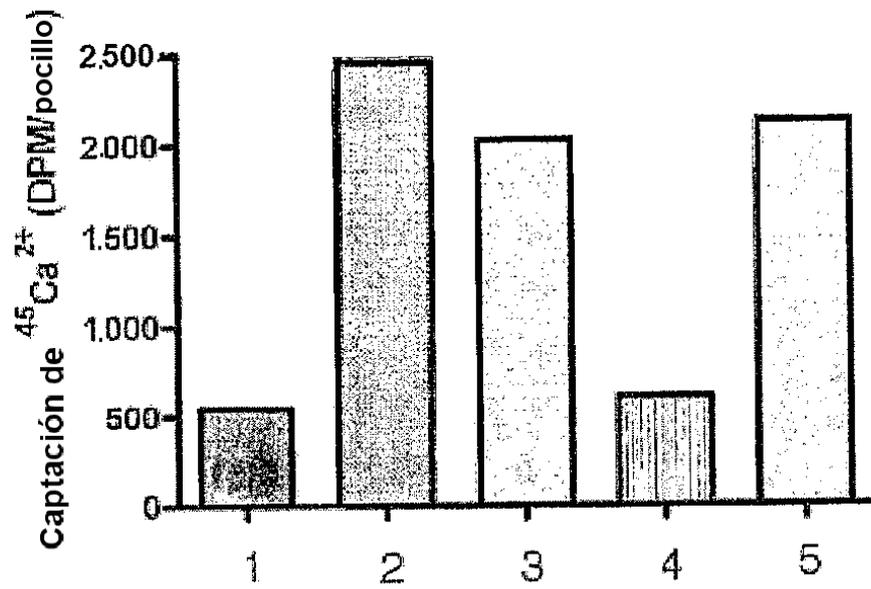


Fig. 2

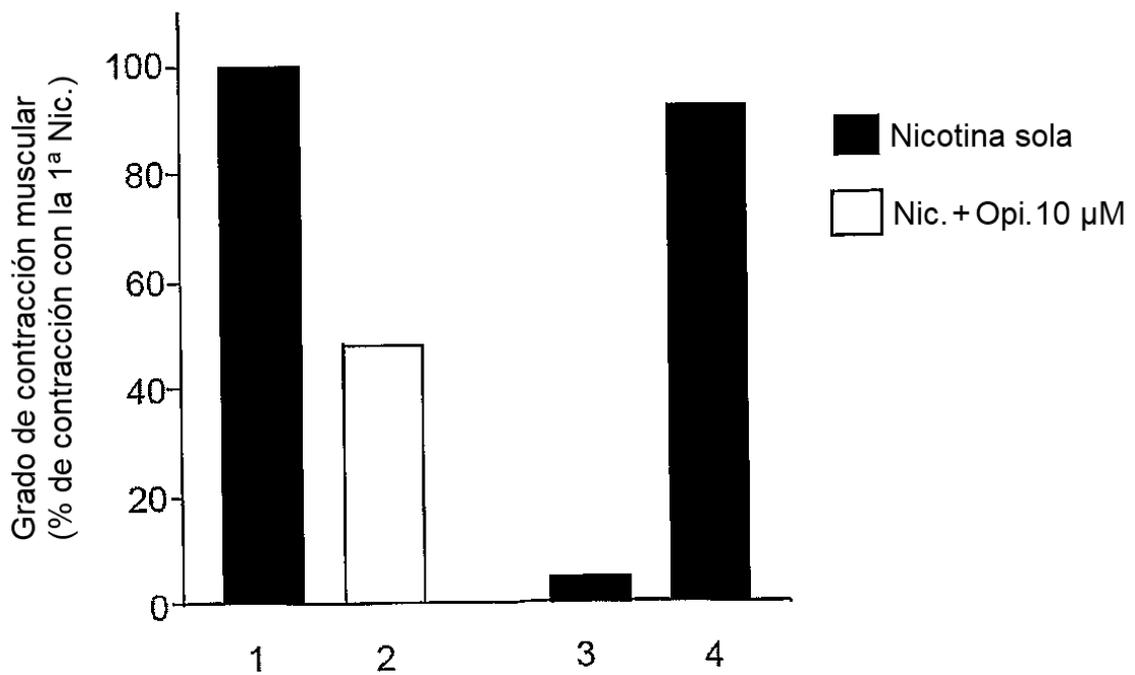


