



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 255**

51 Int. Cl.:
A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02711879 .3**
86 Fecha de presentación : **08.02.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1378267**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

54 Título: **Uso de flumazenil para producir un medicamento para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.**

30 Prioridad: **15.02.2001 ES 200100342**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **Hythiam, Inc.**
11150 Santa Monica Boulevard, Suite 1500
Los Angeles, California 90025, US

72 Inventor/es: **Legarda Ibáñez, Juan José**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 287 255 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

Uso de flumazenil para producir un medicamento para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al uso de flumazenil en la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

10 **Antecedentes de la invención**

La cocaína es una droga con un potente efecto estimulante que aumenta el estado de vigilancia (reduce la fatiga), aumenta la concentración, reduce el apetito, aumenta la resistencia física, y puede inducir un estado de bienestar o euforia.

15 La cocaína puede tomarse por vía oral, inhalarse por vía nasal en forma de polvo, o inyectarse, de forma habitual, directamente en una vena. Cuando se calienta con bicarbonato de sodio, se convierte en una base denominada crack, que puede fumarse.

20 La cocaína aumenta la tensión arterial y la frecuencia cardiaca y puede provocar un ataque cardiaco mortal. Otros efectos incluyen trastornos gastrointestinales, daño intestinal, nerviosismo intenso, una sensación de que algo se mueve bajo la piel, ataques epilépticos, alucinaciones, trastornos del sueño, delirio paranoide y comportamiento violento.

25 Debido al hecho de que los efectos de la cocaína son de corta duración, cerca de 30 minutos, los consumidores de cocaína toman normalmente dosis repetidas de la droga. Para reducir algo del nerviosismo extremo provocado por la cocaína, muchos adictos consumen heroína o depresores del sistema nervioso, por ejemplo, alcohol.

30 El síndrome de abstinencia de la cocaína es un síndrome que se desarrolla en adictos a la cocaína que dejan de consumir cocaína. Las reacciones típicas de este síndrome incluyen fatiga extrema y depresión, es decir, reacciones opuestas a los efectos de la droga, y, con frecuencia, aparecen tendencias suicidas al interrumpir el consumo de la droga.

35 Normalmente la dependencia a la cocaína se trata, inicialmente, mediante un tratamiento psicosocial. Sin embargo, los pacientes o individuos con formas graves de dependencia a la cocaína que no responden a dicho tratamiento psicosocial pueden someterse a un tratamiento farmacológico. Actualmente, no hay ningún tratamiento realmente eficaz para reducir los síntomas del síndrome de abstinencia de la cocaína.

40 Puede encontrarse una revisión de los diversos tratamientos farmacológicos para reducir los síntomas de la dependencia a la cocaína y combatir el síndrome de abstinencia de la cocaína en "Practice Guideline for the treatment of Patients With Substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine and Opioids", producido por el Work Group On Substance Use Disorders of the American Psychiatric Association y publicado en Am. J. Psychiatry 152: 11, Nov. 1995 Suplemento, págs. 36-39.

45 Esta publicación menciona que se han estudiado aproximadamente 20 productos farmacéuticos diferentes con el fin de hallar un tratamiento farmacológico eficaz para la dependencia a la cocaína, aunque todavía no hay disponible ningún tratamiento realmente eficaz. Los resultados más prometedores parecen haberse obtenido con desipramina y amantadina aunque hay estudios que no pudieron confirmar las expectativas positivas creadas, posiblemente debido a diferencias en la población de adictos a la cocaína y la vía de administración del fármaco. Otros productos farmacéuticos sometidos a prueba han sido carbamazepina, pergolida, carbidopa/L-dopa, fluoxetina, flupentixol, bupropion, maprotilina, fenzelina, buprenorfina, y metadona.

