(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 663 532**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013** **E 16187426 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018** **EP 3138564**

(54) Título: **Nalmefeno para la reducción del consumo de alcohol en poblaciones objetivos específicas**

(30) Prioridad:

27.06.2012 US 201261664804 P
02.11.2012 US 201261721539 P
13.12.2012 US 201261736740 P
15.03.2013 US 201361788810 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.04.2018

(73) Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

(72) Inventor/es:

TORUP, LARS;
ABBARIKI, AFSANEH;
BLADSTRÖM, ANNA;
PERSSON, CHRISTINE;
MEULIEN, DIDIER;
SØRENSEN, PER;
JENSEN, THOMAS, JON y
ØSTERGAARD, JETTE, BUCH

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 532 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

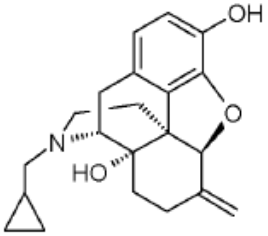
Nalmefeno para la reducción del consumo de alcohol en poblaciones objetivos específicas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un alto nivel de riesgo de consumo de alcohol. La presente invención se refiere también a nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene un alto nivel de riesgo de consumo de alcohol, DRL, después de un período de observación siguiente a la evaluación inicial.

Antecedentes de la invención

El nalmefeno [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol] tiene la siguiente fórmula general:



y se puede preparar utilizando métodos que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empezando por la fabricación de naltrexona a partir de noroximorfona como se describe en el documento WO 2012/059103 y, posteriormente, la fabricación de nalmefeno a partir de naltrexona por ejemplo, por la reacción de Wttig como se describe en el documento WO 2010/136039.

El nalmefeno es un conocido modulador del sistema opioide, con un perfil distinto para los receptores μ, δ, y κ, que puede inhibir los efectos farmacológicos tanto de los agonistas opioides administrados como de los agonistas endógenos derivados del sistema opioide. La utilidad clínica de nalmefeno se debe a su capacidad para invertir de manera rápida y selectiva los efectos de estos agonistas opioides.

El nalmefeno ha sido desarrollado principalmente para su uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol. Un estudio doble ciego, controlado con placebo ha demostrado el buen efecto de una dosis oral diaria de 20 a 80 mg de nalmefeno (Mason *et al.,* Arch Gen Psychiatry, (1999), Vol. 56: 719-724); aunque otro estudio informó que no había ningún signo de superioridad del nalmefeno sobre el placebo en un estudio de evaluación de dosis diarias de 5, 20 y 40 mg de nalmefeno (Anton *et al.,* J. Clin Psychopharmacol, (2004), Vol 24 (4): 421-428). El documento WO03/015783 describe el uso de nalmefeno para reducir el consumo de alcohol. Un estudio más reciente, demostró un buen efecto del nalmefeno sobre el placebo cuando el paciente que experimentaba ansia de alcohol tomó una dosis de 20 mg de nalmefeno (Karhu- vaara *et al.,* Alcohol. Clin. Exp. Res., (2007), Vol. 31 (7): 1179-1187).

En base a signos independientes, los altos niveles de consumo de alcohol se asocian con un aumento del riesgo de daños para la salud, así como consecuencias sociales adversas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido los niveles de riesgo de consumo de alcohol (DRL) basados en el consumo de alcohol, en la Guía Internacional para vigilar el consumo de alcohol y sus consecuencias sanitarias, 2000. Organización Mundial de la Salud. Véase la tabla 1.

Tabla 1. Niveles de riesgo del consumo de alcohol (DRL) según la OMS

DRL	Consumo total de alcohol (g/día)	
	Hombres	Mujeres
Muy alto riesgo	>100	>60
Alto riesgo	>60 a 100	>40 a 60
Medio riesgo	>40 a 60	>20 a 40
Bajo riesgo	1 a 40	1 a 20

Los niveles de riesgo según la tabla 1 se pueden evaluar, por ejemplo, calculando la media del consumo diario de alcohol en g/día durante un mes, tal como durante 4 semanas. Existe la necesidad de un nuevo tratamiento para uso en la reducción del consumo de alcohol. La reducción del consumo de alcohol es probable que proporcione beneficios asociados con una reducción del riesgo de daños para la salud y reducción del número de consecuencias sociales adversas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nalmefeno para uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol en un paciente con dependencia del alcohol, en donde dicho uso reduce el consumo de alcohol; en donde dicho paciente con dependencia del alcohol:

tiene un DRL (nivel de riesgo de consumo de alcohol) que corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres;

en donde dicho paciente mantiene un DRL que corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres tras un periodo de observación que sigue a la evaluación inicial;

y en donde dicho periodo de observación que sigue a la evaluación inicial es 1-2 semanas tal como aproximadamente 2 semanas.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1-12 muestran el cambio desde la línea base en los días de consumo excesivo de alcohol (HDDs) mensualmente y en el consumo total de alcohol (TAC) (g/día) por estudio. Los resultados se muestran para la población total del estudio, para los pacientes con un alto DRL en la línea base, para la población total del estudio excluyendo los reductores tempranos (ERs) y los pacientes con un alto DRL en la línea base y en la aleatorización.

Las figuras 1a-12a muestran el cambio desde la línea base en HDDs mensualmente. Eje de las x: tiempo (meses); Eje de las y: cambio en HDD.

Las figuras 1b-12b muestran el cambio desde la línea base en TAC (g/día) mensualmente. Eje de las x: tiempo (meses); Eje de las y: cambio en TAC (g/día).

(---□--- = placebo, —■ — = nalmefeno, * = valor de P <0,05). "B" indica la línea base, "R" indica aleatorización.

Figura 1a: Estudio 12014A, población total del estudio, cambio en HDD mensualmente.

Figura 1b: Estudio 12014A, población total del estudio, cambio en TAC mensualmente.

Figura 2a: Estudio 12014A, alto DRL en la línea base, cambio en HDD mensualmente

Figura 2b: Estudio 12014A, alto DRL en la línea base, cambio en TAC mensualmente.

Figura 3a: Estudio 12014A, población total del estudio con exclusión de ERs, cambio en HDD mensualmente.

Figura 3b: Estudio 12014A, población total del estudio con exclusión de ERs, cambio en TAC mensualmente.

Figura 4a: Estudio 12014A, alto DRL en la línea base y en la aleatorización, cambio en HDD mensualmente.

Figura 4b: Estudio 12014A, alto DRL en la línea base y en la aleatorización, cambio en TAC mensualmente.

Figura 5a: Estudio 12023A, población total del estudio, cambio en HDD mensualmente.

Figura 5b: Estudio 12023A, población total del estudio, cambio en TAC mensualmente.

Figura 6a: Estudio 12023A, alto DRL en la línea base, cambio en HDD mensualmente.

Figura 6b: Estudio 12023A, alto DRL en la línea base, cambio en TAC mensualmente.

Figura 7a: Estudio 12023A, población total del estudio con exclusión de ERs, cambio en HDD mensualmente.

Figura 7b: Estudio 12023A, población total del estudio con exclusión de ERs, cambio en TAC mensualmente.

Figura 8a: Estudio 12023A, alto DRL en la línea base y en la aleatorización, cambio en HDD mensualmente.

Figura 8b: Estudio 12023A, alto DRL en la línea base y en la aleatorización, cambio en TAC mensualmente.

Figura 9a: Estudio 12013A, población total del estudio, cambio en HDD mensualmente.

Figura 9b: Estudio 12013A, población total del estudio, cambio en TAC mensualmente.

Figura 10a: Estudio 12013A, alto DRL en la línea base, cambio en HDD mensualmente.

Figura 10b: Estudio 12013A, alto DRL en la línea base, cambio en TAC mensualmente.

Figura 11a: Estudio 12013A, población total del estudio con exclusión de ERs, cambio en HDD mensualmente.

Figura 11b: Estudio 12013A, población total del estudio con exclusión de ERs, cambio en TAC mensualmente.

Figura 12a: Estudio 12013A, alto DRL en la línea base y en la aleatorización, cambio en HDD mensualmente.

Figura 12b: Estudio 12013A, alto DRL en la línea base y en la aleatorización, cambio en TAC mensualmente.

Definiciones

A lo largo de toda la descripción, el término "nalmefeno" pretende incluir cualquier forma del compuesto, tal como la base libre y las sales farmacéuticamente aceptables. La base libre y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas anhidras y formas solvatadas tales como los hidratos. Las formas anhidras y los solvatos incluyen formas amorfas y cristalinas. En una realización particular, el nalmefeno está en la forma de hidrocloruro. En una realización más particular, el nalmefeno está en la forma de dihidrato de hidrocloruro. A lo largo de toda la solicitud, cuando se especifica una dosis de nalmefeno, dicha dosis se calcula como la base libre, es decir, cuando la dosis de nalmefeno es de 18 mg, esto corresponde a 18 mg de nalmefeno base libre.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "consumo total de alcohol", abreviada como TAC indica la media diaria de consumo total de alcohol medido en g/día durante un mes (= 28 días).

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "día de consumo excesivo de alcohol" abreviado como HDD indica un día con un consumo total de alcohol ≥ 60 g de alcohol puro para los hombres y ≥ 40 g para las mujeres.

Como se usa en la presente memoria, "administrar según sea necesario" indica que cada día en el que un paciente percibe el riesgo de beber alcohol, se debe tomar una dosis de nalmefeno, preferiblemente 1-2 horas antes de la hora prevista de la bebida. Si el paciente ha comenzado a beber alcohol sin tomar nalmefeno, el paciente debería tomar una dosis tan pronto como sea posible después de eso.

Como se usa en esta memoria, la expresión "nivel de riesgo de consumo de alcohol" abreviado como DRL se define de acuerdo a los criterios de la OMS según la tabla 1 que sigue.

Tabla 1. Niveles de riesgo del consumo de alcohol (DRL) según la OMS

DRL	Consumo total de alcohol (g/día)	
	Hombres	Mujeres
Muy alto riesgo	>100	>60
Alto riesgo	>60 a 100	>40 a 60
Medio riesgo	>40 a 60	>20 a 40
Bajo riesgo	1 a 40	1 a 20

Los niveles de riesgo de consumo de alcohol según la tabla 1 se pueden evaluar, por ejemplo, calculando la media del consumo diario de alcohol en g/día durante un período tal como 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año. La evaluación de los niveles de riesgo de consumo de alcohol puede ser realizada por especialistas y/o por médicos tales como los médicos generales y/u otros profesionales sanitarios basándose en las estimaciones de los pacientes de su consumo de alcohol. En los tres estudios de Lundbeck de fase III descritos en los ejemplos (12014A, 12023A y 12013A) se midió el DRL mediante la evaluación del consumo medio diario de alcohol en g/día durante un período de 4 semanas hasta la visita inicial. Después de un período de observación de 1-2 semanas el nivel de riesgo de consumo de alcohol fue re-evaluado mediante la evaluación del consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación de 1-2 semanas.