Fig. 3A

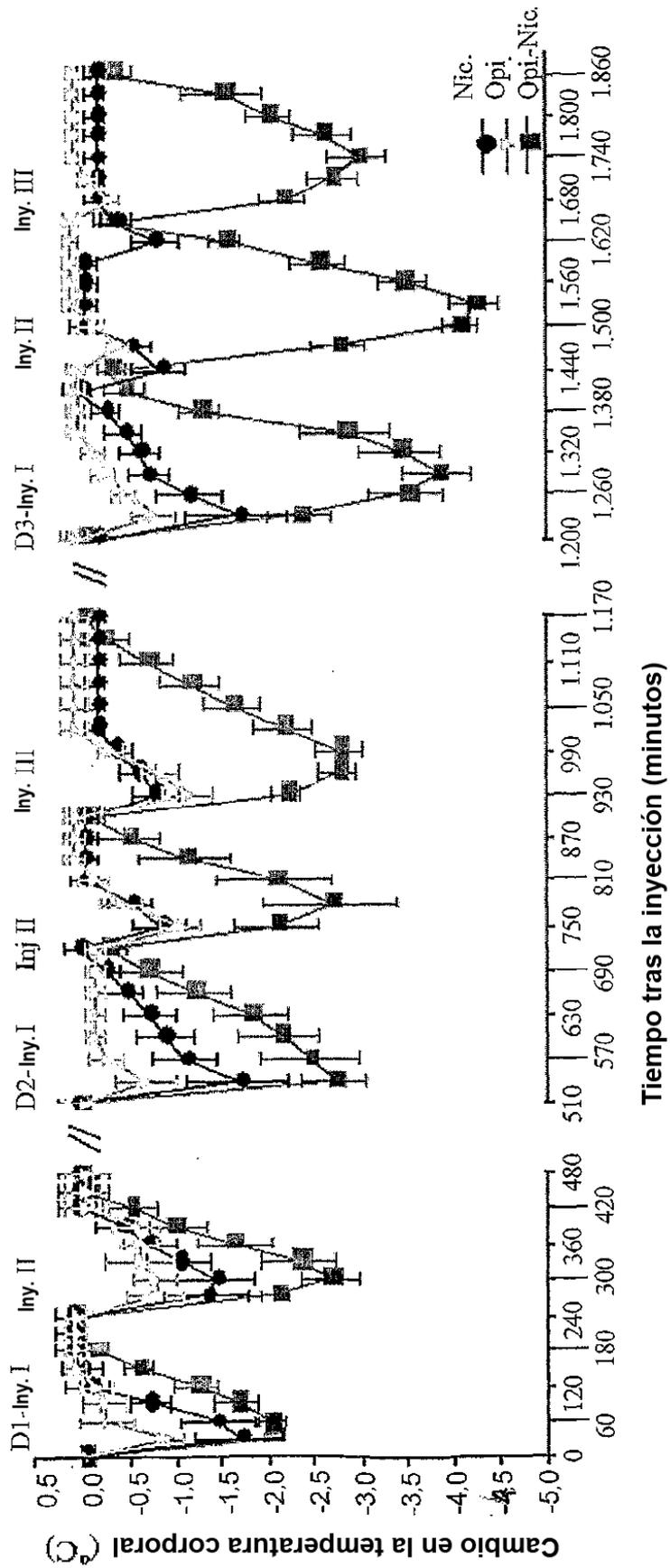


Fig. 3B

