

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 425 114**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2001 E 01920418 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1274444**

(54) Título: **CDP-colina y uridina para el tratamiento del abuso del alcohol**

(30) Prioridad:

**16.03.2000 US 189727 P
16.03.2000 US 189811 P
16.03.2000 US 189728 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2013

(73) Titular/es:

**THE MCLEAN HOSPITAL CORPORATION
(100.0%)
115 MILL STREET
BELMONT, MA 02478, US**

(72) Inventor/es:

RENSHAW, PERRY F.

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 425 114 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

CDP-colina y uridina para el tratamiento del abuso del alcohol

Declaración sobre la Investigación Patrocinada Federalmente

5 Esta invención fue financiada, en parte, con subvenciones DA09448 y DA11321, del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas, y MH-48343 y MH-53636 del Instituto Nacional de Salud Mental. El gobierno puede tener ciertos derechos en la invención.

Antecedentes de la Invención

Esta invención se refiere a los métodos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos o por abuso de sustancias.

10 Los trastornos psiquiátricos y por abuso de sustancias presentan complicaciones únicas para pacientes, médicos, y cuidadores. Estos trastornos son difíciles de diagnosticar absolutamente y el miedo a la condena social, así como la falta de terapias simples y efectivas, a menudo da lugar a pacientes que están renuentes a revelar sus síntomas a profesionales de la salud, lo que conduce a consecuencias sociales y de la salud adversas.

15 Los trastornos psiquiátricos y por abuso de sustancias incluyen abuso o dependencia a los opiáceos y al alcohol, depresión, distimia, y trastorno de déficit de la atención con hiperactividad, entre otros, y ocurre en personas de todas las edades y antecedentes.

20 El uso de sustancias, tales como el alcohol y los opiáceos a menudo conduce a la adicción y a la dependencia de estas sustancias, causando una variedad de consecuencias negativas, que incluyen toxicidad clínica, daño de los tejidos, dependencia física y síntomas de abstinencia, y una capacidad deteriorada para mantener las relaciones sociales y profesionales. La etiología de dependencia o abuso de sustancias se desconoce, aunque se han postulado por ser determinantes los factores tales como las características físicas del usuario (por ejemplo, predisposición genética, edad, peso), la personalidad, o la clase socioeconómica.

25 La depresión y la distimia son trastornos frecuentes que a menudo son crónicos y asociados con recaídas frecuentes y larga duración de los episodios. Estos trastornos incluyen deterioro físico y psicosocial y una alto índice de suicidios entre los afectados. Se ha informado ampliamente una prevalencia de vida de aproximadamente 17%, y la probabilidad de recurrencia es más del 50% (Angst, J. Clin. Psychiatry 60 Suppl. 6:5-9, 1999). Los mecanismos neurológicos subyacentes a la depresión y distimia son poco conocidos, con una falta concomitante en las terapias farmacológicas adecuadas para el tratamiento de estos trastornos. Las terapias actuales a menudo tienen muchos efectos adversos y no son apropiadas para la administración a ciertas cohortes. Por ejemplo, la depresión en las personas mayores, particularmente en aquellos en instalaciones de atención a largo plazo, es común y a menudo es más reacia al tratamiento que la depresión en jóvenes o adultos de mediana edad; sin embargo, las personas mayores son particularmente sensibles a los efectos adversos comunes de muchos fármacos antidepresivos, en especial los efectos secundarios anticolinérgicos. Del mismo modo, las terapias que son apropiadas para la administración a adultos pueden no ser apropiadas para los niños.

30 35 40 45 Se calcula que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) es un trastorno neuropsiquiátrico frecuente y altamente heredable, que afecta al 6% de los niños en edad escolar en los Estados Unidos. ADHD normalmente se produce en la primera infancia y persiste hasta la edad adulta, pero a menudo no se diagnostica hasta o después de la adolescencia. Las características clínicas del ADHD son la falta de atención, la hiperactividad, y la impulsividad, que a menudo responden al tratamiento con estimulantes (por ejemplo, metilfenidato, dextroanfetamina, o pemolina magnesio), aunque también se utilizan los fármacos no-estimulantes tales como betabloqueadores (por ejemplo, propranolol o nadolol), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina), y antihipertensivos (por ejemplo, clonidina). El tratamiento con estos fármacos, sin embargo, se implica por efectos adversos, incluyendo la posibilidad de abuso de la medicación, retraso del crecimiento, alteraciones del ritmo cardíaco, presión arterial elevada, somnolencia, depresión, trastornos del sueño, dolor de cabeza, dolor de estómago, supresión del apetito, reacciones de rebote, y por los efectos a largo plazo de administración de fármacos nada claros en la función del cerebro.

