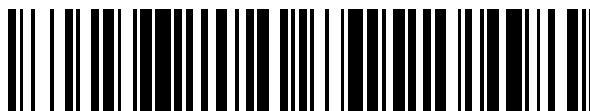


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 390**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A24D 3/14 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2008** **PCT/FI2008/050507**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2009** **WO09034232**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008** **E 08805430 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2197436**

54 Título: **Pastilla para chupar para uso en la reducción de la dependencia del tabaco y/o del alcohol**

30 Prioridad:

14.09.2007 FI 20070705

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

15.03.2018

73 Titular/es:

BIOHIT OYJ (100.0%)

LAIPPATIE 1

00880 HELSINKI, FI

72 Inventor/es:

SUOVANIEMI, OSMO;

SALASPURO, MIKKO;

SALASPURO, VILLE y

MARVOLA, MARTTI

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 2 659 390 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

Pastilla para chupar para uso en la reducción de la dependencia del tabaco y/o del alcohol

- 5 Fumar es causa de diversos efectos que son perjudiciales para la salud. En una medida extraordinariamente significativa, aumenta el riesgo de varios cánceres, tales como el cáncer de pulmón, boca, faringe, laringe, esófago y estómago. Fumar causa enfermedad coronaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Fumar durante el embarazo provoca un aumento en la tasa de muertes fetales y neonatales, parto prematuro y el bajo peso al nacer de los recién nacidos. Los niños de padres que fuman padecen más a menudo bronquitis y neumonía y tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer más adelante a lo largo de su vida.
- 10 A pesar de estar muy advertidos de los diversos riesgos graves para la salud, los fumadores encuentran extremadamente difícil dejar de fumar. Hay aproximadamente 1.300 millones de fumadores en el mundo. Incluso si intentaran dejar de fumar mediante la terapia de reemplazo de nicotina, solo alrededor del 20% tendrían éxito en su rechazo del tabaco en un período de 12 meses (Rose, 2006, Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction (nicotina y factores no nicotínicos en la adicción a los cigarrillos). Nicotine Tob. Res. 3, 383 - 390 y Willemsen et al., 2003, Ned. Tijdschr. Geneesk. Se ha estimado que fumar provoca 5 millones de muertes al año en el mundo,
- 15 principalmente debidas al cáncer de pulmón, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades cardiovasculares (Ezzati y López, 2003, The Lancet 362: 847 - 852).
- También se sabe que el alcohol provoca cáncer. De acuerdo con Salaspuro (Salaspuro, M. Best Pract Res Clin. Gastroenterol (2003) 17: 679 - 94) y Francheschi et al. (Cancer Res (1990) 50: 6502 - 07), fumar y beber alcohol al mismo tiempo multiplica por 150 los riesgos de desarrollar un cáncer del aparato digestivo. Se ha estimado que
- 20 aproximadamente 2 millones de personas al año desarrollan cánceres del aparato digestivo superior, que son principalmente causados por fumar y beber alcohol.
- El hallazgo de un método, una composición o un programa que haga posible que dejen de fumar los fumadores y que los grandes consumidores de alcohol se abstengan de consumirlo, tendría enormes consecuencias sobre la salud nacional.
- 25 Se ha observado que el acetaldehído provoca cáncer en animales y que también comprende un carcinógeno local, cuando se presenta en la saliva humana y en el tracto digestivo.
- Salaspuro et al. 2004 (Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva (Efecto sinérgico del consumo de alcohol y tabaco sobre la concentración in vivo de acetaldehído en saliva). Int J Cancer. 2004 10 de septiembre; 111 (4): 480 - 3) han demostrado que el promedio
- 30 del contenido de acetaldehído en saliva in vivo de los fumadores, incluso sin fumar, después de disfrutar del etanol, es aproximadamente dos veces más alto que en los no fumadores a lo largo de un período completo de control de 160 minutos (Fig. 1). El área bajo la curva que describe el acetaldehído en la saliva de los fumadores fue considerablemente mayor que para los no fumadores, $114,8 \pm 11,5 \mu\text{M} \times \text{h}$ en comparación con el valor $54,2 \pm 8,7 \mu\text{M} \times \text{h}$, ($p = 0,002$), respectivamente.
- 35 Durante la acción de fumar activa, el acetaldehído en la saliva in vivo aumentó hasta diez veces los niveles que se produjeron cuando se disfrutó solamente de etanol. El acetaldehído en la saliva aumentó inmediatamente cuando se empezó a fumar, pero también disminuyó rápidamente después de dejar de fumar (Fig. 2). El área bajo la curva que describe el acetaldehído en los fumadores fue siete veces mayor en comparación con los no fumadores, siendo la diferencia significativa, $369,5 \pm 12,2 \mu\text{M} \times \text{h}$, respectivamente, en comparación con el valor $54,2 \pm 8,7 \mu\text{M} \times \text{h}$, ($p = 0,001$). Durante la acción de fumar activa, el acetaldehído en la saliva aumentó desde su nivel básico hasta un valor
- 40 de $261,4 \pm 45,5 \mu\text{M}$. El acetaldehído en la saliva aumentó inmediatamente cuando comenzó la acción de fumar, pero también disminuyó rápidamente después de dejar de hacerlo (Fig. 3).
- El primer producto del metabolismo del alcohol es el acetaldehído. El alcohol se distribuye uniformemente en la fase líquida del organismo. En consecuencia, siempre y cuando un individuo esté disfrutando del alcohol y siempre y cuando haya alcohol en el organismo, la cantidad de alcohol en la sangre, saliva, jugo gástrico y el contenido del
- 45 intestino seguirá siendo la misma. Los microorganismos del tracto digestivo son capaces de oxidar el alcohol dando acetaldehído en el tracto digestivo.
- El acetaldehído se forma en el organismo a partir del alcohol como resultado del metabolismo hepático y, localmente, en el tracto digestivo a través de microorganismos (Salaspuro y col., (1996) Ann Med 28: 195 - 200). Por
- 50 otra parte, el acetaldehído carcinogénico puede ser formado endógenamente por los microorganismos de la boca a partir de diversos alimentos que tienen un alto contenido de azúcar o hidrocarburo, particularmente en un estómago libre de ácido. La gastritis atrófica y un estómago libre de ácido (aclorhidria) son factores de riesgo de cáncer de estómago bien conocidos.
- Debido al metabolismo microbiano, el acetaldehído se forma en el estómago en el caso en el que el estómago está
- 55 libre de ácido o se ha hecho libre de ácido por medio de medicamentos (Väkeväinen et al., 2000, Alimentary

Pharmacology Ther 14: 1511 - 1518). En pacientes que padecen gastritis atrófica, los microorganismos producen altos contenidos de acetaldehído a partir del etanol y el azúcar del estómago, con el resultado de un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de estómago (Väkeväinen et al, Scand J Gastroenterol 2002 (6): 648 - 655).