A lo largo de toda la solicitud, el término "alto riesgo" o "al menos alto riesgo" pretende incluir los dos grupos definidos como de "alto riesgo" y "muy alto riesgo", según los niveles de riesgo de consumo de alcohol de la OMS listados en la tabla 1, esto es, los pacientes que tienen un nivel de riesgo de consumo de alcohol que corresponde a un consumo total de alcohol > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres. La presente invención no distingue entre los pacientes con niveles de riesgo de consumo de alcohol altos y muy altos, y cuando se utilizan los términos "nivel de riesgo de consumo de alcohol alto" o "DRL alto" en una reivindicación o en una realización de la invención, se pretende incluir tanto el grupo definido como de "alto riesgo" como el grupo definido como de "muy alto riesgo", según los niveles de riesgo de consumo de alcohol de la OMS listados en la tabla 1.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "reductor temprano" abreviado ER indica un paciente incluido en los tres estudios de Lundbeck de fase III (12014A, 12023A y 12013A) que ha reducido considerablemente el consumo de alcohol en el período comprendido entre la selección y la aleatorización. Más específicamente, los pacientes definidos como ERs han reducido su consumo de alcohol desde un nivel de riesgo alto o medio hasta un nivel de riesgo inferior al nivel de riesgo medio esto es, dichos pacientes tenían un consumo de alcohol de 0-40 g/día

para los hombres y 0-20 g/día para mujeres estimado como el consumo medio diario de alcohol en un período de 1-2 semanas entre la selección y la aleatorización.

Como se usa en esta memoria, un "período de observación según la práctica clínica" es una observación después de la evaluación inicial del DRL. Dicho período es preferiblemente 1-2 semanas, lo más preferiblemente aproximadamente 2 semanas.

Como se usa en esta memoria, el término "adulto" indica una persona que tiene al menos 16 años de edad, tal como al menos 18 años de edad.

Como se utiliza aquí, el término "adolescente" indica una persona que tiene 12-18 años, tal como 12-16 años.

Como se usa en la presente memoria, los términos "apoyo motivacional" y "asistencia psicológica enfocada a mejorar el cumplimiento del tratamiento y a reducir el consumo de alcohol" indican intervenciones psicológicas para aumentar la motivación y se pueden usar de manera intercambiable con los términos "apoyo psicosocial" o "intervención psicosocial enfocada al cumplimiento del tratamiento y a la reducción del consumo de alcohol". Dicho apoyo motivacional puede ser aportado por un especialista y/o por un médico, tal como un médico de cabecera y/u otros profesionales sanitarios. Un ejemplo de este tipo de intervenciones es el modelo BRENDA, que es una intervención motivacional clínica centrada en el paciente, limitada en el tiempo, que complementa el uso de medicamentos con el enfoque sobre el cambio de comportamiento y el aumento de la adherencia a la medicación. El modelo BRENDA ha sido descrito por Starosta *et al.,* J. Psychiatr. Pract. (2006), Vol. 12(2): 80-89. El término "apoyo motivacional inicial" indica un tipo de intervenciones que aumentan la motivación proporcionadas al paciente antes del tratamiento con nalmefeno. El término "apoyo motivacional continuo" indica. un tipo de intervenciones que aumentan la motivación proporcionadas al paciente durante el tratamiento con nalmefeno, por ejemplo, en una base recurrente.

Como se usa en la presente memoria, "composición farmacéutica" se refiere a una forma farmacéutica tal como una forma farmacéutica oral, tal como una forma farmacéutica oral sólida, típicamente comprimidos o cápsulas. En una realización preferida, dicha forma farmacéutica es adecuada para la administración según sea necesario. Dicha composición farmacéutica comprende típicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de nalmefeno y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las "composiciones farmacéuticas de la presente invención" se refieren a todas las composiciones farmacéuticas cubiertas por las reivindicaciones y la descripción.

Como se utiliza aquí, una "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad de formulación de una composición farmacéutica, por ejemplo, un comprimido o una cápsula.

Como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa la cantidad/dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta eficaz (es decir, una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico) después de la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo, entre otras cosas, de la enfermedad y su gravedad, y de la edad, peso, estado físico y grado de respuesta del paciente a tratar. Además, la "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar si el compuesto de la invención se combina con uno o más compuestos: En tal caso, la cantidad de un compuesto dado podría ser más baja, tal como una cantidad sub-efectiva. En una realización, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de nalmefeno es 18 mg.

Como se usan en la presente memoria, "tratamiento" y "tratar" se refieren al control y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de los tratamientos para una afección dada que sufre el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o reducir los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como para prevenir la enfermedad, en donde la prevención se debe entender como el control y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones.

El término "dependencia del alcohol" es un término comúnmente conocido por los expertos. En la 4ª edición revisada del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000). Como se utiliza aquí, el término "dependencia del alcohol" se define como la presencia de tres o más de las siete áreas de deterioro de la calidad de vida relacionadas con el alcohol en el mismo período de 12 meses. Estas deficiencias incluyen: 1) tolerancia, 2) abstinencia, 3) el alcohol se toma con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo que lo que se pretendía, 4) deseo persistente o esfuerzos infructuosos para cortar o controlar la ingesta de alcohol, 5) se gasta mucho tiempo en actividades necesarias para obtener alcohol, consumir alcohol, o recuperarse de sus efectos, 6) se aumentan o se reducen importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas a causa del consumo de alcohol, 7) el consumo de alcohol se continúa a pesar de conocer que se tienen problemas físicos o psicológicos persistentes o recurrentes que probablemente han sido causados o exacerbados por el consumo de alcohol.

El término "Timeline Follow-back (seguimiento de la línea de tiempo)" (TLFB) es un método para obtener estimaciones del consumo diario. Utilizando ayudas para la memoria, tal como un calendario, los pacientes proporcionan estimaciones retrospectivas del número de bebidas estándar para cada día. En los tres estudios de Lundbeck de fase III (12014A, 12023A y 12013A) el TLFB se caracterizó por el siguiente método. Un día se definió como un período de 24 horas que comienza a las 6.00 de la mañana y termina a las 6.00 de la mañana siguiente. En la visita de selección, cada paciente tenía que proporcionar una estimación retrospectiva de su consumo diario de alcohol durante el mes anterior (un mes se define como un período de 28 días consecutivos). En cada visita posterior, el paciente tenía que proporcionar información sobre su consumo desde la visita anterior. Si un paciente perdía una visita, el TLFB que era completado en la siguiente visita se extendía para cubrir los días que deberían haber sido registrados en la visita perdida. Los pacientes podían utilizar sus calendarios personales para ayudarles a recordar sus bebidas alcohólicas o podían utilizar un calendario proporcionado por el sitio para su uso personal. Los calendarios sólo tenían que ser utilizados como una ayuda para la memoria para apoyar la introducción de datos de los pacientes para el TLFB. Se pidió a los pacientes que informaran de su ingesta de alcohol por unidades estándar según la definición nacional de una unidad estándar. Las unidades nacionales estándar se definen en las tarjetas de conversión a la bebida estándar distribuidas a los pacientes.

El "deterioro hepático" se puede evaluar por el sistema de puntuación de Child-Pugh, como se define en Child and Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders, 1964: 50-64. Los pacientes se pueden clasificar según este sistema, por ejemplo, con "deterioro hepático moderado o grave".

El "deterioro renal" se puede evaluar midiendo la velocidad estimada de filtración global (eGFR) como se describe en Stevens *et al.,* N. Engl. J. Med. (2006) 354: 2473-2483. Los pacientes con "deterioro renal severo" se clasifican por una eGFR <30 ml/min por 1,73 m^2.

Descripción detallada de la invención

La eficacia del nalmefeno en la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia del alcohol (DSM-IV) ha sido evaluada en dos estudios de eficacia (Estudio 12014A y Estudio 12023A) y un estudio de seguridad (Estudio 12013A) como se describe en los ejemplos. Los tres estudios fueron aleatorios, doble ciego, de grupo paralelo y controlado con placebo.

Los estudios incluyeron pacientes ambulatorios, de 18 años o mayores, con un diagnóstico primario de dependencia del alcohol. Un paciente era elegible para participar en el estudio si, en las 4 semanas precedentes a la visita de selección (período de línea base), él/ella habían tenido > 6 HDDs, al menos un DRL medio (calculado como la media diaria de consumo de alcohol en g/día, esto es > 40 g/día para los hombres y > 20 g/día para las mujeres, calculado como la media diaria de consumo de alcohol durante el período de 4 semanas que precede a la visita de selección), y ≤ 14 días consecutivos de abstinencia. Se utilizó el método de seguimiento de la línea de tiempo (TLFB) para obtener estimaciones del consumo diario de alcohol del paciente.

En la visita inicial (visita de selección), se evaluaron el estado clínico, la situación social, y el patrón de consumo de alcohol de los pacientes. Después de un período de observación de 1 a 2 semanas se volvió a evaluar el nivel de riesgo del consumo de alcohol calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante el período de observación de 1 a 2 semanas, y se inició el tratamiento con nalmefeno junto con asistencia psicológica enfocada a la motivación de los pacientes para adherirse al tratamiento y para cambiar su comportamiento ante la bebida.

Se midió la eficacia del nalmefeno utilizando dos criterios de valoración principales: el cambio en el número de días de consumo excesivo de alcohol (HDDs) al mes y el cambio en la media diaria de consumo total de alcohol (TAC) por mes (= 28 días). En los dos estudios de eficacia de 6 meses y en el estudio de seguridad de 12 meses, el nalmefeno fue superior al placebo en reducir los HDDs y el TAC en 6 meses (véase la tabla 6 y las figuras 1, 5 y 9).

Los inventores han encontrado que en los pacientes con un alto DRL en la línea base, es decir, consumo de alcohol > 60 g/día en los hombres y > 40 g/día en las mujeres en la línea base (basado en la media de consumo diario de alcohol en g/día durante un período de 4 semanas precedente a la visita inicial), el efecto del nalmefeno sobre los HDDs y sobre el TAC fue más pronunciado en comparación con el placebo que en la población total, es decir el nalmefeno tiene un efecto mejor en este grupo de pacientes que en la población total del estudio (véase la tabla 6 y las figuras 2, 6 y 10). Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un alto nivel de riesgo de consumo de alcohol, es decir, un nivel de riesgo de consumo de alcohol que corresponde a > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres. En una realización, la presente invención se refiere a nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene al menos un alto nivel de riesgo de consumo de alcohol según los criterios de la OMS, tal como un nivel de riesgo alto o muy alto de consumo de alcohol según los criterios de la OMS.

Además, los inventores han observado que una proporción considerable de los pacientes incluidos en los tres estudios de fase III (18 %, 33 % y 39 % en los estudios 12014A, 12023A y 12013A, respectivamente) habían reducido considerablemente su consumo de alcohol en el período de observación de 1 a 2-semanas entre la

selección y la aleatorización es decir, estos pacientes habían reducido su consumo de alcohol desde un nivel de riesgo alto o medo de consumo de alcohol hasta por debajo del nivel medio de riesgo en el período de observación de 1 a 2 semanas entre la selección y la aleatorización. Estos pacientes fueron caracterizados como Reductores tempranos (ER). Se encontró que en el grupo de pacientes que no fueron ERs, el efecto del nalmefeno sobre los HDDs y sobre el TAC fue más pronunciado en comparación con el placebo que en la población total, es decir, el nalmefeno tiene un mayor efecto en este grupo de pacientes que en la población total del estudio (véase la tabla 6 y las figuras 3, 7 y 11). Por consiguiente, en otro aspecto la presente invención se refiere a nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene el nivel de consumo de alcohol después de un período de observación según la práctica clínica, tal como un período de observación de 1-2 semanas. En una realización, la invención se refiere a nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene al menos un nivel medio de riesgo de consumo de alcohol después de un período de observación según la práctica clínica, tal como un período de observación de 1 a 2 semanas.