Hasta la fecha, los tratamientos farmacológicos efectivos y simples para estos trastornos se han mostrado escasos. Sería beneficioso proporcionar farmacoterapias apropiadas para la administración a toda la población, incluyendo las personas mayores y los niños, para el tratamiento de abuso de sustancias y trastornos psiquiátricos.

Resumen de la Invención

En general, la invención se refiere al tratamiento de la dependencia al alcohol mediante la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de unos compuestos que contienen citidina y los compuestos que contienen uridina a un mamífero. Cualquiera de los compuestos que contienen citidina, que contienen uridina de la invención se puede administrar por separado.

5 El compuesto que contiene citidina es la CDP-colina. El mamífero puede ser un niño, adolescente, adulto, o adulto mayor. En otras modalidades preferidas, la CDP-colina se puede administrar por vía oral y la administración es crónica.

10 En otras modalidades preferidas, un fosfolípido cerebral (por ejemplo, lecitina) o un precursor de fosfolípido cerebral (por ejemplo, un ácido graso o un lípido), también se administra al mamífero. En otras modalidades preferidas, también se administra al mamífero un antidepresivo.

En otras modalidades preferidas, el mamífero tiene una enfermedad neurológica co-mórbida, por ejemplo, depresión post-accidente cerebrovascular.

Como se utiliza en este documento, por "alcohol" se entiende una sustancia que contiene alcohol etílico.

15 Por "opiáceo" se entiende cualquier preparación o derivado del opio, que es una sustancia de origen natural extraída de la vaina de la semilla de una planta de amapola (por ejemplo, Papaver somniferum) y que contiene al menos uno de un número de alcaloides incluyendo morfina, noscapina, codeína, papaverina, o tebaína. La heroína, una droga ilegal, altamente adictiva se procesa de la morfina. Para los propósitos de esta invención, el término opiáceo incluye opioides.

Por "opioide" se entiende un narcótico sintético que se parece a un opiáceo en acción, pero no se deriva del opio.

20 Por "abuso" se entiende el uso excesivo de una sustancia, particularmente una que puede modificar las funciones del cuerpo, tal como el alcohol.

25 Por "dependencia" se entiende cualquier forma de comportamiento que indica una habilidad alterada o reducida para tomar decisiones que resultan, al menos en parte, por el uso del alcohol. Las formas representativas de la conducta de dependencia pueden tener la forma de comportamiento antisocial, inapropiado, o ilegal e incluyen los comportamientos dirigidos al deseo, planeación, adquisición, y uso del alcohol. Este término también incluye el ansia psíquica por el alcohol o un opiáceo que puede o no estar acompañada por una dependencia fisiológica, así como un estado en el cual existe una compulsión para tomar alcohol o un opiáceo, ya sea de forma continua o periódicamente, con el fin de experimentar sus efectos psíquicos o para evitar el malestar producido por la privación. Formas de "dependencia" incluyen habituación, es decir, una dependencia emocional o psicológica al alcohol o a un opiáceo para obtener alivio a la tensión y el malestar emocional; la tolerancia, es decir, la necesidad progresiva de aumentar la dosis para conseguir y sostener un efecto deseado; la adicción, es decir, dependencia fisiológica o física que está más allá del control voluntario; y uso de alcohol o un opiáceo para prevenir los síntomas de abstinencia. La dependencia se puede influenciar por un número de factores, incluyendo características físicas del usuario (por ejemplo, predisposición genética, edad, género, o peso), personalidad, o clase socioeconómica.