5 En un estómago ácido no tiene lugar la fermentación alcohólica. Por otra parte, una infección por *Helicobacter pylori* y ciertos medicamentos tales como el inhibidor de la bomba de protones (PPI), hacen aumentar el pH del estómago.

La solicitud de patente WO 02/36098 describe un preparado que se disuelve lentamente en la boca, el estómago o el intestino grueso, liberando durante un período de tiempo prolongado una sustancia que se une al acetaldehído y, de esta manera, reduce el riesgo de desarrollar cáncer de boca y del tracto digestivo.

10 La solicitud de patente WO 2006/037848 describe preparados que se mantienen en la boca o se unen a un cigarrillo, o composiciones que se absorben o se unen al cigarrillo de alguna otra manera, la superficie que se mantiene en la boca, en particular, y que se utilizan durante el tiempo que lleva la consumición del producto de tabaco. En ese caso, la sustancia que se une al acetaldehído se libera en la saliva a partir del preparado que se mantiene en la boca o del producto de tabaco durante el uso de dicho producto de tabaco.

15 Por medio de las composiciones y los preparados de las memorias de patente mencionadas anteriormente, es posible reducir la exposición de individuos a acetaldehído cancerígeno.

Martin et al., Life Sciences 1966, vol. 5 (24), páginas 2357 - 2362, discuten el efecto de la L-cisteína en la modificación de la acción del etanol administrado crónicamente a ratas, en el que la L-cisteína se administra a las ratas por vía oral como parte de su dieta.

20 Sorprendentemente, en relación con la presente invención, se ha observado que los preparados iguales o correspondientes, que liberan el compuesto de unión con el acetaldehído en la boca o el tracto digestivo, se pueden usar también para abandonar el uso de tabaco y alcohol. En pruebas relacionadas con la presente invención, se observó que los sujetos de prueba ya no tenían ansia de tabaco, una pipa o unos cigarrillos, cuando se unía el acetaldehído que entraba en la boca durante la acción de fumar y/o de saborear el alcohol. Con la ausencia de la sensación de placer, los sujetos de prueba van gradualmente dejando de consumir cigarrillos y alcohol.

25 La presente invención proporciona un preparado que se puede usar para retirarse del tabaco y/o del alcohol. El preparado elimina una porción esencial del acetaldehído que está presente en el humo del producto de tabaco, o se une al acetaldehído, que entra en la saliva o el tracto digestivo en conexión con la acción de fumar o beber alcohol.

También se describe en el presente texto un método por medio del cual una persona puede abandonar el tabaco y/o el alcohol.

30 El método también comprende preferiblemente un programa, que hace que tenga éxito el abandono del tabaco y/o del alcohol.

Para ser más precisos, la pastilla para chupar de acuerdo con la invención se caracteriza por lo que se expone en la parte de caracterización de la reivindicación 1.

35 La Fig. 1 muestra el acetaldehído salival in vivo después de la ingestión de etanol en fumadores (que no están fumando al mismo tiempo) y en no fumadores.

La Fig. 2 muestra el acetaldehído salival in vivo después de la ingestión de etanol en fumadores (al mismo tiempo que están fumando) y en no fumadores. Las diferencias entre las concentraciones de acetaldehído son significativas en todos los valores de tiempo de 40 a 160 minutos ($p \leq 0,05$).

40 La Fig. 3 indica el acetaldehído salival en fumadores después de fumar un cigarrillo (sin beber alcohol al mismo tiempo).

La Fig. 4 muestra el acetaldehído salival (SEM) después de 5 minutos de fumar con un placebo, y con pastillas para chupar que contienen 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de L-cisteína.

La Fig. 5 muestra la capacidad de acetil cisteína para unirse al acetaldehído en comparación con un placebo en sujetos de prueba que habían consumido alcohol.

45 Descripción detallada de la invención.

La presente invención proporciona pastillas para chupar de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, para uso en la reducción de la dependencia del tabaco y/o del alcohol, en donde el uso comprende las etapas a), b) y c) como se define en la reivindicación 1 anexa. La etapa a) se debe repetir en conexión con la acción de fumar o consumir

alcohol al menos 5, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente de 15 a 50 veces, o tanto como de 20 a 100 veces, generalmente de 10 a 20 veces.

Una etapa del tratamiento o el programa comprende observar que la dependencia del tabaco y/o del alcohol se ha reducido o ha terminado. Esto puede llevarse a cabo directamente después de someterse al programa. Si no ha tenido lugar el abandono, se aconseja al individuo que repita el programa. En el caso de que el abandono parece haberse establecido, es decir, que el individuo ya no siente ansia de tabaco y/o alcohol, los chequeos se realizan en intervalos regulares, primero en intervalos de 2 a 7 días, luego, por ejemplo, 2 semanas, y luego un mes. El abandono puede considerarse que ha tenido éxito si el individuo ha sido capaz de abstenerse de fumar regularmente y/o de consumir alcohol de forma regular y abundante (excediendo del uso moderado) durante el medio año siguiente, o preferiblemente durante un año.

Además, es preferible repetir la actividad de fumar y/o beber alcohol utilizando el preparado de abandono de una manera de otra forma similar a la manera en que el individuo fuma o consume alcohol normalmente. Se describe el apagamiento del ansia de alcohol en ocasiones normales de beber por medio de antagonistas de opiáceos, en la patente de EE. UU. nº 4.882.335.

El uso descrito en el presente texto comprende también una etapa en la que se habla al individuo sobre los peligros para la salud y la dependencia causada por el acetaldehído contenido en el tabaco y/o el alcohol, de modo que, al iniciarse el método, esté al tanto de los daños causados por el tabaco y/o el alcohol.

La reducción de la dependencia del tabaco y del alcohol descrita en el presente texto puede ser una consecuencia del hecho de que, cuando se une el acetaldehído en una forma inocua para el organismo, no se pueden formar a partir del mismo productos que causen dependencia. Según Talhout et al., *European Neuropsychopharmacology* 2007, vol. 17, páginas 627 - 636, los productos, como el harmano y el salsosinol, que se generan como productos de condensación a partir de acetaldehído y aminor biogénicas, pueden ser sustancias que causan la dependencia del acetaldehído. El harmano se forma al fumar y los niveles de harmano en la sangre de los fumadores son de 2 a 10 veces más altos que los de los no fumadores. Superando fácilmente la barrera hematoencefálica y teniendo potencial suficiente para inhibir la monoaminooxidasa, el harmano puede afectar a la más baja actividad de la monoaminooxidasa (MAO) más baja observada en los cerebros de los fumadores. El harmano y el salsosinol inhiben la monoaminooxidasa (MAO). Talhout et al. han llegado a la conclusión de que el acetaldehído puede aumentar el potencial de los productos de tabaco para causar adicción, cuando se forman acetaldehído y aminor biogénicas en el humo del cigarrillo y/o in vivo. Talhout et al. 2007 han descubierto que el acetaldehído causa dependencia en roedores. Esta dependencia coopera con la dependencia causada por la nicotina.