Se encontró que en los pacientes con un alto DRL, tanto en la línea base como en la aleatorización; esto es, los pacientes que tenían un alto DRL en la línea base, basado en el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un período de 4 semanas precedentes a la visita inicial y que mantenían un alto DRL durante el periodo de observación de 1 a 2 semanas entre la selección y la aleatorización; el efecto de nalmefeno sobre los HDDs y sobre el TAC fue aún más pronunciado en comparación con el placebo que en la población total, esto es, el nalmefeno tiene un efecto particularmente bueno en este grupo de pacientes en comparación con su efecto en la población total del estudio (véase la tabla 6 y las figuras 4, 8 y 12). Por consiguiente, en una realización la presente invención se refiere a nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un alto nivel de riesgo de consumo de alcohol, es decir, el consumo de alcohol es > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres, y que continúa teniendo un alto nivel de riesgo de consumo de alcohol después de un período de observación según la práctica clínica.

En una realización, los pacientes según la invención tienen un diagnóstico de dependencia del alcohol según los criterios del DSM-IV-TR. Los pacientes también pueden tener un diagnóstico de trastorno por consumo de alcohol según los criterios del DSM-V.

En un aspecto separado, la presente invención se refiere a un método para realizar un estudio clínico para la evaluación de la eficacia de un tratamiento sobre la reducción del consumo de alcohol, en donde el método comprende las siguientes etapas;

a) seleccionar los pacientes en base a su nivel de riesgo de consumo de alcohol,

b) re-evaluar el nivel de riesgo de consumo de alcohol después de un período de observación tal como un período de observación de 1 a 2 semanas, tal como un periodo de observación de 2 semanas,

c) excluir del estudio los pacientes que hayan reducido considerablemente su consumo de alcohol en el periodo de observación de la etapa b).

En una realización adicional dichos pacientes elegidos para la selección según la etapa a) tienen un diagnóstico primario de dependencia del alcohol según el DSM-IV. En otra realización adicional, dichos pacientes excluidos en la etapa c) han reducido su consumo de alcohol a un nivel de riesgo desde alto o medio hasta por debajo de un nivel de riesgo medio o desde un nivel de riesgo alto hasta por debajo de un nivel de riesgo alto.

Según la presente invención, el nalmefeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, oralmente o parenteralmente, y se puede presentar en cualquier forma adecuada para dicha administración, por ejemplo, en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. En otra realización, y según el propósito de la presente invención, el nalmefeno se administra en la forma de una forma farmacéutica sólida, adecuadamente como un comprimido o una cápsula o en la forma de una suspensión, solución o dispersión para inyección. Además, el nalmefeno se puede administrar con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante y/o un diluyente.

Los métodos para la preparación de preparaciones farmacéuticas sólidas o líquidas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Los comprimidos se pueden preparar por tanto mezclando los ingredientes activos con un vehículo ordinario, tal como un adyuvante y/o un diluyente, y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de comprimir. Los ejemplos de adyuvantes y/o diluyentes no limitantes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo tal como colorantes, aromas, y conservantes se pueden utilizar también siempre que sean compatibles con los ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden por tanto típicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de nalmefeno y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Una formulación oral adecuada de nalmefeno está descrita en el documento WO 2012/059103.

Sin limitar la invención de ningún modo, se pretende que uno cualquiera de los aspectos o realizaciones de esta solicitud de patente sea adecuado para los medicamentos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria.

El nalmefeno se puede administrar como una forma farmacéutica oral, tal como una forma farmacéutica oral sólida, típicamente comprimidos o cápsulas, o como una forma farmacéutica oral líquida. El nalmefeno se puede administrar en una forma farmacéutica de liberación inmediata o en una forma farmacéutica de liberación controlada o sostenida. El nalmefeno se puede administrar convenientemente por vía oral en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos o cápsulas, que contienen el ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, tal como de 5 a 50 mg. Típicamente, la composición farmacéutica comprende de 10 mg a 20 mg, tal como aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg o aproximadamente 20 mg de nalmefeno. En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 18 mg de nalmefeno. En una realización, la forma farmacéutica unitaria comprende nalmefeno en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización, el nalmefeno se toma según sea necesario, esto es, cada día en que un paciente percibe el riesgo de consumo de alcohol, se debe tomar una dosis de nalmefeno, preferiblemente 1 a 2 horas antes de la hora prevista de la bebida. En una realización, si el paciente ha empezado a beber alcohol sin tomar nalmefeno, el paciente debería tomar una dosis de nalmefeno tan pronto como sea posible después de eso.

En una realización, el nalmefeno está en la forma del dihidrato de hidrocloruro.

El nalmefeno según la presente invención se destina a ser utilizado para administración a seres humanos que son adultos o adolescentes. En una realización, el nalmefeno se destina a ser utilizado para administración a seres humanos de 12 años o más, tal como de 14 años o más, tal como 16 años o más, tal como 18 años o más.

El uso de los términos "un" y "una" y "el" y “la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención se debe interpretar que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en esta memoria o se contradiga claramente por el contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" se debe entender como una referencia a diferentes "compuestos" de la invención o aspectos particulares descritos, a menos que se indique otra cosa.

La descripción en esta memoria de cualquier aspecto o aspecto de la invención utilizando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos se destina a proporcionar apoyo a un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", que “consiste esencialmente en”, o que "comprende sustancialmente" dicho elemento o elementos particulares, a menos que se indique otra cosa o que se contradiga claramente por el contexto (por ejemplo, una composición descrita en la presente memoria como composición que comprende un elemento particular, se debe entender que describe también una composición que consiste en dicho elemento, a menos que se indique otra cosa o se contradiga claramente por el contexto).

Se debe entender que los diferentes aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionados aquí pueden ser reivindicados por separado, o en cualquier combinación.

Realizaciones según la invención

A continuación, se describen realizaciones de la invención. La primera realización se indica como E1, la segunda realización se indica como E2 y así sucesivamente.

E1. Nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un alto DRL.

E2. Nalmefeno según la realización 1, en donde dicho paciente tiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y> 40 g/día para las mujeres.

E3. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde dicho DRL se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un periodo que precede a la evaluación, en donde dicho período es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E4. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde se ha identificado dicho paciente como con un alto DRL.

E5. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde dicho paciente sigue teniendo un alto DRL a pesar del apoyo motivacional inicial.

E6. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de un período de observación según la práctica clínica tal como un período de observación de 1-2 semanas, tal como un periodo de observación de aproximadamente 2 semanas.

E7. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-5, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de un período de observación de 1-2 semanas después de la evaluación inicial del DRL, tal como después de un período de observación de aproximadamente 2 semanas después de la evaluación inicial del DRL.

E8. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 5-7, en donde dicho alto DRL mantenido se evaluó calculando el consumo de alcohol medio diario en g/día durante dicho período de observación.

E9. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 5-8, en donde dicho DRL mantenido corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres.

E10. Nalmefeno para su uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene el nivel de consumo de alcohol a pesar del apoyo motivacional inicial.

E11. Nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente que mantiene el nivel de consumo de alcohol después de un período de observación de acuerdo con la práctica clínica tal como un período de observación de 1-2 semanas, tal como un período de observación de aproximadamente 2 semanas.

E12. Nalmefeno para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene al menos un DRL medio después de un período de observación siguiente a la evaluación inicial, tal como un período de observación de 1-2 semanas, tal como un periodo de observación de aproximadamente 2 semanas.

E13. Nalmefeno según las realizaciones 10-12, en donde dicho DRL mantenido corresponde a un consumo > 40 g/día de alcohol puro para los hombres y > 20 g/día para las mujeres.

E14. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 10-13, en donde dicho paciente tiene un alto DRL en la evaluación inicial.

E15. Nalmefeno según la realización 14, en donde dicho paciente tiene un DRL que corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres en la evaluación inicial.

E16. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 14-15, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de dicho período de observación.

E17. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 10-16, en donde dicho DRL mantenido, se evalúa calculando el consumo de alcohol medio diario en g/día durante dicho período de observación.

E18. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 14-17, en donde dicho alto DRL en la evaluación inicial se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un periodo que precede a la evaluación, en donde dicho período es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más , tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E19. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 14-18, en donde dicho paciente ha sido identificado como de alto DRL.

E20. Nalmefeno para su uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un DRL que corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres evaluado calculando el consumo de alcohol diario medio en g/día durante un periodo que precede a la evaluación; en donde dicho paciente mantiene un DRL que corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres después de un período de observación siguiente a la evaluación inicial, evaluado calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E21. Nalmefeno según la realización 20, en donde dicho período que precede a la evaluación es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E22. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 20-21, en donde dicho período de observación después de la evaluación inicial es de 1-2 semanas tal como aproximadamente 2 semanas.

E23. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-22, en donde dicho nalmefeno es para ser utilizado como sea necesario, tal como cada día en que el paciente percibe un riesgo de consumo de alcohol, preferiblemente 1-2 horas antes de la hora prevista de la bebida.

E24. Nalmefeno para su uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol, en donde dicho uso comprende las siguientes etapas;

a) identificar un paciente con dependencia del alcohol i) que tiene un alto DRL, y/o ii) que mantiene el DRL después de un período de observación siguiente a la evaluación inicial, y

b) administrar nalmefeno al paciente identificado en la etapa a), en donde dicho nalmefeno es para ser administrado según sea necesario, tal como cada día en que el paciente percibe un riesgo de consumo de alcohol, preferiblemente 1 a 2 horas antes de la hora prevista de la bebida.

E25. Nalmefeno según la realización 24, en donde dicho período de observación que sigue a la evaluación inicial es de 1-2 semanas, tal como aproximadamente 2 semanas.

E26. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 21-25, en donde dicho paciente identificado en la etapa a) tiene un DRL correspondiente al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres.

E27. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 24-26, en donde dicho alto DRL identificado en la etapa a) i) ha sido evaluado calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un período que precede a la evaluación, en donde dicho periodo es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E28. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 24-27, en donde dicho DRL mantenido en la etapa a) ii) se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E29. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-28, en donde dicho paciente no requiere la deshabituación inmediata y/o en donde dicho paciente no tiene síntomas físicos de abstinencia.

E30. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-29, en donde dicho paciente es sometido a un apoyo motivacional continuo.

E31. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-30, en donde dicho paciente es sometido a asistencia psicológica enfocada a mejorar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol.

E32. Nalmefeno según la realización 31, en donde dicha asistencia psicológica se realiza según el modelo BRENDA.

E33. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-32, en donde dicho paciente es un paciente para el que la abstinencia inmediata no es un objetivo del tratamiento.

E34. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-33, en donde dicho nalmefeno se va a utilizar para un periodo de tratamiento de 6-12 meses, tal como 6 meses.

E35. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-34, en donde dicho paciente es un adulto o un adolescente.

E36. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-35, en donde dicho paciente tiene 12 años o más, tal como 14 años o más, tal como 16 años o más, tal como 18 años o más.

E37. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-36, en donde dicho nalmefeno se utiliza en una dosis de 10-20 mg tal como 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

E38. Nalmefeno según la realización 37, en donde dicho nalmefeno se utiliza en una dosis de 18 mg.

E39. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-38, en donde dicho nalmefeno se utiliza en la forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

E40. Nalmefeno según la realización 39, en donde dicho nalmefeno se utiliza en la forma de la sal hidrocloruro.

E41. Nalmefeno según la realización 40, en donde dicho nalmefeno se utiliza en forma de dihidrato de hidrocloruro.

E42. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-41, en donde dicho nalmefeno se utiliza en una forma cristalina.

E43. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-42, en donde dicho nalmefeno se utiliza en una forma farmacéutica oral tal como comprimidos o cápsulas.

E44. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-43, en donde dicho nalmefeno se utiliza en combinación con un ingrediente activo adicional.