35 Por "distimia" o "trastorno distímico" se entiende un estado de ánimo con depresión crónica que se produce durante la mayor parte del día, por al menos dos años, siendo menos los días que no se produce. En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable en lugar de deprimido, y la duración mínima requerida es de un año. Durante el periodo de dos años (un año para los niños o adolescentes), cualquier intervalo libre de síntoma perdura no más de 2 meses. Durante los periodos de estado de ánimo deprimido, al menos dos de los siguientes síntomas adicionales están presentes: falta de apetito o comer en exceso, insomnio o hipersomnia, falta de energía o fatiga, baja autoestima, poca concentración o dificultad para tomar decisiones, y sentimientos de desesperanza. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, ocupacional (o académico), u otras áreas importantes de la actividad. El diagnóstico de distimia no se hace si: la persona ha tenido alguna vez un episodio maníaco, un episodio mixto, un episodio de hipomanía; siempre ha cumplido el criterio de un trastorno ciclotímico; los síntomas depresivos suceden exclusivamente durante el curso de un trastorno psicótico crónico (por ejemplo, esquizofrenia); o si la alteración se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una condición médica general. Después de los dos años iniciales de trastorno distímico, se pueden superponer episodios depresivos mayores en el trastorno distímico ("depresión doble"). (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV), American Psychiatric Press, 4th Edition, 1994).

50 Por "depresión unipolar" o "trastorno depresivo mayor" se entiende un curso clínico que se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores en un individuo sin una historia de episodios maníacos, o hipomaníacos. El diagnóstico de depresión unipolar no se hace si: episodios maníacos, o hipomaníacos se desarrollan durante el curso de la depresión; si la depresión se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia; si la depresión se debe a los efectos fisiológicos directos de una condición médica general; si la depresión se debe a una pérdida de

5 un pariente u otra pérdida significante ("depresión reactiva"); o si los episodios se explican mejor por un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a un trastorno de esquizofrenia, esquizofreniforme, trastorno delirante, o trastorno psicótico. Si se desarrollan episodios maniacos, o hipomaniacos, entonces el diagnóstico se cambia a un trastorno bipolar. La depresión se puede asociar con enfermedades médicas crónicas (por ejemplo, la diabetes, infarto del miocardio, carcinoma, accidente cerebrovascular). En general, la depresión unipolar es más severa que la distimia.

10 La característica esencial de un episodio depresivo principal es un periodo de al menos dos semanas durante el cual existe tanto un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer en casi todas las actividades. En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable en lugar de triste. El episodio puede ser un episodio único o puede ser recurrente. El individuo también experimenta al menos cuatro síntomas adicionales seleccionados de una lista que incluye cambios en el apetito o el peso, el sueño, y actividad psicomotora; disminución de la energía; sentimientos de inutilidad o de culpa; dificultad para pensar, concentrarse, o tomar decisiones; o pensamientos recurrentes de muerte o ideas, planes, o intentos de suicidio. Cada síntoma debe estar nuevamente presente o debe haber empeorado claramente en comparación con el estado pre episodio de la persona. Los síntomas deben persistir para la mayor parte del día, casi cada día, durante al menos dos semanas consecutivas, y el episodio debe estar acompañado por malestar clínicamente significativo o deterioro social, ocupacional (o académico), u otras áreas importantes de la actividad. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV), American Psychiatric Press, 4th Edition, 1994).

15 20 Por "enfermedad neurológica" se entiende una enfermedad, que involucra las células neuronales del sistema nervioso. Se incluyen específicamente las enfermedades priónicas (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob); patologías del desarrollo del cerebro (por ejemplo, defectos congénitos en metabolismo de aminoácidos, tales como aciduria argininosuccínica, cistationinuria, histidinemia, homocistinuria, hiperamonemia, fenilcetonuria, tirosinemia, y síndrome X frágil); patologías del cerebro maduro (por ejemplo, neurofibromatosis, enfermedad de Huntington, depresión, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple); condiciones que atacan en edad adulta (por ejemplo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Lewy body, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick); y otras patologías del cerebro (por ejemplo, accidentes cerebrales, lesión del cerebro, coma, infecciones por diversos agentes, deficiencias dietéticas, accidente cerebrovascular, demencia por infarto múltiple, y accidentes cardiovasculares). Por "co-mórbida" o "co-morbilidad" se entiende una patología, enfermedad, o trastorno concomitante pero no relacionado. El término co-mórbida por lo general indica la coexistencia de dos o más procesos de la enfermedad.