50 Igualmente, la publicación a la que se hizo referencia anteriormente menciona que el tratamiento con agonistas de dopamina, por ejemplo, amantadina, reduce los síntomas del síndrome de abstinencia de la cocaína, aunque dos estudios posteriores no pudieron confirmar estos resultados. Estudios iniciales con bromocriptina dieron algunos resultados en el tratamiento del síndrome de abstinencia de la cocaína que tampoco se confirmaron posteriormente. De hecho, Moscoviz *et al.*, Gen. Intern. Med. 1993. 8:1-4, no hallaron una reducción significativa entre bromocriptina y placebo en pacientes de ambulatorio.

60 En ninguna de las revisiones mencionadas se considera el uso de flumazenil en el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

65 El flumazenil [8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato de etilo] es un antagonista de benzodiazepina que bloquea selectivamente los efectos ejercidos sobre el sistema nervioso central mediante los receptores de benzodiazepina. Este principio activo está indicado para neutralizar el efecto sedante central de las benzodiazepinas; en consecuencia, se usa regularmente en la anestesia para finalizar la anestesia general inducida y mantenida con benzodiazepinas en pacientes hospitalizados, o para detener la sedación producida con benzodiazepinas en pacientes que se someten a breves procedimientos de diagnóstico o terapéuticos como pacientes hospitalizados o de ambulatorio.

Breve descripción de la invención

La invención trata con el problema de desarrollar un método para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

5 La solución proporcionada por esta invención se basa en el uso de flumazenil en la producción de un medicamento para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

Por tanto, un objeto de esta invención consiste en el uso de flumazenil para la producción de un medicamento para reducir o erradicar los síntomas de la dependencia a la cocaína.

10

Un objeto adicional de esta invención consiste en el uso de flumazenil para producir un medicamento para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

15 Otro objeto adicional de esta invención consiste en el uso de flumazenil para producir un medicamento para su uso en un método para el tratamiento de la dependencia a la cocaína que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenil a un paciente que necesita dicho tratamiento.

Descripción detallada de la invención

20 La invención se refiere al uso de flumazenil en la producción de un medicamento para el tratamiento de la dependencia a la cocaína. En el sentido usado en esta descripción, el término “dependencia a la cocaína” incluye adicción a la cocaína, síndrome de abstinencia de la cocaína y recaída.

25 En una realización, se administra flumazenil secuencialmente, a cortos intervalos de tiempo, en pequeñas cantidades, hasta que se ha administrado una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

30 Más específicamente, la invención se refiere al uso de flumazenil para producir un medicamento para la administración secuencial, a intervalos de tiempo de entre 1 y 15 minutos, de cantidades de flumazenil entre 0,1 y 0,3 mg, hasta que se ha administrado una cantidad terapéuticamente eficaz, normalmente de entre 1,5 y 2,5 mg/día, de flumazenil para tratar la dependencia a la cocaína.

35 Aunque la dosis diaria terapéuticamente eficaz de flumazenil puede administrarse como una única administración, se descubrió, sorprendentemente, que puede administrarse de manera segura flumazenil a pacientes con dependencia a la cocaína en cantidades pequeñas, aplicadas secuencialmente y separadas por un intervalo de tiempo relativamente corto, hasta que se alcanza una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenil para tratar la dependencia a la cocaína. Este descubrimiento sorprendente significa que puede administrarse flumazenil en dosis sucesivas pequeñas para tratar la dependencia a la cocaína en un periodo de tiempo muy corto, lo que reduce el riesgo de efectos secundarios en el paciente y proporciona un mejor uso de flumazenil para tratar los síntomas de dependencia a la cocaína.

40

El ejemplo 1 demuestra que la administración a pacientes de 2 mg/día de flumazenil dividido en dosis de 0,2 mg cada 3 minutos erradica los síntomas de la dependencia a la cocaína en un alto porcentaje de los pacientes tratados.

45 En consecuencia, en una realización específica, la invención se refiere al uso de flumazenil para producir un medicamento para la administración secuencial, a intervalos de 3 minutos, de 0,2 mg de flumazenil, hasta que se ha administrado una cantidad terapéuticamente eficaz de 2 mg/día de flumazenil, para tratar la dependencia a la cocaína.