E45. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 1-44, en donde dicho paciente no encaja en una o más de las siguientes categorías: pacientes que toman analgésicos opiáceos, pacientes adictos a opiáceos sin abstinencia satisfactoria, pacientes con síntomas agudos de abstinencia de opiáceos, pacientes para los que se sospecha el uso reciente de opiáceos, pacientes con deterioro hepático moderado o grave, pacientes con deterioro renal moderado o grave, pacientes con adicción a opiáceos actual o reciente, pacientes con una historia reciente de síndrome agudo de abstinencia alcohólica (incluyendo alucinaciones, convulsiones y delirium tremens).

E46. Un método para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un alto DRL, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de nalmefeno a dicho paciente.

E47. El método según la realización 46, en donde dicho paciente tiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres.

E48. El método según cualquiera de las realizaciones 46-47, en donde dicho DRL se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un período precedente a la evaluación, en donde dicho período es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E49. El método según cualquiera de las realizaciones 46-48, en donde dicho paciente ha sido identificado como que tiene un alto DRL.

E50. El método según cualquiera de las realizaciones 46-49, en donde dicho paciente sigue teniendo un alto DRL a pesar del apoyo motivacional inicial.

E51. El método según cualquiera de las realizaciones 46-50, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de un período de observación según la práctica clínica, tal como un período de observación de 1-2 semanas tal como un período de observación de aproximadamente 2 semanas.

E52. El método según cualquiera de las realizaciones 46-50, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de un período de observación de al menos 1 semana después de la evaluación inicial del DRL tal como después de un período de observación de aproximadamente 2 semanas después de la evaluación inicial del DRL.

E53. El método según cualquiera de las realizaciones 50-52, en donde dicho alto DRL mantenido, se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E54. El método según cualquiera de las realizaciones 50-53, en donde dicho DRL mantenido, corresponde al consumo de > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres.

E55. Un método para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene el nivel de consumo de alcohol a pesar del apoyo de motivación inicial, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de nalmefeno a dicho paciente.

E56. Un método para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene el nivel de consumo de alcohol después de un período de observación según la práctica clínica tal como un período de observación de 1-2 semanas, tal como un período de observación de aproximadamente 2 semanas, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de nalmefeno a dicho paciente.

E57. Un método para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene al menos un nivel medio de riesgo de consumo de alcohol después de un período de observación después de la evaluación inicial, tal como un período de observación de 1-2 semanas, tal como un período de observación de aproximadamente 2 semanas, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de nalmefeno a dicho paciente.

E58. El método según las realizaciones 55-57, en donde dicho DRL mantenido, corresponde a un consumo > 40 g/día de alcohol puro para los hombres y > 20 g/día para las mujeres.

E59. El método de cualquiera de las realizaciones 55-58, en donde dicho paciente tiene un alto DRL en la evaluación inicial.

E60. El método según la realización 59, en donde dicho paciente tiene un DRL que corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres en la evaluación inicial.

E61. El método según cualquiera de las realizaciones 55-60, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de dicho período de observación.

E62. El método según cualquiera de las realizaciones 55-61, en donde dicho DRL mantenido, se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E63. El método según cualquiera de las realizaciones 59-62, en donde dicho alto DRL en la evaluación inicial se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un periodo precedente a la evaluación, en donde dicho período es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más largo, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E64. El método según cualquiera de las realizaciones 59-63, en donde dicho paciente ha sido identificado como que tiene un alto DRL.

E65. Un método para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres evaluado calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un período precedente a la evaluación, en donde dicho paciente mantiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres después de una observación siguiente a la evaluación inicial, evaluado calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de nalmefeno a dicho paciente.

E66. El método según la realización 65, en donde dicho período que precede a la evaluación es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E67. El método según cualquiera de las realizaciones 65-66, en donde dicho periodo de observación después de la evaluación inicial es de 1-2 semanas tal como aproximadamente 2 semanas.

E68. El método según cualquiera de las realizaciones 46-67, en donde dicho nalmefeno se administra según sea necesario, tal como cada día en que el paciente percibe un riesgo de consumo de alcohol, preferiblemente 1-2 horas antes de la hora prevista de la bebida.

E69. Un método para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol, en donde dicho método comprende las siguientes etapas;

a) identificar un paciente con dependencia del alcohol i) que tiene un alto DRL, y/o ii) que mantiene el DRL de consumo de alcohol después de un período de observación después de la evaluación inicial, y

b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de nalmefeno al paciente identificado en la etapa a), en donde dicho nalmefeno es para ser administrado según sea necesario, tal como cada día en que el paciente percibe un riesgo de consumo de alcohol, preferiblemente 1-2 horas antes de la hora prevista de la bebida.

E70. El método según la realización 69, en donde dicho período de observación después de la evaluación inicial es 1-2 semanas, tal como aproximadamente 2 semanas.

E71. El método según cualquiera de las realizaciones 69-70, en donde el paciente identificado en la etapa a) tiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres.

E72. El método según cualquiera de las realizaciones 69-71, en donde dicho alto DRL identificado en la etapa a) i) se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un período precedente a la evaluación, en donde dicho período es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E73. El método según cualquiera de las realizaciones 69-72, en donde dicho DRL mantenido en la etapa a) ii) se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E74. El método según cualquiera de las realizaciones 46-73, en donde dicho paciente no requiere la deshabituación inmediata y/o en donde dicho paciente no tiene síntomas físicos de abstinencia.

E75. El método según cualquiera de las realizaciones 46-74, en donde dicho paciente es sometido a apoyo motivacional continuo.

E76. El método según cualquiera de las realizaciones 46-76, en donde dicho paciente es sometido a asistencia psicológica enfocada a mejorar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol.

E77. El método según la realización 76, en donde dicha asistencia psicológica se lleva a cabo según el modelo de BRENDA.

E78. El método según cualquiera de las realizaciones 46-77, en donde dicho paciente es un paciente para el que la abstinencia inmediata no es un objetivo del tratamiento.

E79. El método según cualquiera de las realizaciones 46-78, en donde dicho nalmefeno se va a utilizar durante un periodo de tratamiento de 6-12 meses, tal como 6 meses.

E80. El método según cualquiera de las realizaciones 46-79, en donde dicho paciente es un adulto o un adolescente.

E81. El método según cualquiera de las realizaciones 46-80, en donde dicho paciente tiene 12 años o más, tal como 14 años o más, tal como 16 años o más, tal como 18 años o más.

E82. El método según cualquiera de las realizaciones 46-81, en donde la cantidad de nalmefeno es de 10-20 mg tal como 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

E83. El método según la realización 82, en donde la cantidad de nalmefeno es de 18 mg.

E84. El método según cualquiera de las realizaciones 46-83, en donde dicho nalmefeno se administra en la forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

E85. El método según la realización 84, en donde dicho nalmefeno se administra en la forma de sal hidrocloruro.

E86. El método según la realización 85, en donde dicho nalmefeno se administra en forma de dihidrato de hidrocloruro.

E87. El método según cualquiera de las realizaciones 46-86, en donde dicho nalmefeno se administra en una forma cristalina.

E88. El método según cualquiera de las realizaciones 46-87, en donde dicho nalmefeno se administra en una forma farmacéutica oral tal como comprimidos o cápsulas.

E89. El método según cualquiera de las realizaciones 46-88, en donde dicho nalmefeno se administra en combinación con un ingrediente activo adicional.

E90. El método según cualquiera de las realizaciones 46-89, en donde dicho paciente no encaja en una o más de las siguientes categorías: pacientes que toman analgésicos opiáceos, pacientes adictos a opiáceos sin abstinencia satisfactoria, pacientes con síntomas agudos de abstinencia de opiáceos, pacientes para los que se sospecha el uso reciente de opiáceos, pacientes con deterioro hepático moderado o grave, pacientes con deterioro renal moderado o grave, pacientes con adicción a opiáceos actual o reciente, pacientes con una historia reciente del síndrome agudo de abstinencia alcohólica (incluyendo alucinaciones, convulsiones y delirium tremens) .

E91. El uso de nalmefeno para la fabricación de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un alto DRL.

E92. El uso según la realización 91, en donde dicho paciente tiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres.

E93. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-92, en donde dicho DRL se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un periodo precedente a la evaluación, en donde dicho período es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E94. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-93, en donde dicho paciente ha sido identificado como que tiene un alto DRL.

E95. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-94, en donde dicho paciente sigue teniendo un alto DRL a pesar del apoyo motivacional inicial.

E96. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-95, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de un período de observación según la práctica clínica tal como un período de observación de 1-2 semanas, tal como un período de observación de 2 semanas.

E97. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-95, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de un período de observación de 1-2 semanas después de la evaluación inicial del DRL, tal como después de un período de observación de aproximadamente 2 semanas después de la evaluación inicial del DRL.

E98. El uso según cualquiera de las realizaciones 95-97, en donde dicho alto DRL mantenido, se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E99. El uso según cualquiera de las realizaciones 95-98, en donde dicho DRL mantenido, corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres.

E100. El uso de nalmefeno para la fabricación de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene el nivel de consumo de alcohol a pesar del apoyo motivacional inicial.

E101. El uso de nalmefeno para la fabricación de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en un paciente que mantiene el nivel de consumo de alcohol después de un período de observación según la práctica clínica, tal como un período de observación de 1-2 semanas, tal como un periodo de observación de aproximadamente 2 semanas.

E102. El uso de nalmefeno para la fabricación de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que mantiene al menos un nivel medio de riesgo de consumo de alcohol después de un período de observación después de la evaluación inicial, tal como un período de observación de 1-2 semanas, tal como un periodo de observación de 2 semanas.

E103. El uso según cualquiera de las realizaciones 100-102, en donde dicho DRL mantenido, corresponde al consumo de > 40 g/día de alcohol puro para los hombres y > 20 g/día para las mujeres.

E104. El uso según cualquiera de las realizaciones 100-103, en donde dicho paciente tiene un alto DRL en la evaluación inicial.

E105. El uso según la realización 104, en donde dicho paciente tiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres en la evaluación inicial.

E106. El uso según cualquiera de las realizaciones 101-105, en donde dicho paciente mantiene un alto DRL después de dicho período de observación.

E107. El uso según cualquiera de las realizaciones 101-106, en donde dicho DRL mantenido, se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E108. El uso según cualquiera de las realizaciones 104-107, en donde dicho alto DRL en la evaluación inicial se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un periodo que precede a la evaluación, en donde dicho período es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E109. El uso según cualquiera de las realizaciones 104-108, en donde dicho paciente ha sido identificado como que tiene un alto DRL.

E110. Uso de nalmefeno para la fabricación de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol que tiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres evaluado calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un periodo precedente a la evaluación, en donde dicho paciente mantiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres después de un período de observación después de la evaluación inicial, evaluado calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E111. El uso según la realización 110, en donde dicho período precedente a la evaluación es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E112. El uso según cualquiera de las realizaciones 110-111, en donde dicho período de observación después de la evaluación inicial es 1-2 semanas tal como aproximadamente 2 semanas.

E113. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-112, en donde dicho medicamento es para ser tomado como sea necesario, tal como cada día en que el paciente percibe un riesgo de consumo de alcohol, preferiblemente 1-2 horas antes de la hora prevista de bebida.

E114. Uso de nalmefeno para la fabricación de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol, en donde dicho uso comprende las siguientes etapas;

a) fabricar un medicamento que comprende nalmefeno,

b) identificar un paciente con dependencia del alcohol i) que tiene un alto DRL, y/o ii) que mantiene el DRL después de un período de observación siguiente a la evaluación inicial, y

c) administrar dicho medicamento al paciente identificado en la etapa b), en donde dicho medicamento es para ser administrado según sea necesario, tal como cada día en que el paciente percibe un riesgo de consumo de alcohol, preferiblemente 1-2 horas antes de la hora prevista de bebida.