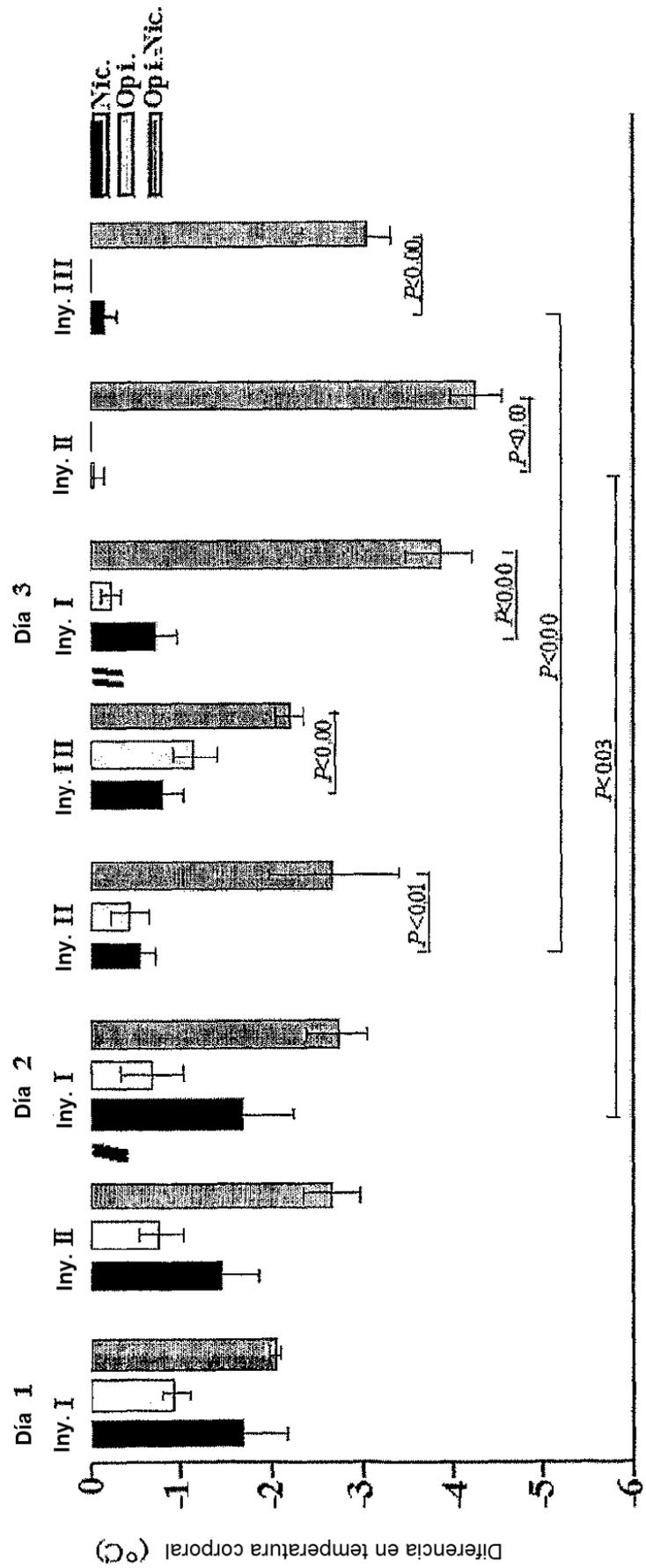


Fig. 4A

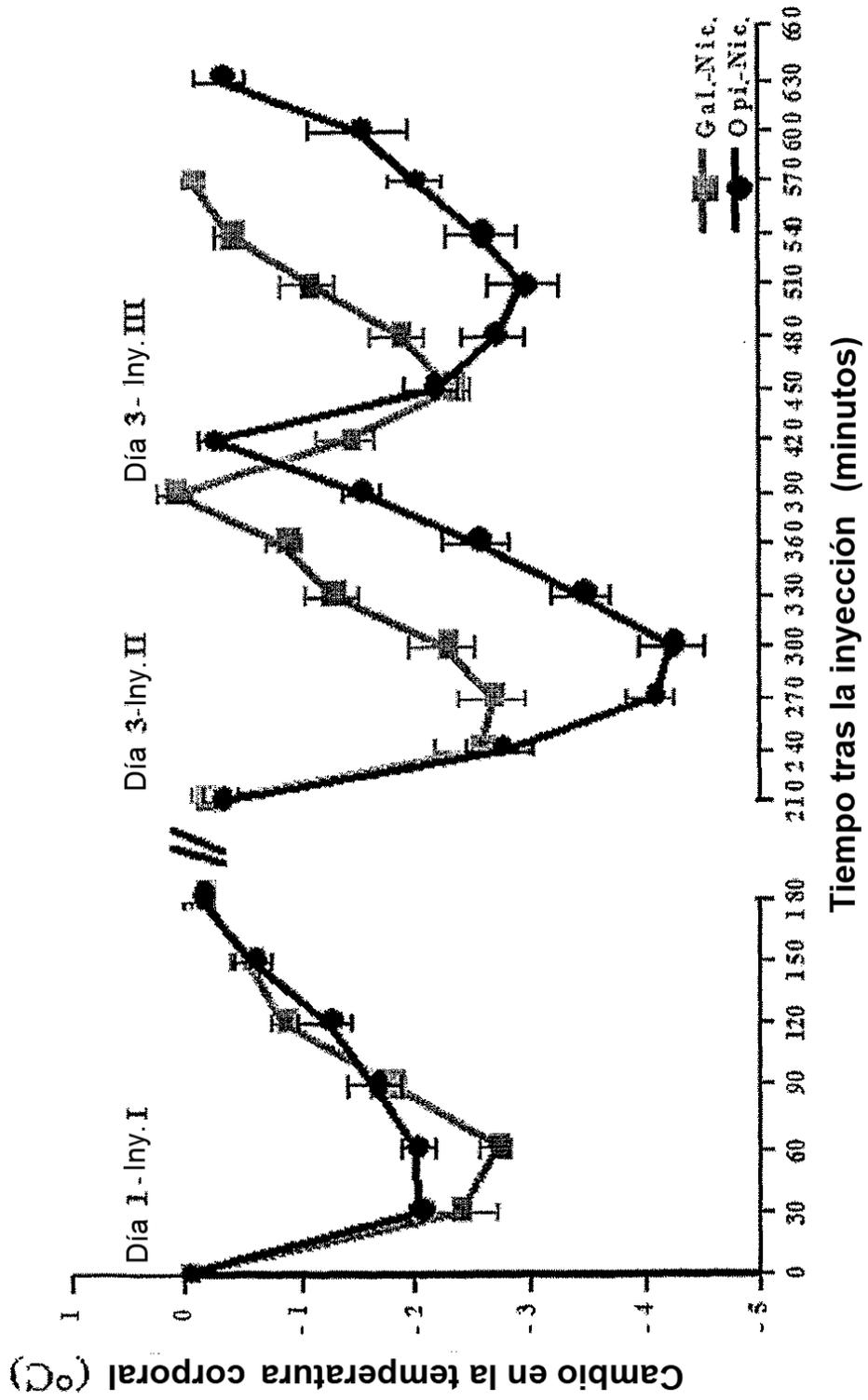