50 Puede administrarse flumazenil por cualquier vía de administración apropiada, por ejemplo, por vía oral o parenteral, para la que se formulará con los excipientes apropiados para la forma de administración que va a usarse. En una realización, se administra flumazenil por i.v.

55 La invención también se refiere al uso de flumazenil en la producción de un medicamento para su uso en un método para el tratamiento de la dependencia a la cocaína que incluye la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenil, normalmente de entre 1,5 y 2,5 mg/día de flumazenil.

60 En una realización, el método para el tratamiento de la dependencia a la cocaína proporcionado por esta invención incluye la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenil, normalmente de entre 1,5 y 2,5 mg/día de flumazenil, dividido en cantidades de flumazenil de entre 0,1 y 0,3 mg y previsto para la administración secuencial, a intervalos de tiempo de entre 1 y 15 minutos, hasta que se alcanza dicha cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenil para tratar la dependencia a la cocaína.

65 En una realización específica, la invención proporciona el uso de flumazenil en la producción de un medicamento para su uso en un método para el tratamiento de la dependencia a la cocaína que incluye la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de 2 mg/día de flumazenil, dividido en cantidades de flumazenil de 0,2 mg y previsto para la administración secuencial cada 3 minutos, hasta que se alcanza dicha cantidad de 2 mg/día de flumazenil.

El método para el tratamiento de la dependencia a la cocaína según esta invención puede aplicarse a cualquier paciente que, cuando va a empezar el tratamiento, no tiene ninguna enfermedad aguda o no compensada, o no está tomando medicación contraindicada con flumazenil. En general, el método de tratamiento de la dependencia a la cocaína proporcionado por esta invención comienza con una exploración psicológica y médica completa. Normalmente, antes y después de la administración de flumazenil, se evalúan los síntomas de abstinencia de la cocaína, frecuencia cardíaca y tensión arterial. Si el paciente presenta una crisis de ansiedad, es posible administrar un agente terapéutico apropiado, por ejemplo, clometiazol, antes de la administración de flumazenil. Igualmente, si el paciente presenta una reacción disfórica significativa, la primera administración de flumazenil se lleva a cabo bajo sedación, por ejemplo, con propofol, en condiciones de cuidados intensivos. La administración de flumazenil puede llevarse a cabo por vía oral o intravenosa, por ejemplo, mediante bolos que contienen la cantidad apropiada y bajo observación de la reacción del paciente. Una vez concluido el tratamiento del paciente de ambulatorio, como parte del programa terapéutico, el paciente debe continuar con tratamiento farmacológico y, opcionalmente, continuar sesiones con su terapeuta para evaluar su progreso.

El siguiente ejemplo demuestra la invención y no debe considerarse que limita el alcance de la misma.

Ejemplo 1

Tratamiento de pacientes con flumazenil secuencialmente y a dosis baja

1.1 Protocolo experimental

3 cocainómanos (2 hombres y 1 mujer) entraron voluntariamente en un programa de tratamiento para interrumpir el consumo de cocaína. Se proporcionó a dichos pacientes la información apropiada y se obtuvo de ellos el correspondiente formulario de consentimiento informado. Se advirtió a los pacientes de que no consumiesen cocaína la mañana en la que debía llevarse a cabo el tratamiento para permitir una mejor evaluación de los síntomas de abstinencia.

La tabla 1 resume las características de los pacientes tratados asociadas con el consumo de cocaína.