E115. El uso según la realización 114, en donde dicho periodo de observación después de la evaluación inicial es 1-2 semanas, tal como 2 semanas.

E116. El uso según cualquiera de las realizaciones 114-115, en donde dicho paciente identificado en la etapa b) tiene un DRL que corresponde al consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres.

E117. El uso según cualquiera de las realizaciones 114-116, en donde dicho alto DRL identificado en la etapa b) i) ha sido evaluado calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un período precedente a la evaluación, en donde dicho período es de 1 semana o más, tal como 2 semanas o más, tal como 3 semanas o más, tal como 4 semanas o más, tal como 1 mes o más, tal como 2 meses o más, tal como 3 meses o más, tal como 4 meses o más, tal como 5 meses o más, tal como 6 meses o más, tal como aproximadamente 1 año.

E118. Nalmefeno según cualquiera de las realizaciones 114-117, en donde dicho DRL mantenido en la etapa b) ii) se evalúa calculando el consumo medio diario de alcohol en g/día durante dicho período de observación.

E119. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-118, en donde dicho paciente no requiere la deshabituación inmediata y/o en donde dicho paciente no tiene síntomas físicos de abstinencia.

E120. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-119, en donde dicho paciente es sometido a apoyo motivacional continuo.

E121. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-120, en donde dicho paciente es sometido a asistencia psicológica enfocada a mejorar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol.

E122. El uso según la realización 121, en donde dicha asistencia psicológica se lleva a cabo según el modelo de BRENDA.

E123. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-122, en donde dicho paciente es un paciente para el que la abstinencia inmediata no es un objetivo del tratamiento.

E124. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-123, en donde dicho medicamento es para ser utilizado durante un período de tratamiento de 6-12 meses tal como 6 meses.

E125. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-124, en donde dicho paciente es un adulto o un adolescente.

E126. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-125, en donde dicho paciente tiene 12 años o más, tal como 14 años o más, tal como 16 años o más, tal como 18 años o más.

E127. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-126, en donde dicho medicamento comprende nalmefeno en una dosis de 10 a 20 mg tal como 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

E128. El uso según la realización 127, en donde dicho medicamento comprende nalmefeno en una dosis de 18 mg.

E129. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-128, en donde dicho medicamento comprende nalmefeno en la forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

E130. El uso según la realización 129, en donde dicho medicamento comprende nalmefeno en forma de sal hidrocloruro.

E131. El uso según la realización 130, en donde dicho medicamento comprende nalmefeno en forma de dihidrato de hidrocloruro.

E132. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-131, en donde dicho medicamento comprende nalmefeno en una forma cristalina.

E133. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-132, en donde dicho medicamento comprende una forma farmacéutica oral, tal como comprimidos o cápsulas.

E134. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-133, en donde dicho medicamento comprende un ingrediente activo adicional.

E135. El uso según cualquiera de las realizaciones 91-134, en donde dicho paciente no encaja en una o más de las siguientes categorías: pacientes que toman analgésicos opiáceos, pacientes adictos a opiáceos sin abstinencia satisfactoria, pacientes con síntomas agudos de abstinencia de opiáceos, pacientes para los que se sospecha el uso reciente de opiáceos, los pacientes con deterioro hepático moderado o grave, pacientes con deterioro renal moderado o grave, pacientes con adicción a opiáceos actual o reciente, pacientes con una historia reciente del síndrome agudo de abstinencia alcohólica (incluyendo alucinaciones, convulsiones y delirium tremens) .

Ejemplos

La invención será ilustrada por los siguientes ejemplos.

La eficacia del nalmefeno sobre la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia del alcohol (DSM-IV) se evaluó en dos estudios de eficacia (Estudio 12014A y Estudio 12023A). Ambos estudios eran aleatorios, doble ciegos, de dos grupos paralelos, controlados con placebo, y después de 6 meses de tratamiento, los pacientes que recibieron nalmefeno fueron re-aleatorizados para recibir placebo o nalmefeno en un período de terminación de 1 mes. La eficacia del nalmefeno se evaluó también en un estudio de seguridad de 1 año, aleatorizado, doble ciego, de dos grupos paralelos, controlado con placebo (estudio 12013A). Los estudios incluyeron 1941 pacientes, 1144 de los cuales fueron tratados con 18 mg de nalmefeno en un régimen de dosificación según fue necesario.

Los estudios se realizaron en un conjunto de pacientes ambulatorios sin deshabituación previa. Las puntuaciones más altas de abstinencia CIWA (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) en la selección, así como un historial de convulsiones y delirium tremens serían indicativas de la necesidad de deshabituación previa de los pacientes hospitalizados. Se excluyeron los pacientes con abuso de sustancias distintas del alcohol y los sujetos con depresión o co-morbilidad psicótica significativa.

Los estudios incluyeron pacientes ambulatorios, de edad ≥18 años, con un diagnóstico primario de dependencia del alcohol. Un paciente era elegible para la participación en el estudio si, en las 4 semanas precedentes a la visita de selección (período de línea base), había tenido > 6 HDDs, al menos un nivel medio de DRL (calculado como la media de consumo diario de alcohol en g/día, es decir > 40 g/día para los hombres y > 20 g/día para las mujeres calculados como la media de consumo diario de alcohol durante el período de 4 semanas precedentes a la visita de selección), y ≤ 14 días consecutivos de abstinencia. Se utilizó el método de seguimiento de la línea de tiempo (TLFB) para obtener estimaciones del consumo diario de alcohol del paciente.

Los estudios se realizaron durante un periodo de 34 semanas (12 visitas) en total y consistieron en cuatro períodos secuenciales: un periodo de selección de 2 semanas, un periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas, una terminación de 4 semanas doble ciego controlado con placebo en cada una de las ramas de tratamiento y, finalmente, un seguimiento de seguridad de 4 semanas. Una a dos semanas después de la visita de selección los pacientes se distribuyeron aleatoriamente 1:1 a 24 semanas de tratamiento doble ciego, según necesidades (periodo de tratamiento principal; MTP) con nalmefeno (18 mg) o con placebo. Los pacientes que completaron las 24 semanas de tratamiento doble ciego entraron en un período de terminación (ROP) doble ciego, de 4 semanas. Los pacientes asignados al azar a nalmefeno fueron re-distribuidos aleatoriamente 1:1 para recibir nalmefeno (18 mg, según necesidades) o placebo y los pacientes asignados al azar a placebo continuaron con placebo.

El método de seguimiento de la línea de tiempo (TLFB) se utilizó para recopilar los datos de bebida de alcohol comunicados por los pacientes (consumo de alcohol).

En la visita inicial, se evaluaron el estado clínico de los pacientes, la situación social, y el patrón de consumo de alcohol (en base a los informes del paciente). Después de un período de observación de 1 a 2 semanas se volvió a evaluar el nivel de riesgo de consumo de alcohol (es decir, se calculó el consumo medio diario de alcohol durante el período de evaluación de 1-2 semanas), y se inició el tratamiento con nalmefeno junto con asistencia psicológica enfocada a la motivación de los pacientes para adherirse al tratamiento y cambiar su conducta de beber. En todos los estudios, se aplicó a todos los pacientes una intervención de motivación y de mejora de la adhesión, según el modelo BRENDA, para apoyar a los pacientes en el cambio de su comportamiento y para mejorar la adhesión al tratamiento.

Se estimó el consumo de alcohol de los pacientes (g/día) en base a las definiciones nacionales de unidades estándar (posteriormente convertidas en gramos de alcohol). Para definir las unidades estándar, se distribuyó a cada paciente en la visita de selección una tarjeta de conversión a bebida estándar. También se proporcionó a cada paciente un calendario que podía utilizar para apoyar su aportación al TLFB, o el paciente podía utilizar un calendario personal, si lo prefería. Para todas las variables derivadas de los datos de TLFB, se definió la línea base como el mes (esto es, 4 semanas / 28 días consecutivos) anterior a la visita de selección. El producto farmacológico en investigación (IMP) se tomó cuando fue necesario. Cada paciente recibió instrucciones para tomar un máximo de un comprimido cada día en que el paciente percibía un riesgo de consumo de alcohol, preferiblemente 1 a 2 horas antes de la hora prevista de la bebida. Si el paciente había empezado a beber alcohol sin tomar nalmefeno, el paciente tenía que tomar un comprimido tan pronto como fuera posible. Las fechas en que tomó o no tomó nalmefeno fueron registradas utilizando el método TLFB. El comparador elegido fue placebo

Los datos demográficos de cada estudio se proporcionan en las tablas 2-4 que siguen. La tabla 5 resume el número de pacientes en el análisis de eficacia para cada grupo de pacientes.

Tabla 2: Datos demográficos de pacientes (APRS) – Estudio 12014A

		Placebo		Nalmefeno		Total	
Número de pacientes		298		306		604	
Edad (años)	N	298		306		604	
	MEDIA	52,12		51,02		51,56	
	STD	9,08		10,12		9,63	
	MIN	24,00		24,00		24,00	
	MAX	75,00		72,00		75,00	
	MEDIANA	52,00		51,00		52,00	
Grupo de edad (años) n (%)	< 25	1	(0,3)	1	(0,3)	2	(0,3)
	>= 25 y < 35	6	(2,0)	14	(4,6)	20	(3,3)
	>= 35 y < 45	54	(18,1)	65	(21,2)	119	(19,7)
	>= 45 y < 55	115	(38,6)	108	(35,3)	223	(36,9)
	>= 55 y < 65	97	(32,6)	87	(28,4)	184	(30,5)
	>= 65	25	(8,4)	31	(10,1)	56	(9,3)
Sexo n (%)	M	96	(32,2)	102	(33,3)	198	(32,8)
	H	202	(67,8)	204	(66,7)	406	(67,2)
Raza n (%)	Negra	1	(0,3)			1	(0,2)
	Caucásica	297	(99,7)	306	(100)	603	(99,8)

Tabla 3: Datos demográficos de pacientes (APRS) – Estudio 12023A

		Placebo		Nalmefeno		Total	
Número de pacientes		360		358		718	
Edad (años)	N	360		358		718	
	MEDIA	44,41		45,10		44,75	
	STD	10,66		10,69		10,67	
	MIN	20,00		20,00		20,00	
	MAX	69,00		72,00		72,00	
	MEDIANA	45,00		45,00		45,00	
Grupo de edad (años) n (%)	< 25	7	(1,9)	9	(2,5)	16	(2,2)
	>= 25 y < 35	69	(19,2)	57	(15,9)	126	(17,5)
	>= 35 y < 45	99	(27,5)	106	(29,6)	205	(28,6)
	>= 45 y < 55	123	(34,2)	116	(32,4)	239	(33,3)
	>= 55 y < 65	52	(14,4)	57	(15,9)	109	(15,2)
	>= 65	10	(2,8)	13	(3,6)	23	(3,2)
Sexo n (%)	M	104	(28,9)	92	(25,7)	196	(27,3)
	H	256	(71,1)	266	(74,3)	522	(72,7)
Raza n (%)	Asiática			2	(0,6)	2	(0,3)
	Negra	2	(0,6)	3	(0,8)	5	(0,7)
	Caucásica	357	(99,2)	353	(98,6)	710	(98,9)
	Otras	1	(0,3)			1	(0,1)