25 30 35 Por "trastorno de déficit de la atención con hiperactividad" o "ADHD" se entiende un trastorno de la conducta caracterizado por un patrón persistente y frecuente de falta de atención inapropiada para el desarrollo, impulsividad, e hiperactividad. Las indicaciones de ADHD incluyen falta de coordinación motora, disfunciones perceptivo motoras, anomalías de EEG, habilidad emocional, oposición, ansiedad, agresividad, baja tolerancia a la frustración, pobres habilidades sociales y relaciones con los compañeros, trastornos del sueño, disforia, y cambios de humor ("Attention Deficit Disorder," The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed.), eds. M.H. Beers and R. Berkow, Eds., 1999, Whitehouse Station, NJ).

40 45 Por "tratamiento" se entiende el manejo médico de un paciente con la intención de que se produzca una cura, una mejora, o prevención de una enfermedad, condición patológica, o trastorno. Este término incluye tratamiento activo, es decir, el tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, condición patológica, o trastorno, y también incluye el tratamiento causal, es decir, el tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa de la enfermedad, condición patológica, o trastorno. Además, este término incluye tratamiento paliativo, es decir, el tratamiento diseñado para el alivio de síntomas en lugar de la curación de la enfermedad, condición patológica, o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, el tratamiento dirigido a la prevención de la enfermedad, condición patológica, o trastorno; y tratamiento de apoyo, es decir, el tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, la condición patológica, o trastorno. El término "tratamiento" también incluye tratamiento sintomático, es decir, tratamiento dirigido hacia los síntomas constitucionales de la enfermedad, la condición patológica, o trastorno.

50 Por "cantidad efectiva terapéuticamente" se entiende una cantidad de un compuesto que contiene citidina, un compuesto que contiene citosina, un compuesto que contiene uridina, un compuesto que contiene creatina, un compuesto que contiene adenosina, o un compuesto que eleva la adenosina lo suficiente para producir una cura, efecto curativo, profiláctico, estabilizante, o de mejora en el tratamiento de trastorno de déficit de atención con hiperactividad, depresión unipolar, distimia, abuso del alcohol, dependencia al alcohol, abuso de opiáceos, o dependencia a los opiáceos.

55 Por "compuesto que contiene citidina" se entiende cualquier compuesto que incluye, como un componente, la citidina, CMP, CDP, CTP, dCMP, dCDP, o dCTP. Los compuestos que contienen citidina pueden incluir los análogos de citidina. Los compuestos que contienen citidina preferidos incluyen, sin limitación, la CDP-colina y citidina 5'-difosfocolina, frecuentemente preparados como citidina 5'-difosfocolina [sal sódica] y también conocida como citicolina.

Por "compuesto que contiene citosina" se entiende cualquier compuesto que incluye, como un componente, la citosina. Los compuestos que contienen citosina pueden incluir los análogos de la citosina.

Por "compuesto que contiene adenosina" se entiende cualquier compuesto que incluye, como un componente, la adenosina. Los compuestos que contienen adenosina pueden incluir los análogos de adenosina.

5 Por "compuesto que eleva la adenosina" se entiende cualquier compuesto que eleva los niveles de adenosina en el cerebro, por ejemplo, los compuestos que inhiben o alteran el metabolismo o transporte de la adenosina (por ejemplo, dipyridamol o S-adenosilmetionina).

Por "compuesto que contiene uridina" se entiende cualquier compuesto que incluye como un componente, uridina o UTP. Los compuestos que contienen uridina pueden incluir los análogos de uridina, por ejemplo, triacetil uridina.

10 Por "compuesto que contiene creatina" se entiende cualquier compuesto que incluye como un componente, la creatina. Los compuestos que contienen creatina pueden incluir los análogos de la creatina.

Por "fosfolípido" se entiende un lípido que contiene fósforo, por ejemplo, ácidos fosfatídicos (por ejemplo, lecitina), fosfoglicéridos, esfingomielina, y plasmalógenos. Por "precursor de fosfolípido" se entiende una sustancia que se incorpora a un fosfolípido durante la síntesis del fosfolípido, por ejemplo, ácidos grasos, glicerol, o esfingosina.