TABLA 1

Características de los pacientes asociadas con el consumo de cocaína

	Código de paciente	
Edad (años)	P01	27
	P02	31
	P03	35
Edad al comienzo del consumo diario de cocaína (años)	P01	25
	P02	30
	P03	33
Cantidad consumida en mg durante los últimos 30 días antes del tratamiento	P01	6.000
	P02	5.000
	P03	500
Número de desintoxicaciones anteriores	P01	0
	P02	0
	P03	0

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes se sometieron a una exploración psicológica y médica completa. La monitorización de los pacientes a lo largo de la mañana incluyó análisis de sangre exhaustivos con un recuento completo de todas las series (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), un perfil bioquímico (creatinina, glucosa, urea, colesterol (HDL y LDL), triglicéridos, fosfatasa alcalina, LDH (lactato deshidrogenasa) y proteínas totales), pruebas de la función hepática (GTO, GPT, GGT, bilirrubina), electrocardiograma y, si es necesario, prueba del embarazo y exploración con rayos X. Los criterios de exclusión incluyeron enfermedad aguda o no compensada. No se incluyó ningún paciente tras la entrevista previa a la admisión y la realización de las pruebas.

Antes y después de la administración de flumazenil se evaluaron los síntomas de abstinencia usando criterios clínicos así como frecuencia cardíaca y tensión arterial.

ES 2 287 255 T3

La tabla presenta el protocolo de tratamiento seguido durante la hospitalización.

TABLA 2

Protocolo seguido durante la hospitalización

Hora	Día de admisión	Día 2	Día del alta
9:00 AM		Clometiazol 192 mg, vitamina B complex-piracetam 3 g (oral), bebida con vitaminas, minerales, proteínas y aminoácidos	Clometiazol 192 mg, vitamina B complex-piracetam 3 g (oral), bebida con vitaminas, minerales, proteínas y aminoácidos
11:00 AM		Flumazenil 2 mg	
1:00 PM	Clometiazol 192 mg, vitamina B complex-piracetam 3 g (oral)		
4:30 PM	Flumazenil 2 mg		
7:30 PM	Vitamina B Complex	Vitamina B complex-disulfiram 250 mg	
9:30 PM	Clometiazol 384 mg	Clometiazol 384 mg	

Se administró flumazenil a una dosis de 0,2 mg cada 3 minutos (hasta un total de 2 mg/día), debido al hecho de que los efectos de flumazenil pueden detectarse tras 1,2 minutos tras su administración. Se estableció esta cantidad por dosis para minimizar los efectos secundarios adversos asociados con la abstinencia o interacciones con otros productos farmacéuticos o psicopatologías. Mediante la administración de 2 mg de flumazenil en un periodo de tiempo inferior a 1 hora, estaban ocupados más del 55% de los receptores GABA B.

A los pacientes que presentaron ansiedad marcada se les administró una dosis adicional de 192 mg de clometiazol 30 minutos tras la administración de flumazenil. Tras el comienzo de la administración inicial de flumazenil, se realizó una prueba que consistía en la administración de un bolo de 0,1 mg de flumazenil para evaluar la reacción del sujeto. En aquellos pacientes que tuvieron una reacción disfórica significativa, la administración inicial de flumazenil se realizó bajo sedación con propofol en condiciones de cuidados intensivos.

Antes de dar el alta del hospital, se recetaron las siguientes medicaciones:

vitamina B complex: 1 mes 1-1-0 (desayuno-comida-cena);

piracetam 3 g: 1 semana 1-0-0, piracetam 800 mg: 1 mes 1-1-0;

fluoxetina 20 mg: 2 meses 1-0-0; y

clometiazol 192 mg: 1 semana 1-0-1, y reducción hasta 0-0-0 durante la segunda semana.

1.2 Resultados

De los 3 pacientes tratados, en 2 casos la prueba inicial fue positiva y la primera administración de flumazenil se llevó a cabo bajo sedación con propofol en la unidad de cuidados intensivos.

Resultados tras la primera administración de flumazenil

Los síntomas de abstinencia de los pacientes revelaron que no era posible hallar un único síntoma físico o psicológico en ninguno de los 3 pacientes.