Tabla 4: Datos demográficos de pacientes (APRS) – Estudio 12013A

		Placebo		Nalmefeno		Total	
Número de pacientes		166		509		675	
Edad (años)	N	166		509		675	
	MEDIA	44,27		44,26		44,26	
	STD	11,99		11,24		11,42	
	MIN	18,00		19,00		18,00	
	MAX	72,00		77,00		77,00	
	MEDIANA	44,00		44,00		44,00	
Grupo de edad (años) n (%)	< 25	8	(4,8)	14	(2,8)	22	(3,3)
	>= 25 y < 35	30	(18,1)	91	(17,9)	121	(17,9)
	>= 35 y < 45	47	(28,3)	160	(31,4)	207	(30,7)
	>= 45 y < 55	44	(26,5)	153	(30,1)	197	(29,2)
	>= 55 y < 65	30	(18,1)	64	(12,6)	94	(13,9)
	>= 65	7	(4,2)	27	(5,3)	34	(5,0)
Sexo n (%)	M	39	(23,5)	116	(22,8)	155	(23,0)
	H	127	(76,5)	393	(77,2)	520	(77,0)
Raza n (%)	Asiática			1	(0,2)	1	(0,1)
	Negra			1	(0,2)	1	(0,1)
	Caucásica	165	(99,4)	506	(99,4)	671	(99,4)
	Otras	1	(0,6)	1	(0,2)	2	(0,3)

Tabla 5: Número de pacientes en análisis de eficacia

Estudio	Población	Placebo	Nalmefeno
12014A	Población total	289	290
	Alto DRL en la línea base	230	222
	Total de ERs excluidos	231	246
	Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	167	171
12023A	Población total	326	329
	Alto DRL en la línea base	247	265
	Total de ERs excluidos	221	216
	Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	155	148
12013A	Población total	137	415
	Alto DRL en la línea base	88	252
	Total de ERs excluidos	79	258
	Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	42	141

La eficacia del nalmefeno se midió utilizando conjuntamente dos criterios de valoración principales: el cambio en el número de días de consumo excesivo de alcohol (HDDs) al mes y el cambio en el consumo medio diario de alcohol total (TAC) por mes (= 28 días). Un HDD se definió como un día con un consumo ≥ 60 g de alcohol para los hombres y ≥ 40 g para las mujeres. Los datos obtenidos en el mes 6 se enumeran en la tabla 6 a continuación. El cambio en HDD y en TAC a lo largo del tiempo en los pacientes tratados con nalmefeno o con placebo se refleja además en las figuras 1-12.

Tabla 6: Resultados (Análisis de medidas repetidas de modelo mixto (MMRM)) el mes 6.

Estudio	Criterio de valoración	Población	Media de la diferencia con el placebo en el cambio desde la línea base al mes 6	Valor p
12014A	HDD	Población total	-2,3 días/mes	0,002
		Alto DRL en la línea base	-2,6 días/mes	0,006
		Total de ERs excluidos	-3,1 días/mes	< 0,001
		Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	-3,7 días/mes	0,001
	TAC	Población total	-11,0 g/día	< 0,001
		Alto DRL en la línea base	-12,2 g/día	< 0,001
		Total de ERs excluidos	-14,5 g/día	< 0,001
		Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	-18,3 g/día	< 0,001
12023A	HDD	Población total	-1,7 días/mes	0,012
		Alto DRL en la línea base	-2,1 días/mes	0,010
		Total de ERs excluidos	-2,0 días/mes	0,012
		Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	-2,7 días/mes	0,025
	TAC	Población total	-5,0 g/día	0,088
		Alto DRL en la línea base	-6,6 g/día	0,062
		Total de ERs excluidos	-7,0 g/día	0,037
		Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	-10,3 g/día	0,040
12013A	HDD	Población total	-0,9 días/mes	0,160
		Alto DRL en la línea base	-1,1 días/mes	0,253
		Total de ERs excluidos	-1,4 días/mes	0,082
		Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	-2,6 días/mes	0,071
	TAC	Población total	-3,5 g/día	0,232
		Alto DRL en la línea base	-5,6 g/día	0,219
		Total de ERs excluidos	-7,9 g/día	0,036
		Alto DRL en la línea base y en la aleatorización	-15,3 g/día	0,031

La tabla 6 indica que en los tres estudios la diferencia entre el nalmefeno y el placebo medida en HDDs y en TAC fue más pronunciada en el grupo de pacientes con alto DRL en la línea base que en la población total del estudio.

La tabla 6 indica también que en los tres estudios la diferencia entre el nalmefeno y el placebo medida en HDDs y en TAC fue más pronunciada en el grupo de pacientes con exclusión de los ERs que en la población total del estudio.

Finalmente, la tabla 6 indica claramente que en los tres estudios la diferencia entre el nalmefeno y el placebo medida en HDDs y en TAC fue más pronunciada en el grupo de pacientes con alto DRL en la línea base y en la aleatorización que en la población total del estudio.

REIVINDICACIONES

1. Nalmefeno para uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol en un paciente con dependencia del alcohol, en donde dicho uso reduce el consumo de alcohol; en donde dicho paciente con dependencia del alcohol

tiene un DRL (nivel de riesgo de consumo de alcohol) que corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres;

en donde dicho paciente mantiene un DRL que corresponde a un consumo > 60 g/día de alcohol puro para los hombres y > 40 g/día para las mujeres tras un periodo de observación que sigue a la evaluación inicial;

y en donde dicho periodo de observación que sigue a la evaluación inicial es 1-2 semanas tal como aproximadamente 2 semanas.

2. Nalmefeno para uso según la reivindicación 1, en donde dicho paciente no requiere deshabituación inmediata y/o en donde dicho paciente no tiene síntomas físicos de abstinencia

3. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicho paciente es sometido a apoyo motivacional continuo.

4. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente es sometido a asistencia psicológica enfocada a mejorar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol.

5. Nalmefeno para uso según la reivindicación 4, en donde dicha asistencia psicológica se lleva a cabo según el modelo BRENDA.

6. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho paciente es un paciente para el cual la abstinencia inmediata no es un objetivo del tratamiento.

7. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho nalmefeno es para ser utilizado durante un período de tratamiento de 6-12 meses, tal como 6 meses.

8. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho paciente es un adulto o un adolescente.

9. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho nalmefeno es para usarlo según se necesite.

10. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicho paciente no cae dentro de uno o más de las siguientes categorías: pacientes que toman analgésicos opiáceos, pacientes adictos a opiáceos sin abstinencia satisfactoria, pacientes con síntomas agudos de abstinencia de opiáceos, pacientes para los que se sospecha el uso reciente de opiáceos, pacientes con deterioro hepático moderado o grave, pacientes con deterioro renal moderado o grave, pacientes con adicción a opiáceos actual o reciente, pacientes con una historia reciente de síndrome agudo de abstinencia alcohólica (incluyendo alucinaciones, convulsiones y delirium tremens)

11. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicho nalmefeno se usa en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

12. Nalmefeno para uso según la reivindicación 11, en donde dicho nalmefeno se usa en forma de sal de hidrocloruro.

13. Nalmefeno para uso según la reivindicación 12, en donde dicho nalmefeno se usa en la forma de dihidrato de hidrocloruro.

14. Nalmefeno para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde dicho nalmefeno se usa en una forma de dosificación oral tal como comprimidos o cápsulas.