McBride et al. (2002), a su vez, han sugerido que el salsosinol potencia el ansia de alcohol y, a través de ello, la dependencia del alcohol. Naoi et al., *NeuroToxicology* 25 (2003) 193 - 204 y Haber et al. 1996, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 20 (1): 87 - 92, también han discutido los efectos del salsosinol.

El acetaldehído puede atravesar la barrera hematoencefálica y, por otra parte, también puede formarse en el cerebro. Sin embargo, los estudios son controvertidos, ya que las personas normales no tienen cantidades medibles de acetaldehído en la sangre mientras queman alcohol. Los estudios del cerebro, a su vez, han sido realizados en animales de ensayo y se usaron concentraciones muy altas de acetaldehído.

El acetaldehído, que se disuelve en la saliva a partir del tabaco o se forma en la saliva a partir del alcohol como un producto de combustión de microorganismos, puede condensarse con el aminoácido triptamina y formar harmano que funciona como un neurotransmisor. El harmano, producto de condensación de acetaldehído y triptamina, también se puede formar en un estómago libre de ácido en relación con el uso de drogas que inhiben la secreción de ácido y como resultado de la acción de la enzima ADH contenida en *Helicobacter*, siempre que el individuo consuma alcohol o cuando el alcohol deambula por la saliva o el jugo gástrico a través de la circulación sanguínea. La triptamina se presenta en productos lácteos (por ejemplo, queso fermentado) y productos de soja, por ejemplo. El harmano que se genera en la boca o el estómago puede absorberse a través de las membranas mucosas directamente a la circulación sanguínea y deambular hacia el cerebro sin ser sometido a los mecanismos de desintoxicación del hígado intermedio. El harmano que entra en el cerebro puede causar síntomas disfóricos (que se parecen a una resaca), o también puede potenciar la dependencia del alcohol (Callaway et al., 1996, *Life Sciences* 58 (21): 1817 - 1821).

La unión del acetaldehído a partir de la saliva o la prevención de la entrada en la saliva reduce considerablemente la formación de harmano y cualquier otro neurotransmisor erróneo y su entrada en el cerebro. Los preparados de acuerdo con la invención, y el uso de los mismos, también contribuyen a reducir los síntomas de la resaca.

El uso de los productos de acuerdo con la invención para abandonar el tabaco y/o el alcohol se puede combinar con los métodos previamente conocidos que se han usado para abandonar el tabaco. Los productos de abandono del tabaco que generalmente contienen nicotina, como la goma de mascar de nicotina, se pueden usar en los momentos en los que el individuo puede abstenerse de fumar. Dichos productos incluyen, por ejemplo, productos Nicorette®, tales como chicles, tabletas, parches o productos, que se describen, por ejemplo, en las memorias descriptivas de

las patentes de EE. UU. nº 5.488.962 y nº 5.845.647. Si el individuo es incapaz de abstenerse del uso de productos de tabaco y reanuda su hábito de fumar, puede usar preparados que contienen los compuestos de unión con acetaldehído de acuerdo con la invención, que contienen los compuestos capaces de unirse al acetaldehído.

5 El uso expuesto en el presente texto para el abandono del tabaco y/o el alcohol incluye por tanto una o varias etapas en la que el individuo abandona la dependencia causada por el acetaldehído por medios de acuerdo con la invención; y una o varias etapas en las que el individuo es apartado de la nicotina por medio de productos de abandono del tabaco que contienen nicotina. Los productos de acuerdo con la invención se usan durante el tiempo durante el cual el individuo no es capaz de abstenerse de fumar, y los preparados que contienen nicotina durante el tiempo en el que el individuo puede abstenerse de fumar.

10 El "producto de tabaco" se refiere a cualquier producto de tabaco, tal como un cigarrillo, cigarro o pipa. El producto de tabaco ya puede incluir un filtro que se usa normalmente o el producto puede ser sin filtro. Sin embargo, es preferible que el filtro no evite que el humo se desplace a través del componente (soporte, filtro de unión a acetaldehído) que contiene el material de unión con el acetaldehído.

"Fumar" se refiere al uso del producto de tabaco, tal como el cigarrillo, cigarro u otro producto de tabaco.

15 "En relación con fumar" en el presente texto se refiere al período de tiempo que comienza desde que se empieza a fumar y termina cuando se para de fumar. En particular, "en relación con fumar" en el presente texto se refiere al período de tiempo en el que el acetaldehído entra en la boca del fumador.

"En relación con el consumo de bebidas alcohólicas" en el presente texto se refiere al período de tiempo que comienza desde que se empieza a consumir alcohol y termina cuando no hay más alcohol en la sangre.

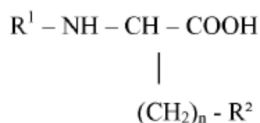
20 Unión de acetaldehído.

"Unión de acetaldehído" se refiere a una reacción química entre el acetaldehído y un compuesto que tiene un grupo amino libre y/o un grupo sulfhidrilo o sulfónico, reacción en la cual el acetaldehído junto con la "sustancia que se une al acetaldehído" forma una molécula más grande y en la que puede formarse agua de reacción. La "sustancia que se une a acetaldehído" se refiere preferiblemente a un compuesto que comprende uno o más grupos amino libres y grupos sulfhidrilo o grupos sulfónicos. El "compuesto" puede referirse a uno o más compuestos.

25 Por ejemplo, cuando reacciona con cisteína, el acetaldehído se une tanto al grupo sulfhidrilo como al grupo amino, formando ácido 2-metil-L-tiazolidin-4-carboxílico y agua. El acetaldehído se puede unir al grupo amino de casi cualquier proteína, con lo que se forma una base de Schiff o un anillo de 2-metilimidazol.

30 La cisteína, sus sales y sus derivados son particularmente adecuados para el uso descrito en el presente texto. Los aminoácidos más adecuados en el uso descrito en el presente texto incluyen L- y D-cisteína, acetilcisteína, N-penicilamina o los derivados de cisteína, que funcionan de la misma manera que L- o D-cisteína y sus sales. Lo más adecuado es que el compuesto sea L-cisteína y sus sales.

Los compuestos adecuados para unir el acetaldehído en el organismo también incluyen los compuestos de acuerdo con la fórmula (I):



35 en la que

R¹ es hidrógeno o un grupo acilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R² es un grupo sulfhidrilo o sulfónico;

n es 1, 2, 3 o 4.