Fig. 4B

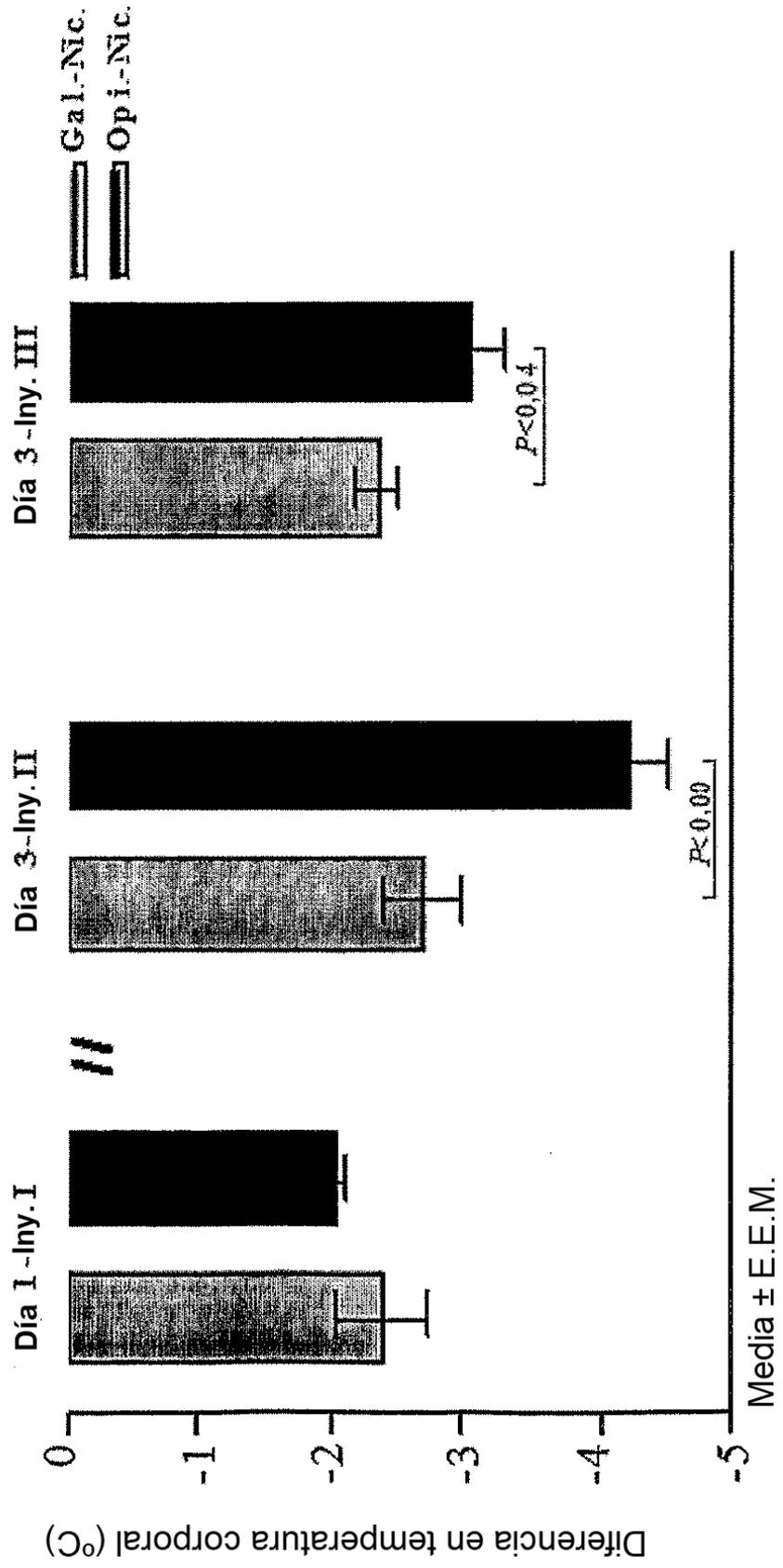


Fig. 5A