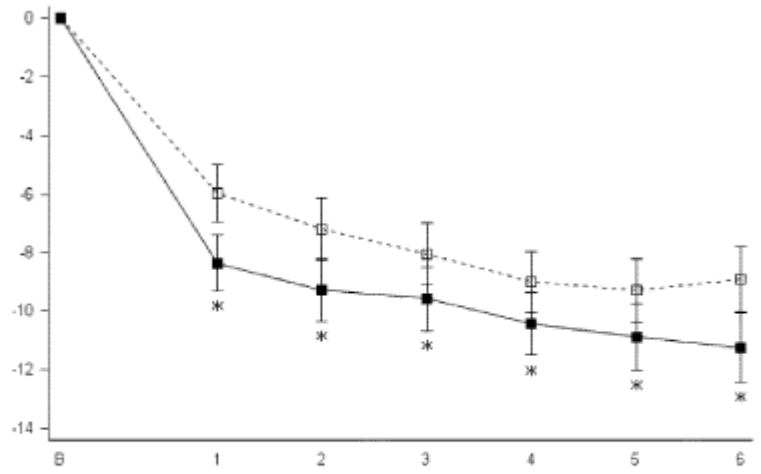


Fig. 1a

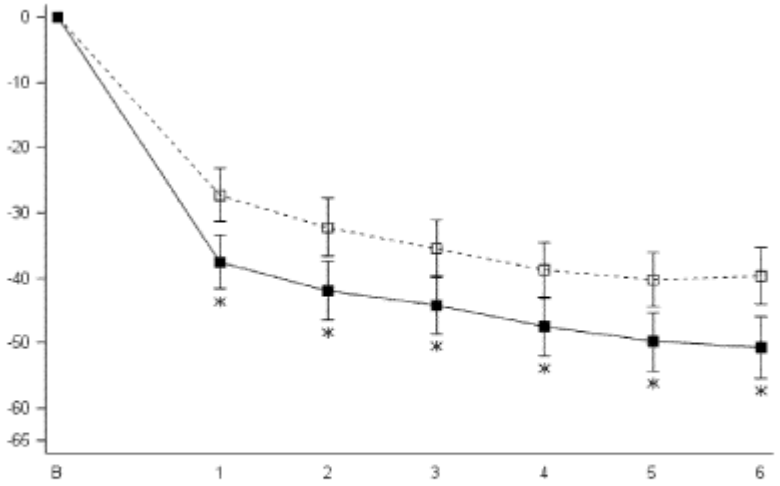


Fig. 1b

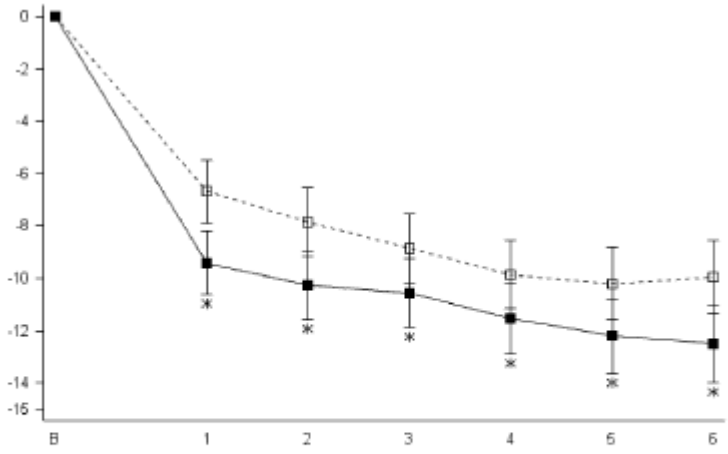


Fig. 2a

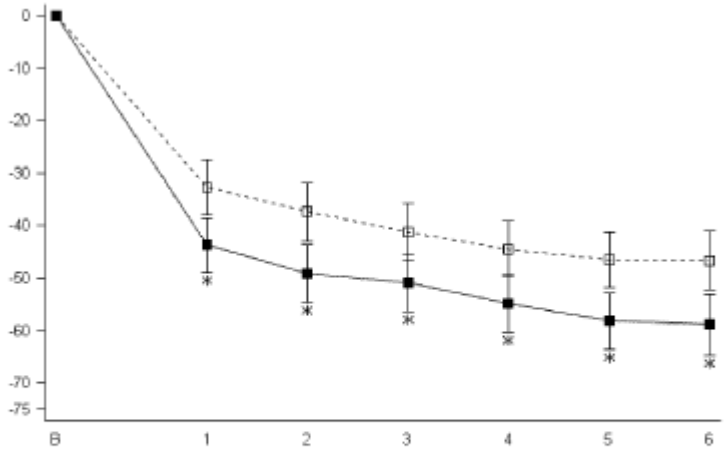


Fig. 2b

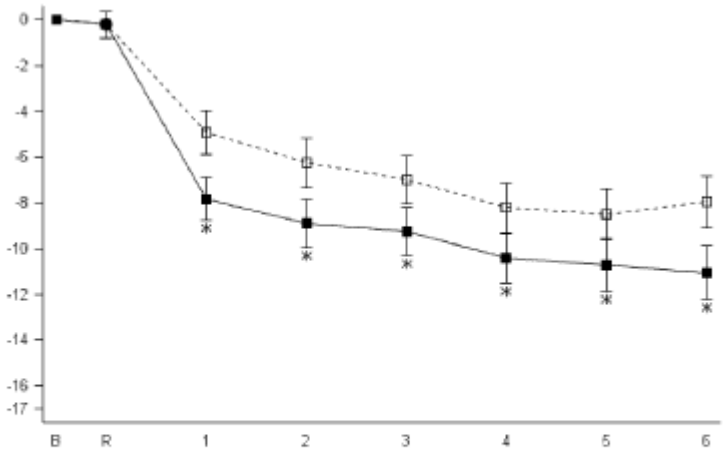


Fig. 3a

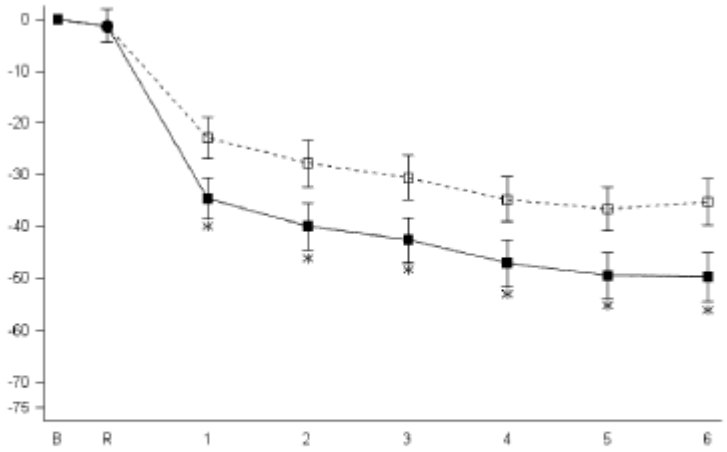


Fig. 3b

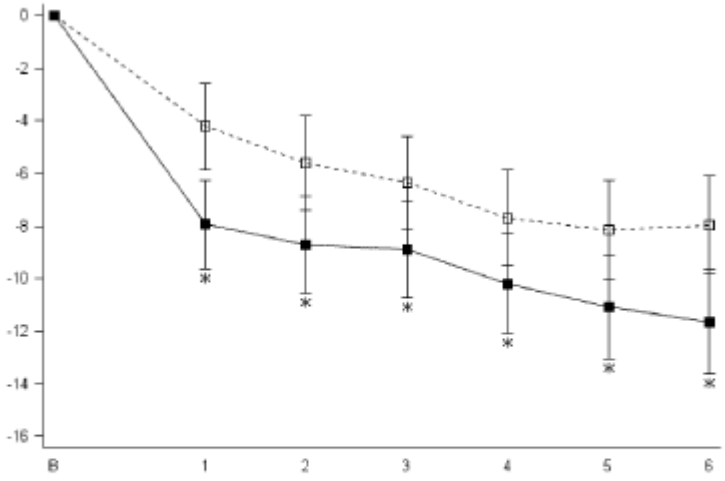


Fig. 4a

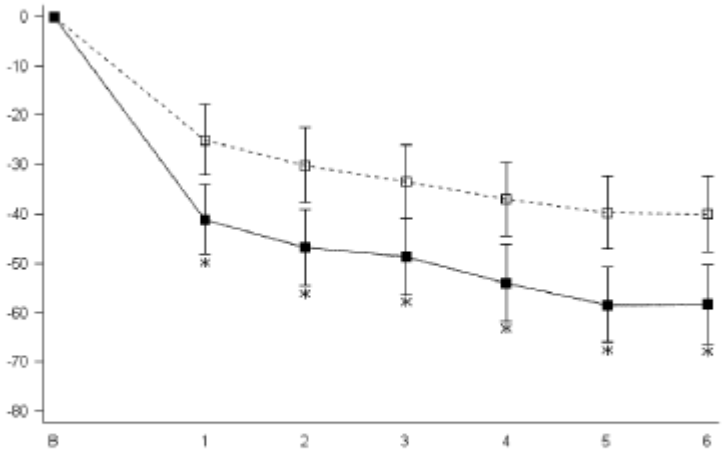


Fig. 4b

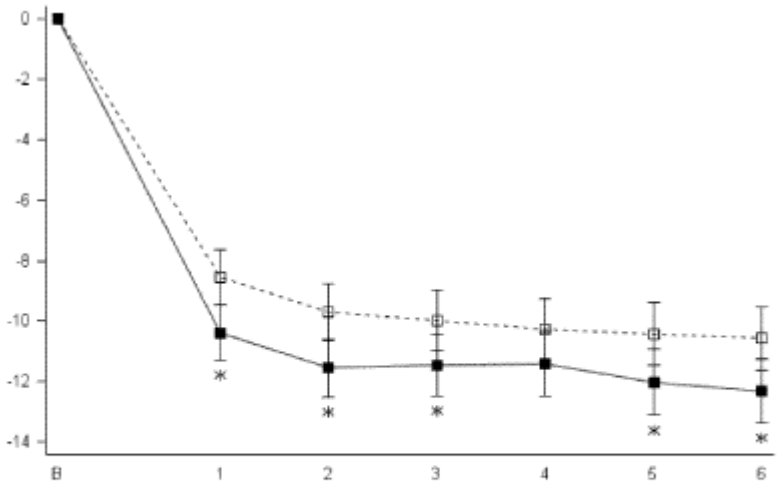


Fig. 5a

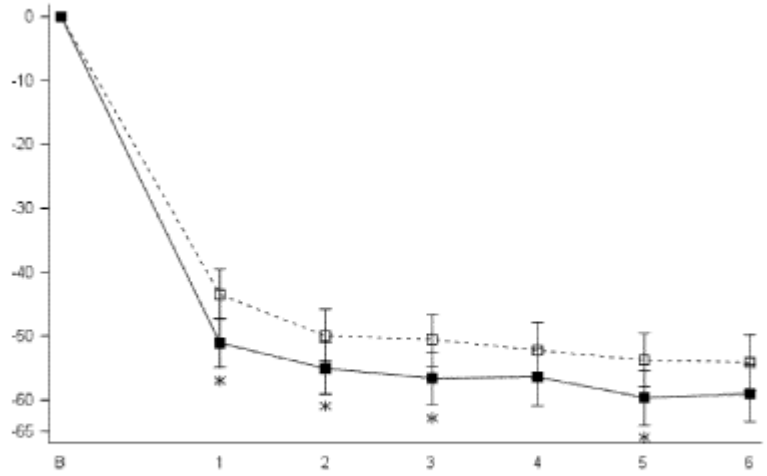


Fig. 5b

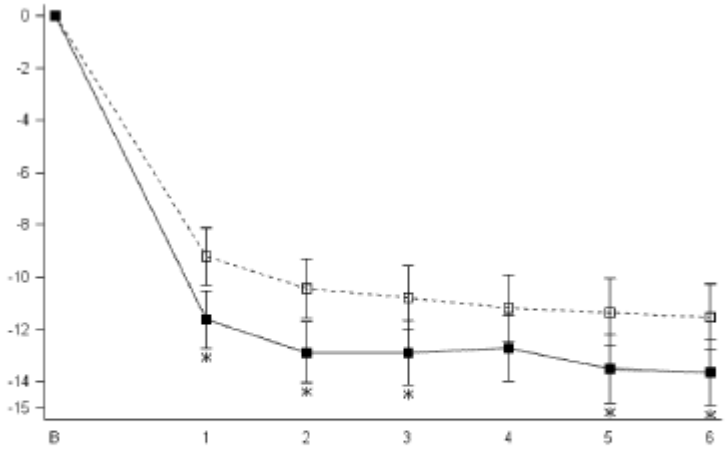


Fig. 6a

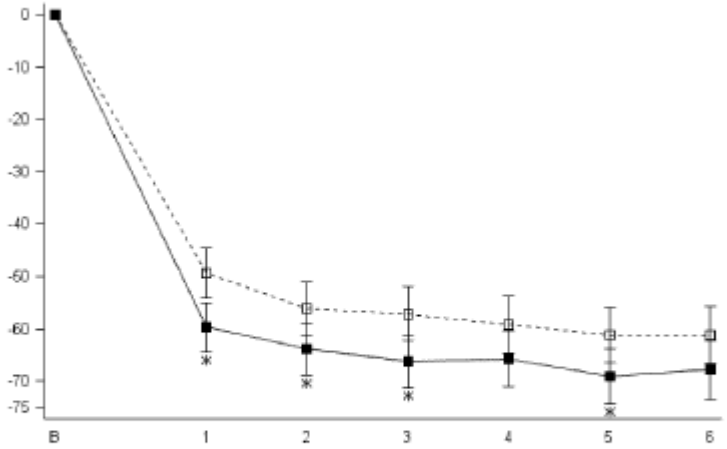


Fig. 6b

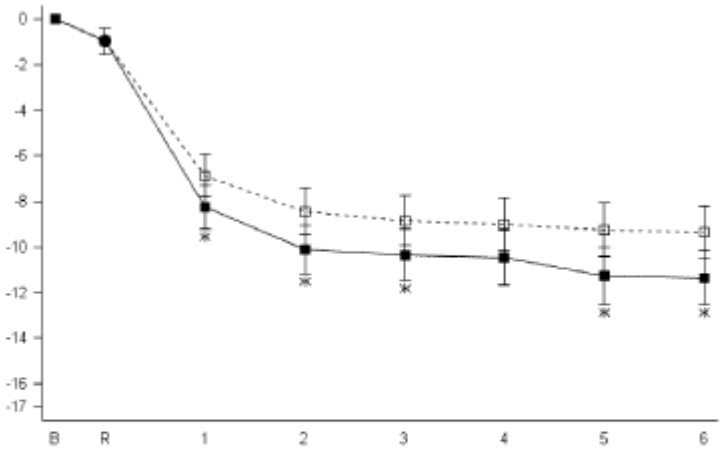


Fig. 7a

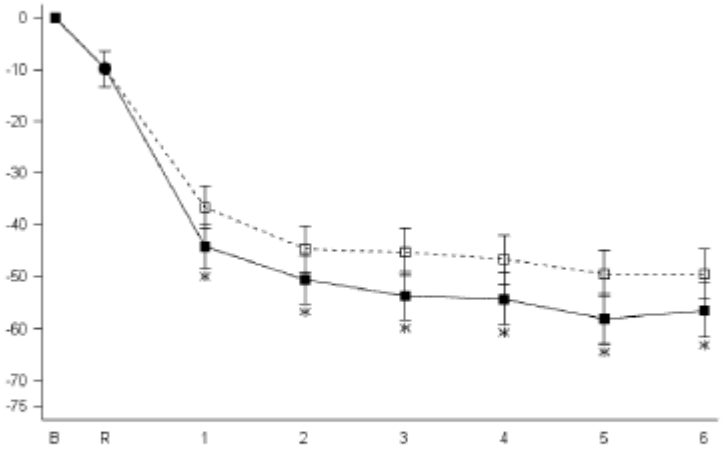


Fig. 7b