40 Los aminoácidos u otros compuestos que se unen adecuadamente al acetaldehído y contienen un grupo libre sulfhidrilo (SH) y/o amino (NH₂) incluyen:

L-cisteína,
D-cisteína,
ácido cisteínico,
45 cistina,

- 5 cisteína-glicina,
treo o eritro-β-fenil-DL-cisteína,
β-tetrametilen-DL-cisteína,
metionina,
serina,
D-penicilamina y sus dipéptidos N-terminales,
semicarbazida,
glutación,
glutación reducido,
10 β-mercaptoetilamina,
D, L-homocisteína,
ácido DL-homocisteínico,
N-acetilcisteína,
L-cisteinil-L-valina,
15 β-β-tetrametilen-DL-cisteína,
cisteinilglicina,
mercaptoetilglicina,
hidrocloruro de cisteína,
hidrocloruro de tiamina,
20 metabisulfito sódico,
arginina,
glicina,
licina,
cloruro amónico,
25 1,4 ditiotreitól,
mercaptano,

o una sal de cualquiera de estos compuestos.

La sustancia de unión con el acetaldehído de acuerdo con la presente invención es la L-cisteína.

- 30 Los efectos de algunas sustancias de unión a acetaldehído u otras sustancias de unión a aldehído pueden mejorarse con vitaminas, como el ácido L-ascórbico.

Los compuestos adecuados incluyen también las sales de los compuestos de unión con el acetaldehído (sales farmacéuticamente aceptables, en particular). Cualquier compuesto de unión con el acetaldehído que no presente riesgos para la salud en las dosis utilizadas es adecuado para los preparados descritos en el presente texto.

- 35 Los compuestos de unión a acetaldehído descritos en el presente texto se pueden usar también para unirse a aldehídos distintos al acetaldehído.

- 40 También es ventajoso que el sabor o el olor de los compuestos no sea desagradable o demasiado fuerte. Es posible enmascarar el sabor desagradable de un compuesto eficaz por medio de agentes edulcorantes o aromatizantes adecuados; sin embargo, al usar compuestos que tienen un sabor suave y/o agradable, el compuesto se puede mantener simple y es más fácil de producir. Otra forma de reducir la importancia del sabor del producto es usar cantidades tan pequeñas como sea posible.

El tabaco se puede usar fumándolo, masticándolo o humedeciendo o inhalando. De acuerdo con la investigación de los autores de la presente invención, fumar, en particular, parece causar la formación de acetaldehído en la boca. Fumar en conexión con la presente invención se refiere típicamente a fumar cigarrillos o cigarros o, alternativamente, una pipa.

- 45 Una "concentración nociva/cancerígena de acetaldehído" en la boca, el esófago, el estómago y el intestino grueso de una persona es de 50 a 100 μmol/L de saliva. Incluso concentraciones más bajas de acetaldehído junto con triptamina causan la formación de harmano. Puede obtenerse una concentración de aldehído perjudicial, cancerígena o formadora de harmano en la boca de una persona, por ejemplo, en relación con la acción de fumar y/o de beber alcohol, e incluso después de beber alcohol, siempre y cuando haya alcohol en la sangre, la saliva o los jugos gástricos.
50

- 55 Un objeto de la presente invención es mantener el acetaldehído en la boca a un nivel esencialmente más bajo que sin usar los preparados de acuerdo con la presente invención. La concentración de acetaldehído de la saliva se mantiene preferiblemente en un nivel que es al menos un 60%, y más preferiblemente al menos un 80% menor que sin usar la composición. Lo más preferible es eliminar esencialmente todo el acetaldehído de manera que no haya tiempo para formar el harmano que causa la adicción. En relación con la acción de fumar, todo el acetaldehído de la saliva puede eliminarse mediante los preparados mencionados anteriormente. En relación con el uso del alcohol, el acetaldehído que se forma en la saliva puede reducirse preferiblemente en al menos aproximadamente un 70%. Los

preparados que liberan lentamente cisteína en el estómago se pueden usar para reducir preferiblemente el acetaldehído en al menos aproximadamente 70%, preferiblemente en al menos aproximadamente 80%, y más preferiblemente en al menos aproximadamente 90%.

5 El "preparado local que se pone en la boca" se refiere a todos los preparados que se chupan, y en el que se pretende que la liberación de la sustancia sea destinada a tener un efecto local en la boca. El preparado puede liberar la sustancia de unión con el acetaldehído en un corto tiempo, por ejemplo durante 5 a 15 minutos, o durante un tiempo prolongado, tal como más de media hora.

10 El término "composición" en el presente texto se refiere a una composición que comprende la sustancia o sustancias efectivas, posiblemente mezcladas junto con un transportador adecuado. La composición tiene la forma de preparado local, que es adecuada para su utilización en la boca.

La "composición" se refiere a una composición no tóxica adecuada para el consumo humano. Los compuestos efectivos también se refieren a las sales de estos compuestos, en particular sales que son aptas para el consumo humano o farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de acuerdo con la invención son particularmente adecuadas para uso oral.

15 Además de lo que se llama sustancia o sustancias efectivas que se unen con el acetaldehído, el preparado comprende preferiblemente al menos un vehículo, lo que no impide sino que facilita la liberación de la sustancia efectiva. En el caso de un preparado que libera lentamente la sustancia efectiva, es preferible que el vehículo ajuste la liberación de la sustancia efectiva. Además, es preferible que el preparado tenga una forma que lo haga más fácil de mantener en el boca, bien sea durante la acción de fumar o bien cuando se bebe alcohol. El preparado puede ser de cualquier forma, tal como redondo o elíptico, alargado, en forma de cápsula, convexo o anular. También es preferible que el preparado sea relativamente pequeño para que su uso no complique o cambie la actividad de fumar o el uso de alcohol.

25 El tiempo de operación ideal del preparado que se usa en relación con el hábito de fumar es el mismo que el consumido fumando (aproximadamente 5 minutos). El tiempo de funcionamiento del preparado, que se utiliza en relación con el consumo de alcohol y que libera lentamente el compuesto que se une al acetaldehído en la boca o en el estómago, es preferiblemente de 2 a 4 horas.

30 Es ventajoso que la cantidad de sustancia efectiva pueda mantenerse tan pequeña como sea posible, ya que el sabor del compuesto no necesita entonces en absoluto ser enmascarado o debe ser enmascarado solamente en menor grado, si el sabor de la sustancia es desagradable. El individuo que usa la composición no necesita consumir concentraciones del compuesto excesivamente altas. El preparado es también menos costoso.

El preparado de acuerdo con la invención comprende de 1,25 a 5 mg de L-cisteína.

Además de L-cisteína, la composición puede comprender:

1. Diluyentes aceptables farmacéuticamente (cargas, diluyentes)
2. Edulcorantes, tales como azúcares y sucroalcoholes
- 35 3. Aromas y
4. Aditivos deslizantes/lubricantes.