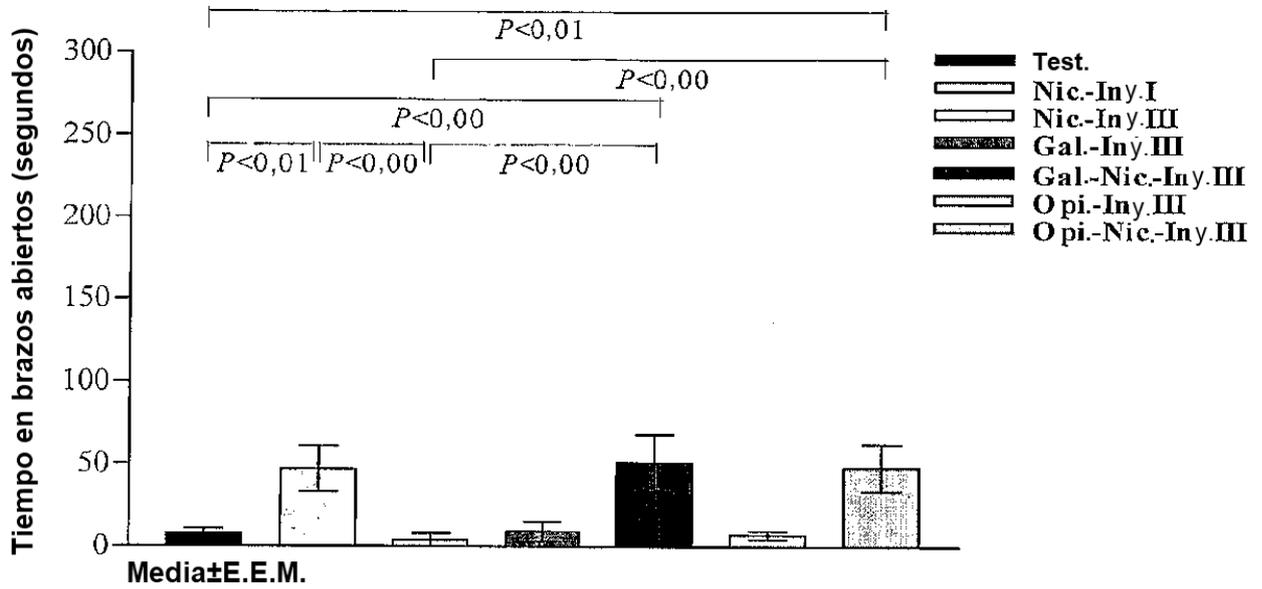


Fig. 5B

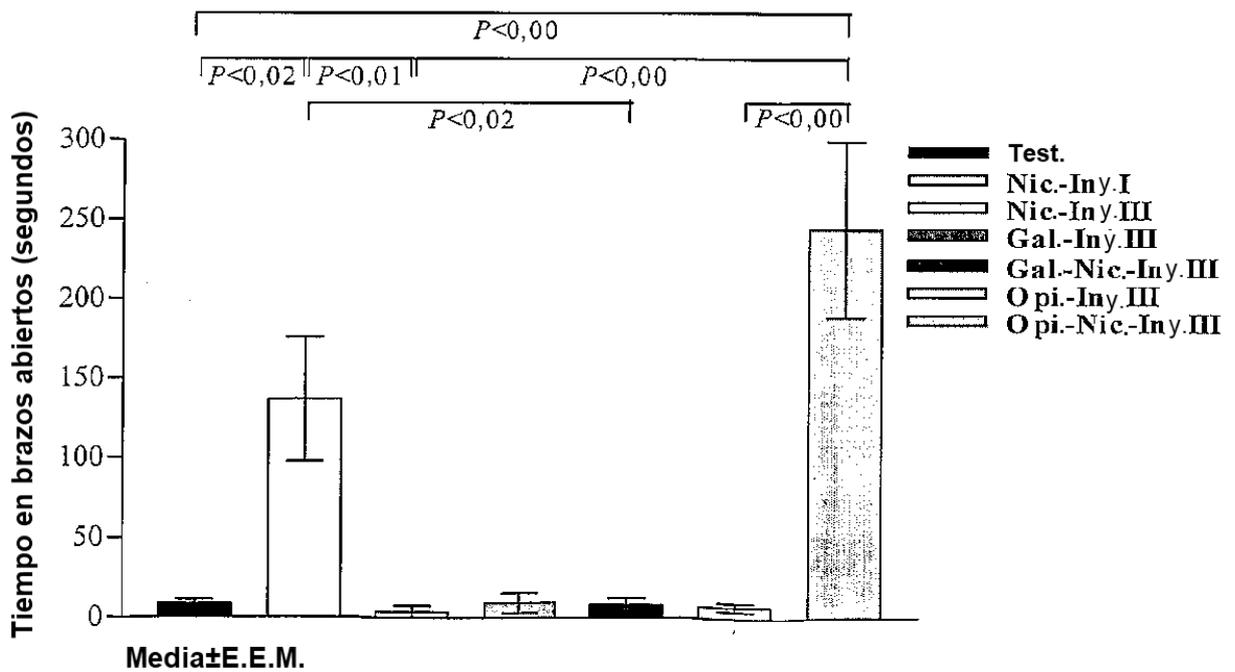