Los valores de frecuencia cardiaca de los pacientes, normales al comienzo (67 +/- 5 latidos por minuto (l.p.m.)), permanecieron estables durante toda la administración de flumazenil, a excepción de un aumento de 15 +/- 5 l.p.m. tras la administración del primer y segundo bolo de flumazenil en los 2 pacientes que requirieron el uso de sedación.

Los valores de tensión arterial sistólica de los pacientes tampoco experimentaron cambios significativos que reflejasen sufrimiento por parte del paciente. Con un valor inicial de 110 +/- 10 mm Hg, a lo largo de la administración de flumazenil, hubo una reducción de 10 +/- 5 mm Hg en estos valores en los 3 casos.

ES 2 287 255 T3

Los valores de tensión arterial diastólica de los pacientes, 75 +/- 5 mm Hg al comienzo, se desarrollaron al igual que los valores anteriores, con una reducción ligeramente más pronunciada (15 +/- 5 mm Hg).

Resultados tras la segunda administración de flumazenil

5

Los síntomas de abstinencia de los pacientes revelaron, al igual que con la primera administración, que no era posible encontrar un único síntoma físico en ninguno de los pacientes, mencionando los 3 que las "ideas" y "recuerdos" asociados con la droga tenían una intensidad marcadamente inferior.

10

Los valores de frecuencia cardíaca de los pacientes (65 +/- 5 l.p.m.) permanecieron estables durante toda la administración de flumazenil, sin picos elevados en ningún momento.

15

Los valores de tensión sistólica de los pacientes tampoco experimentaron cambios significativos, con valores virtualmente idénticos a los de la primera administración: con un valor inicial de 115 +/- 5 mm Hg, a lo largo de la administración de flumazenil, hubo en los 3 casos una reducción de 10 +/- 5 mm Hg en estos valores.

20

Los valores de tensión arterial diastólica de los pacientes, 75 +/- 5 mm Hg al comienzo, se desarrollaron al igual que los valores anteriores, de nuevo con una reducción ligeramente más pronunciada (15 +/- 5 mm Hg).

Las funciones psicofisiológicas tales como apetito y sueño volvieron muy rápidamente durante la hospitalización, progresivamente desde la primera noche y fueron virtualmente normales en el momento del alta.

25

El segundo día de hospitalización se permitió a los pacientes pasar algunas horas fuera de la clínica durante la tarde.

Probablemente, los resultados más sorprendentes son el informe espontáneo de la mayoría de los pacientes referente a la ausencia de ansiedad y del deseo de consumir cocaína.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de flumazenil para producir un medicamento para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

5

2. Uso según la reivindicación 1, para producir un medicamento para la administración secuencial, a intervalos de tiempo de entre 1 y 15 minutos, de cantidades de flumazenil de entre 0,1 y 0,3 mg, hasta que se ha administrado una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenil para tratar la dependencia a la cocaína.

10

3. Uso según la reivindicación 2, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenil para el tratamiento de la dependencia a la cocaína es de entre 1,5 y 2,5 mg/día de flumazenil.

4. Uso según la reivindicación 2, en el que dicho medicamento contiene 0,2 mg de flumazenil.

15

5. Uso según la reivindicación 2, en el que la administración secuencial de dicho medicamento se lleva a cabo a intervalos de 3 minutos.

6. Uso según la reivindicación 2, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenil para tratar la dependencia a la cocaína es de 2 mg/día.

20

7. Uso según la reivindicación 2, en el que dicho medicamento basado en flumazenil se administra por vía oral o por vía parenteral.

25

8. Uso según la reivindicación 7, en el que dicha administración de medicamento basado en flumazenil se lleva a cabo por vía intravenosa.

9. Uso de flumazenil para producir un medicamento para la administración, secuencialmente, de 0,2 mg de flumazenil a intervalos de tiempo de 3 minutos, hasta una cantidad de 2 mg/día, para tratar la dependencia a la cocaína.

30

35

40

45

50

55

60

65