40 Los azúcares pueden comprender, por ejemplo, sacarosa, fructosa o glucosa o mezclas de los mismos. Los sucroalcoholes pueden comprender manitol, sorbitol, lactitol, isomaltol o xilitol o mezclas de los mismos. Ningún aditivo reacciona preferiblemente con los otros ingredientes del preparado. No siendo demasiado dulce, un edulcorante preferible comprende manitol, y su cantidad en el preparado puede ser bastante grande; en consecuencia, funciona al mismo tiempo como un diluyente.

Los aromatizantes pueden comprender, por ejemplo, menta verde, menta, mentol, cítricos, eucalipto o anís, o una mezcla de los mismos.

45 El preparado puede comprender también otros ingredientes, tales como sustancias que previenen la halitosis, sustancias que funcionan como refrescantes del aliento y/o previenen la caries dental, o el preparado puede incluir vitaminas. El preparado puede comprender también sustancias que aumentan la salivación. Sin embargo, estos aditivos no deberían evitar la liberación rápida de la sustancia de unión al acetaldehído en la saliva. Como se describió anteriormente en el presente texto, el preparado debe liberar la sustancia de unión con el acetaldehído de manera tan efectiva que una cantidad esencial de acetaldehído esté unida a la saliva antes de que el acetaldehído influya sobre las células de la membrana mucosa de la boca.

50 También se describe en el presente texto un preparado (tal como una pastilla) que puede comprender o constar esencialmente de lo siguiente:

Sustancia(s) de unión con el acetaldehído	1 a 50 mg
Agente(s) diluyente(s)/edulcorante(s)	50 a 750 mg
Aromatizante(s)	c. s.
Lubricante(s) (0,5 a 3% en peso)	5 a 25 mg

- 5 El preparado puede ser una pastilla para chupar que comprende:

Sustancias que se unen al acetaldehído	1 a 50 mg
Azúcar o sucroalcohol, tal como manitol	50 a 750 mg
Aromatizante	c. s.
Estearato de magnesio	5 a 25 mg

- 10 La composición se prepara mezclando una masa pulverulenta y comprimiéndola en pastillas para chupar, por cualquier método conocido.

Si se aumenta la cantidad de compuestos que se unen al acetaldehído, la cantidad de uno o varios diluyentes/edulcorantes y aromatizantes puede también aumentarse, ya que debe enmascararse el sabor de las sustancias que se unen al acetaldehído.

- 15 De acuerdo con otro método descrito en el presente texto, el preparado puede comprender o consistir esencialmente en lo siguiente:

Sustancias de unión con el acetaldehído	1 a 50 mg
Base de goma que comprende edulcorantes u otras sustancias	500 a 1500 mg
Aromatizante	c.s.
Lubricante (0,5 a 3% en peso)	5 a 30 mg

- 25 La base de goma, que puede comprender goma de mascar medicada (Morjaria, Y. et al., Drug Delivery Systems & Sciences, volumen 4, No. 1, 2004) que comprende elastómeros naturales o sintéticos, suavizantes, ceras y lípidos. Las bases de goma natural, incluyendo caucho crudo y caucho natural ahumado, están permitidas por la FDA. Sin embargo, las bases de goma modernas son en su mayor parte sintéticas e incluyen caucho de estireno-butadieno, polietileno y poli(acetato de vinilo). La base de goma constituye del 15 al 40% de la goma de mascar. El resto consiste en medicamentos, azúcar, agentes edulcorantes, suavizantes, aromatizantes y colorantes. La mayoría de los sistemas de administración de fármacos basados en goma de mascar se preparan usando métodos convencionales. Sin embargo, las gomas en polvo comprimibles directamente son alternativas modernas a las gomas de mascar medicadas. El Pharmagum es un nuevo sistema de goma compresible. Es una mezcla de uno o
- 30 varios polioles y/o azúcares con una base de goma. Una formulación que contiene gomas Pharmagum se puede comprimir formando una pastilla de goma usando prensas de pastillas convencionales. El método de fabricación es rápido y económico. La cantidad de base de goma en el preparado, que comprende edulcorantes, puede ser de 50 a 500 mg, preferiblemente de 500 a 1500 mg.

El Pharmagum S contiene base de caucho y sorbitol. El Pharmagum M contiene base de caucho, manitol e isomalt.

- 35 Los diluyentes incluyen, p. ej., lactosa, fosfatos de calcio, almidón, carboximetil celulosa e hidroximetil celulosa. El edulcorante puede ser, por ejemplo, manitol o xilitol.

El preparado es preferiblemente capaz de unirse al acetaldehído de la saliva durante la acción de fumar de al menos uno, posiblemente 1, 2 o 3 cigarrillos o cigarros.

Administración de la sustancia que se une al acetaldehído.

- 40 El contenido de acetaldehído formado en la saliva como consecuencia del tabaco puede reducirse de modo que, en relación con la acción de fumar, el preparado, preferiblemente uno o dos preparados al mismo tiempo, se pone en la boca, debajo de la lengua o en la mejilla, o entre la mejilla y la encía, por ejemplo, liberando, a una velocidad adecuada y preferiblemente constante, cisteína u otra sustancia de unión con el acetaldehído que esencialmente tenga el mismo efecto que la cisteína, de manera continua y ventajosa, hasta que el producto de tabaco ha sido
- 45 consumido. Al empezar el siguiente producto de tabaco, se pone en la boca un nuevo preparado de unión con el acetaldehído. De acuerdo con una realización preferida de la invención, el preparado es también capaz de reducir el contenido de acetaldehído salival durante la acción de fumar un cigarro, un cigarrillo o una pipa, al nivel en el que estaba el acetaldehído antes de fumar.

- 50 El uso de la sustancia de unión con el acetaldehído se repite tantas veces como se empieza un nuevo producto de tabaco. Es preferible colocar el preparado en la boca ya antes de empezar a fumar un nuevo cigarro, cigarrillo o pipa.

El preparado de acuerdo con una realización preferida de la presente invención es capaz de liberar en la saliva la sustancia que se une al acetaldehído en las condiciones que prevalecen en la boca en menos de 30 minutos, y preferiblemente en menos de 15 minutos desde el momento en que el preparado entra en contacto con la saliva. En consecuencia, las sustancias que se unen al acetaldehído se liberan en un tiempo entre 0 y 5 minutos, más preferiblemente en 0 a 10 minutos, lo más preferiblemente en 0 a 15 minutos, desde el instante en que el preparado se pone en contacto con la saliva. La liberación de las sustancias que se unen con el acetaldehído preferiblemente lleva esencialmente el tiempo que se tarda en fumar un cigarro o un cigarrillo, es decir, el tiempo del acto de fumar real y unos pocos minutos más.

Preparado que actúa en la boca durante un tiempo prolongado.