Fig. 5C

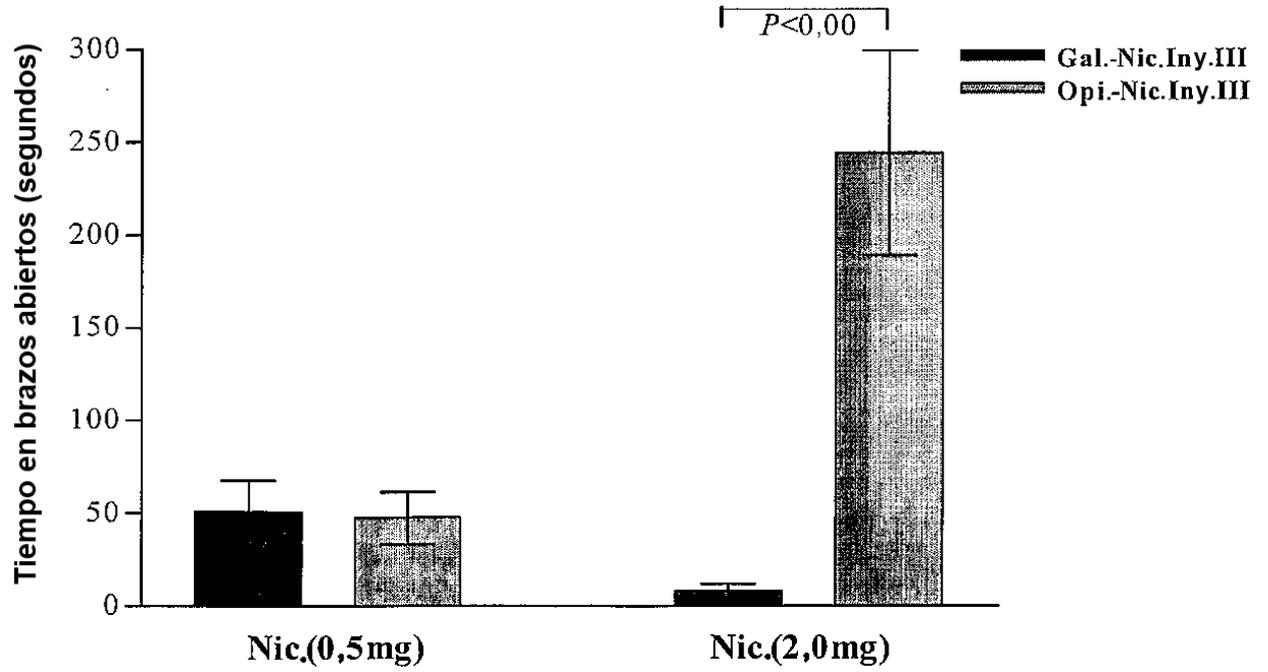


Fig. 6