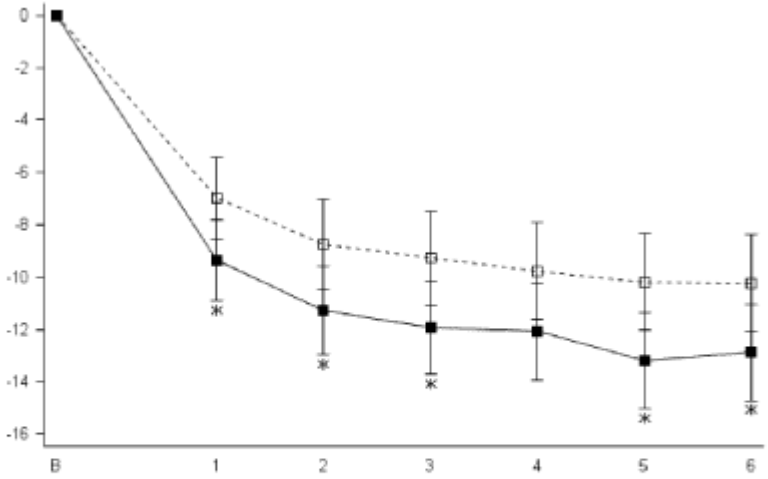


Fig. 8a

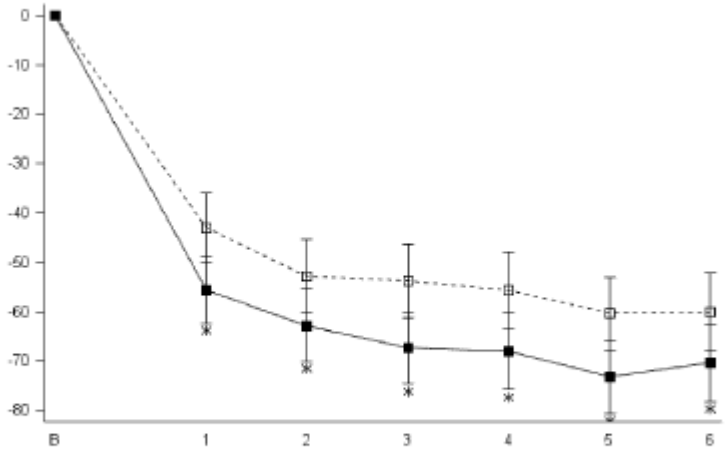


Fig. 8b

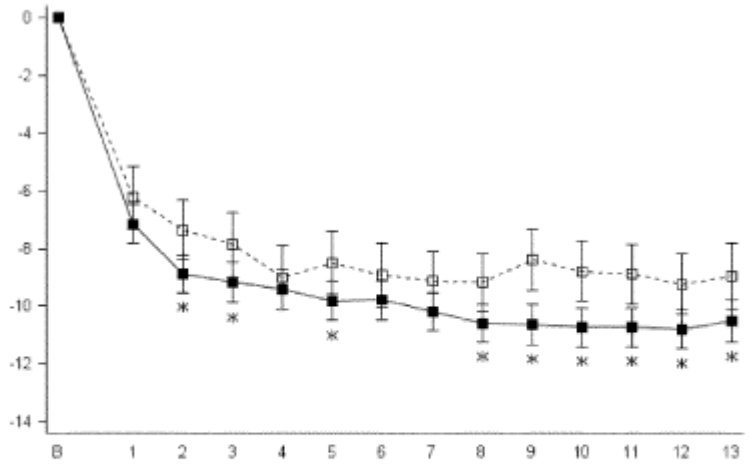

0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
B
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

Fig. 9a

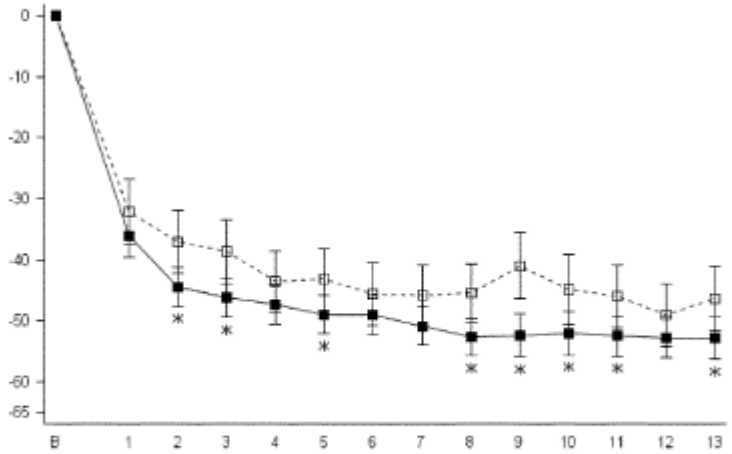

0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-65
B
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

Fig. 9b

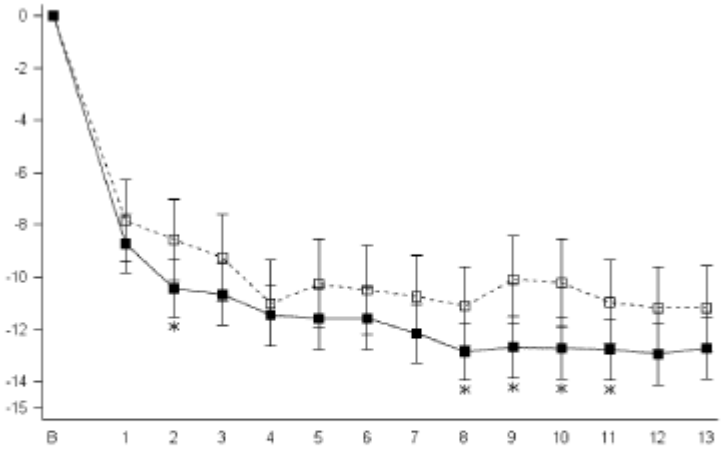


Fig. 10a

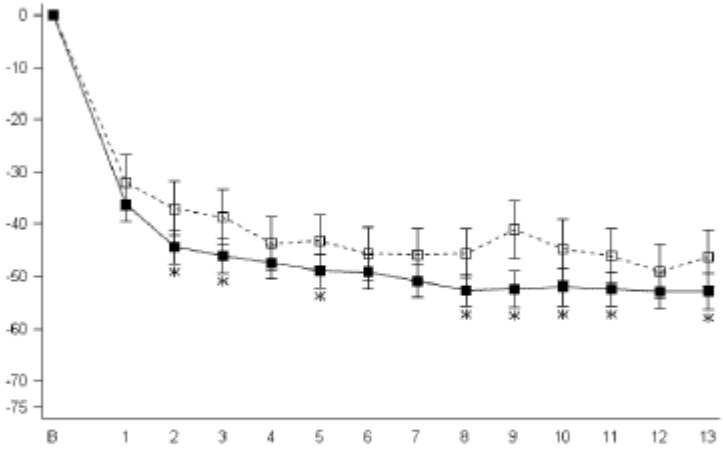


Fig. 10b

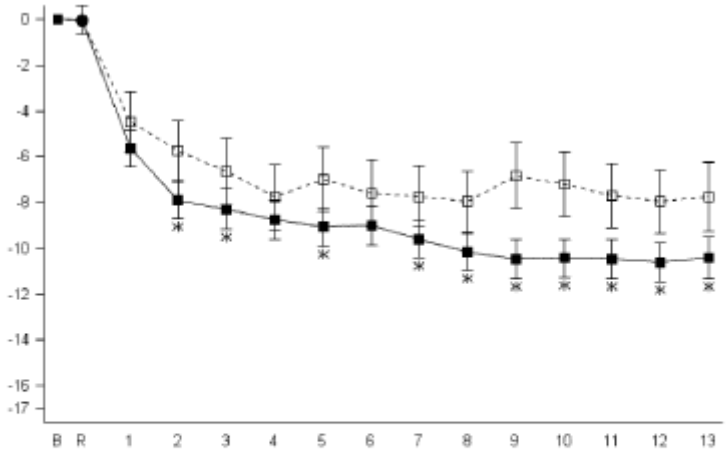


Fig. 11a

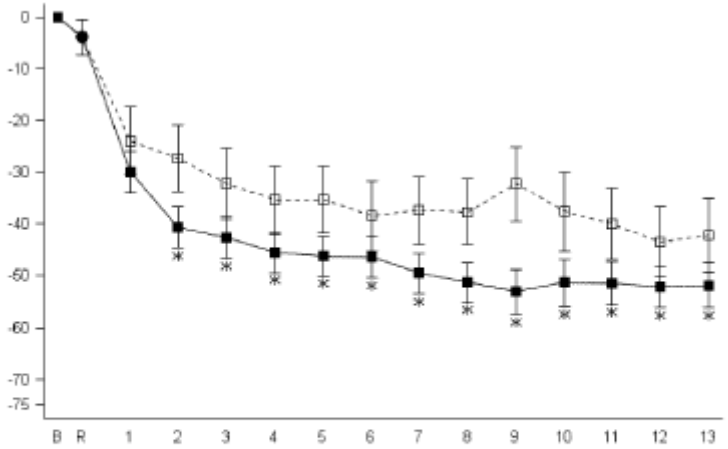


Fig. 11b

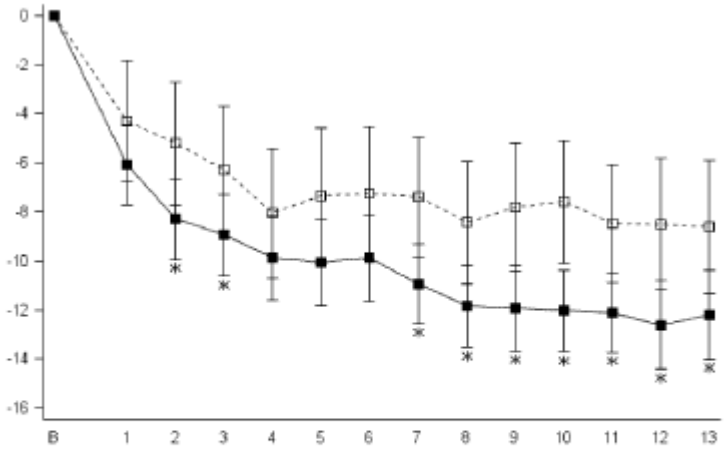


Fig. 12a

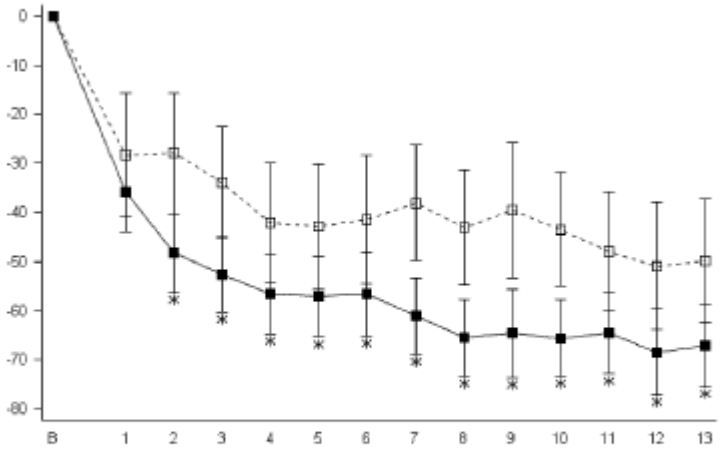


Fig. 12b