Durante el acto de fumar o de consumir alcohol, se pueden usar composiciones que desprenden lentamente la sustancia liberadora de acetaldehído en la boca y que se describen en la solicitud de patente WO02/36098. La "liberación prolongada de la sustancia efectiva" significa que la sustancia se libera durante al menos 30 minutos, preferiblemente al menos 120 minutos, más preferiblemente más de cuatro horas. Usando las composiciones de acuerdo con la invención, se pueden lograr tiempos de liberación de la sustancia efectiva de hasta 4 a 8 horas. El compuesto se libera preferiblemente bajo las condiciones que hay en la boca en cantidades de 15 a 25 mg por hora. Se pueden poner en la boca 1 o 2 preparados de acuerdo con la invención a la vez, y se pueden reemplazar con otros nuevos en intervalos de 4 a 10 horas, lo más preferiblemente en intervalos de 6 a 8 horas.

Ejemplos.

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)

Se preparó una pastilla para chupar, que comprende:

Cisteína	20 mg
Manitol (o un azúcar o sucroalcohol equivalente)	750 mg
Aromatizante	c. s.
Estearato de magnesio	10 mg

La composición se preparó mezclando una masa en polvo y comprimiéndola en forma de pastillas para chupar.

Ejemplo 2

Se prepararon pastillas para chupar como en el Ejemplo 1, pero que comprendían 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg de cisteína.

Ejemplo 3

Dos personas probaron el preparado elaborado de acuerdo con el Ejemplo 1. Se midieron los contenidos de acetaldehído en la saliva de los sujetos de ensayo antes de fumar y después de 5 minutos durante el acto de fumar, es decir, 0 min, 5 min, 10 min y 15 min después de que los sujetos de ensayo comenzaran a fumar. Cada sujeto fumó un cigarrillo y al mismo tiempo se recogió saliva de la boca, mientras chupaban pastillas de placebo. La acción de fumar duró 5 minutos. En otro ensayo, los sujetos de ensayo repitieron el estudio chupando pastillas que contenían 20 mg de cisteína.

Antes de fumar, el contenido de acetaldehído salival de cada sujeto de ensayo era muy bajo. En la segunda prueba, el contenido de acetaldehído se había reducido a un nivel no medible ya al cabo de los primeros 5 minutos.

Ejemplo 4

Cinco fumadores (de $29 \pm 2,8$ de edad) participaron en el estudio, en el que se fumaron tres cigarrillos (con períodos de limpieza en el intermedio). Mientras fumaban cada cigarrillo (en un tiempo de 5 minutos), los voluntarios chuparon con los ojos vendados las pastillas, que contenían un placebo, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 20 mg de L-cisteína. El acetaldehído de las muestras de saliva se analizó mediante cromatografía de gases después de 0, 5, 10, 20 minutos desde el comienzo de la acción de fumar. Las pastillas de L-cisteína (5 mg, 10 y 20 mg) eliminaron de la saliva todo el acetaldehído originado por el tabaco (véase la Fig. 4). El contenido promedio de acetaldehído salival inmediatamente después de fumar fue de $191,2 \pm 48,5$ mM, 0 μ M, 0 μ M, 0 μ M con el placebo y las pastillas de 5 mg, 10 mg y 20 mg de L-cisteína, respectivamente.

El estudio demostró que incluso 5 mg de L-cisteína, cuando se administran con una pastilla de fusión, inactiva por completo el acetaldehído cancerígeno en la saliva durante la acción de fumar. La tableta de L-cisteína de 1,25 mg redujo la cantidad de acetaldehído en aproximadamente dos tercios en comparación con el placebo.

Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)

5 Los sujetos de ensayo tomaron alcohol en cantidades de 0,8 g por kilo de peso corporal. A continuación, los sujetos fijaron, debajo de su labio superior, un pastilla bucal que contenía 100 mg de N-acetil cisteína y eso liberó lentamente la acetil cisteína. Los niveles de acetaldehído salival se midieron en intervalos de 20 minutos hasta 320 minutos. Los resultados se muestran en la Fig. 5. A lo largo de todo el tiempo, el contenido de acetaldehído de los que usan las tabletas de acetil cisteína fueron más bajos que los que usaron placebo.

REIVINDICACIONES

1. Una pastilla para chupar que comprende de 1,25 a 5 mg de L-cisteína para su uso en la reducción de la dependencia del tabaco y/o del alcohol en una persona que depende del tabaco y/o del alcohol, en la que
 - a) la persona chupa la pastilla al mismo tiempo que fuma un producto de tabaco y/o consume alcohol,
 - 5 b) se deja a la persona fumar y/o beber alcohol, con lo que la L-cisteína se une al acetaldehído formado a partir del producto de tabaco y/o alcohol, reduciendo así la formación de harmano, y
 - c) las etapas a) y b) se repiten tantas veces que la reducción de la dependencia del tabaco y/o del alcohol de la persona tiene por resultado el abandono del hábito de fumar y/o de consumir alcohol.
- 10 2. La pastilla para chupar para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la pastilla libera L-cisteína durante la acción de fumar el producto de tabaco.
3. La pastilla para chupar para su uso según la reivindicación 1, en la que la L-cisteína se libera en la boca durante al menos 30 minutos.