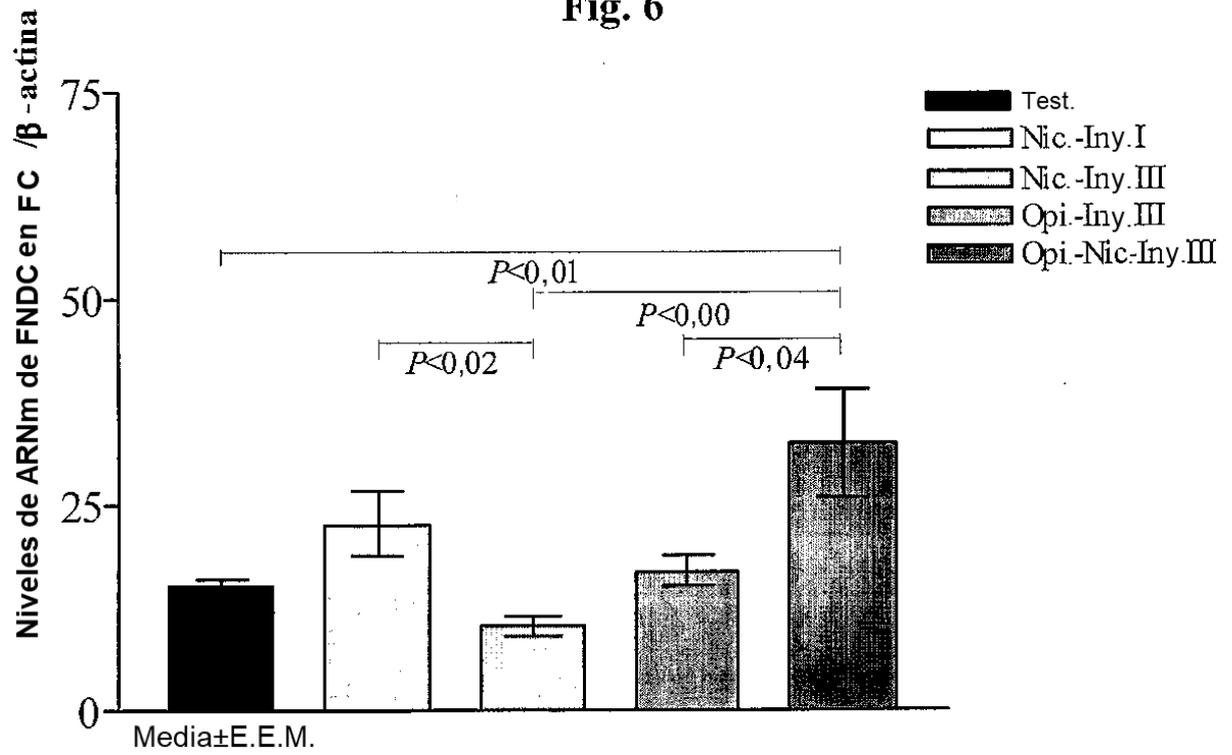


Fig. 7

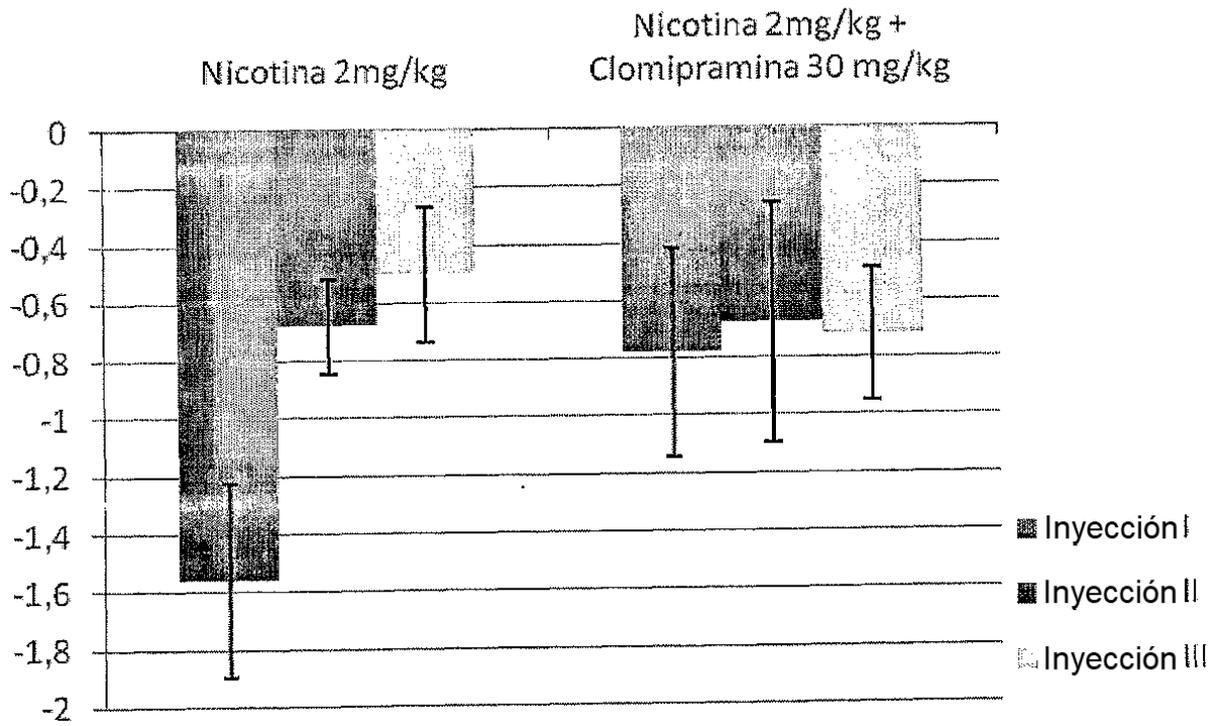