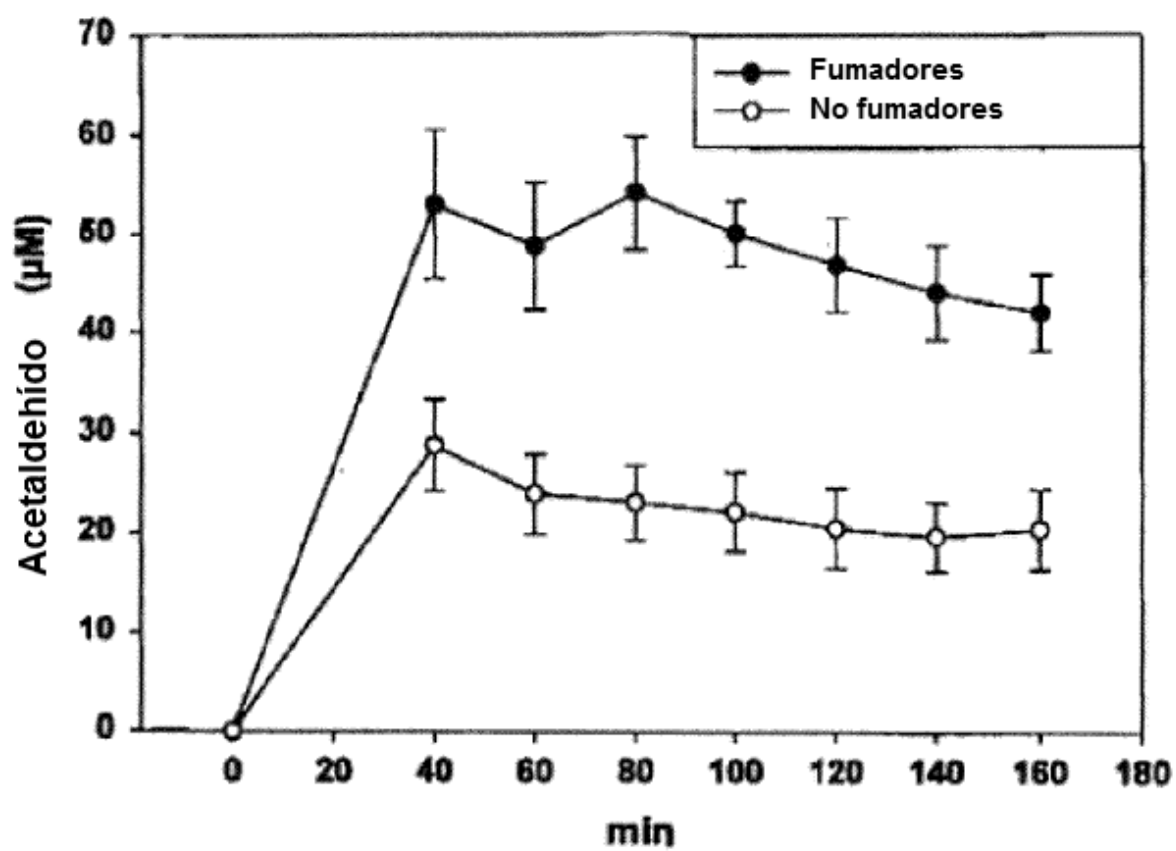


Fig. 1

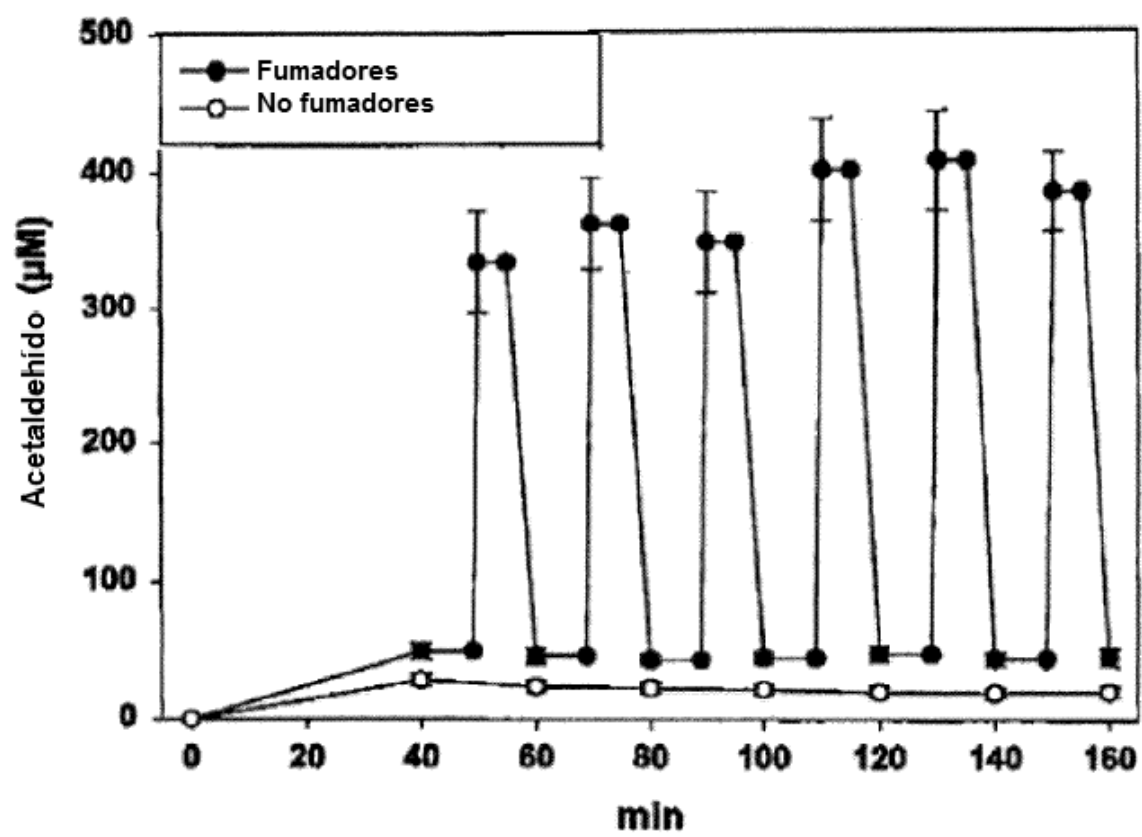


Fig. 2

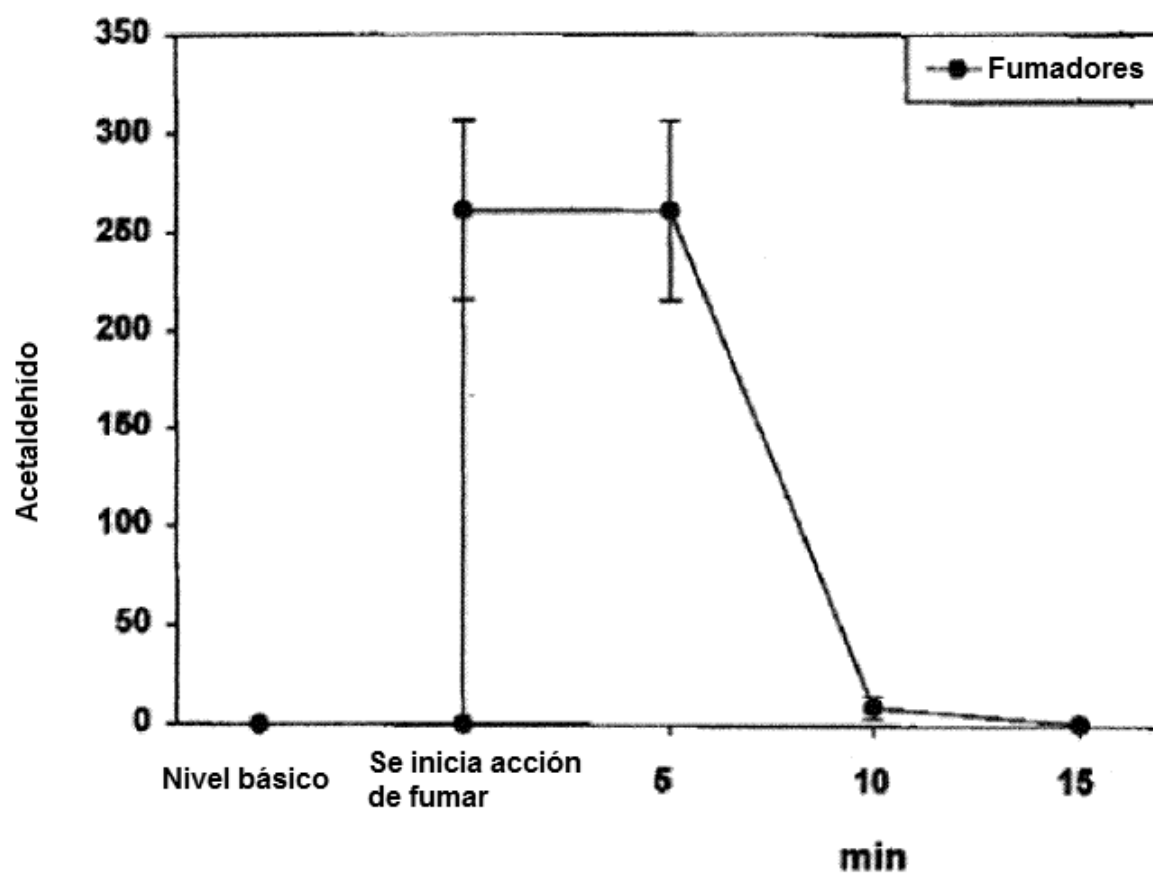


Fig. 3

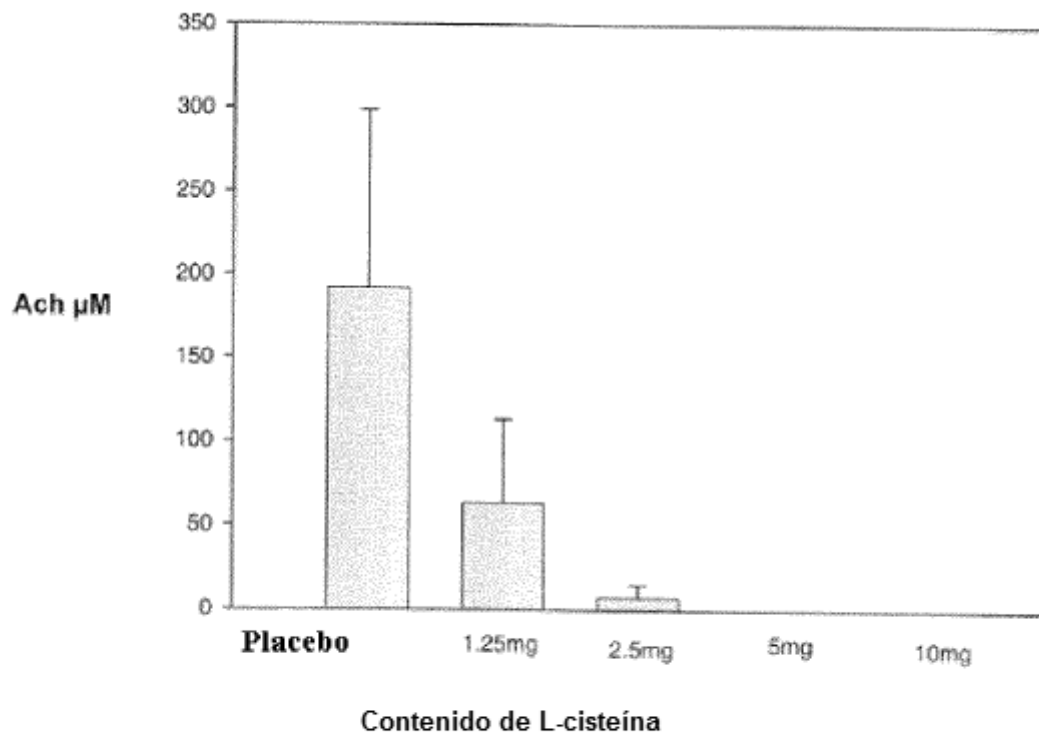
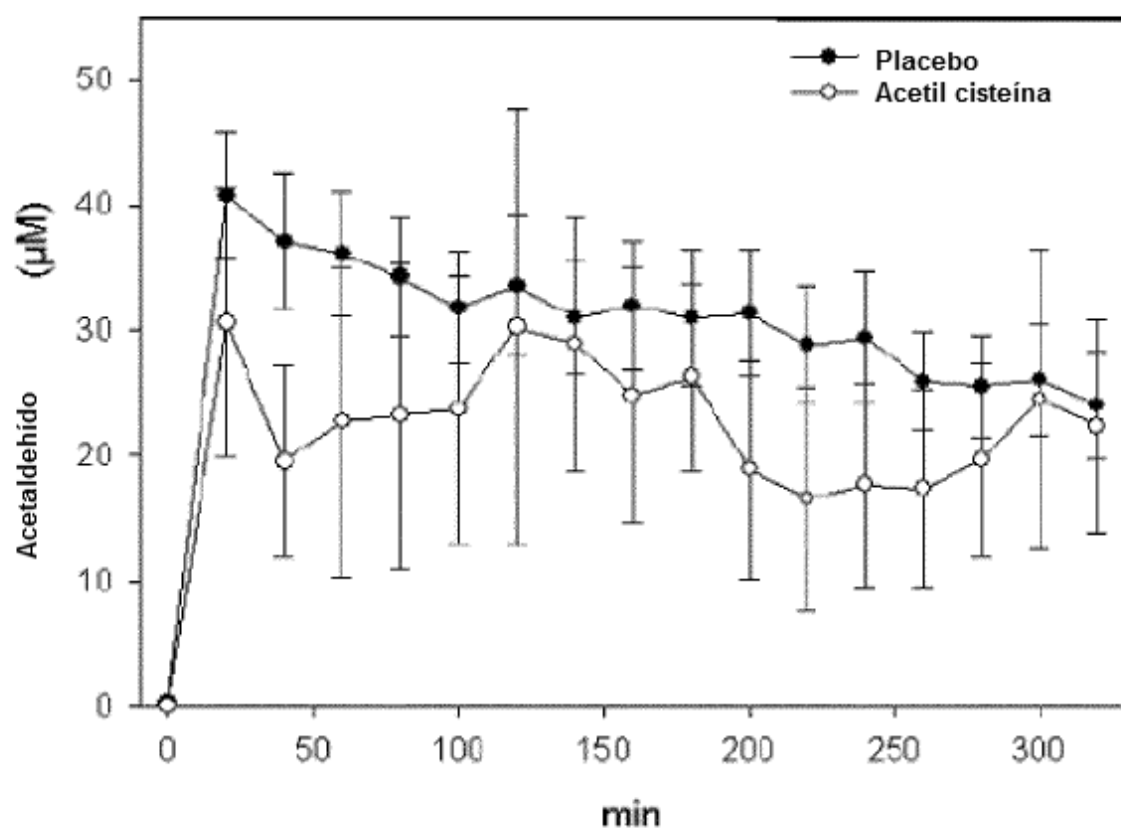


Fig. 4

**Fig. 5**