Fig. 8A

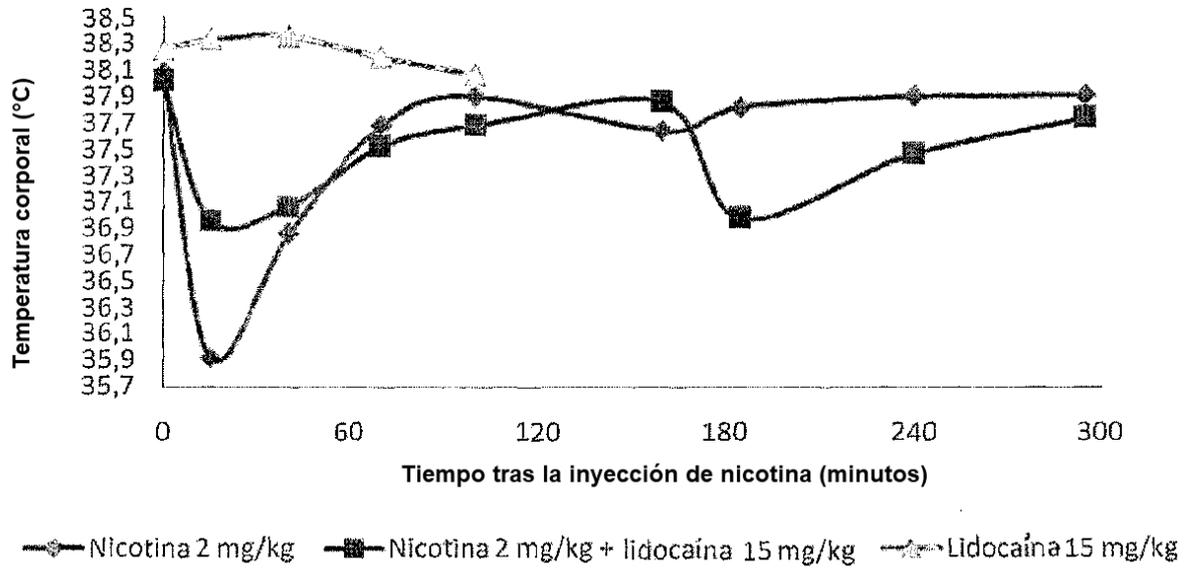


Fig. 8B