15 Por "niño o adolescente" se entiende un individuo que no ha alcanzado una madurez y un crecimiento completo. En general, un niño o adolescente está por debajo de los veintiún años de edad.

Por "adulto mayor" se entiende un individuo que está en la última etapa de la vida. En general, un adulto mayor está sobre los sesenta años de edad.

20 Se describen los agentes terapéuticos para el tratamiento de abuso de sustancias o dependencias, depresión unipolar o distimia, y ADHD. Los compuestos utilizados en este documento son relativamente no-tóxicos, y se entiende y sabe que CDP-colina, uridina, y triacetil uridina, en particular, son bien tolerados farmacocinéticamente por los mamíferos. La presente invención, por lo tanto, provee tratamientos que son propensos a tener pocos efectos adversos y se pueden administrar a niños y adolescentes, así como las personas mayores, o aquellos cuya salud se ve comprometida debido a las condiciones físicas existentes.

25 Breve Descripción de los Dibujos

Figura 1 es un gráfico de barras que muestra las eficacias relativas de CDP-colina y fluoxetina.

Figura 2 es un gráfico que muestra los datos de MRS de fósforo-31 a partir del cerebro humano.

Figura 3A es una imagen anatómica ponderada T1 de los ganglios basales y el tálamo, indicando las regiones de interés, utilizadas para muestrear los tiempos de relajación T2, para C (caudado), P (putamen), y T (tálamo).

30 Figura 3B es un gráfico de dispersión de tiempos de relajación T2 individuales para el putamen derecho de niños con ADHD tratados con placebo y de niños sanos. El aumento de los tiempos de relajación T2 observado en la muestra de ADHD indica un volumen sanguíneo regional disminuido.

35 Figura 4A es un gráfico que muestra la asociación entre T2-RT en putamen derecho y la exactitud en el rendimiento de la tarea de atención computarizada para niños con ADHD sobre placebo (círculos cerrados) y controles normales (círculos abiertos). Como se indica existe una correlación lineal inversa significante entre la exactitud y el tiempo de relajación T2 (los niveles más altos de T2-RT indican una perfusión inferior).

40 Figura 4B es un gráfico que muestra el porcentaje de cambio en T2-RT en el putamen derecho después del tratamiento con metilfenidato en niños con ADHD. Tener en cuenta que el grado de respuesta se afecta mediante el nivel básico de actividad. Cuanto mayor es la escala temporal, mayor es la actividad del sujeto. Los valores de cambio T2-RT por debajo de cero indican un incremento del volumen de sanguíneo regional, después de la administración del metilfenidato.

Figura 5 es una ilustración esquemática de la estructura molecular de CDP-colina.

Descripción Detallada de la Invención

La invención descrita se refiere al tratamiento de la dependencia al alcohol.

Para este fin, la invención se caracteriza por el uso de compuestos que contienen citidina y de los compuestos que contienen uridina para aliviar los síntomas de estos trastornos. El compuesto que contiene citidina es la CDP-colina (también denominada como citicolina o CDP colina [sal sódica]), un preferido compuesto que contiene adenosina es la S-adenosilmetionina (SAMe), y un preferido compuesto que contiene uridina es la triacetil uridina.

- 5 Los compuestos que contienen citidina se pueden co-administrar con otros compuestos que son precursores para la síntesis de fosfolípidos cerebrales, por ejemplo, ácidos grasos, lípidos, o lecitina.

Depresión unipolar o Distimia

La invención provee los datos originales respecto a la eficacia de CDP-colina en ensayos con seres humanos y demuestra que los compuestos que contienen citidina y que contienen citosina se pueden utilizar para tratar la depresión. Se ha encontrado que la CDP-colina tiene dos nuevas propiedades terapéuticas importantes. En primer lugar, la CDP-colina mejora la química del cerebro, por ejemplo, aumenta la síntesis de fosfolípidos, en adultos sanos. Este efecto es particularmente aparente en adultos mayores. En segundo lugar, la CDP-colina tiene efectos antidepresivos que son similares a los de la fluoxetina, un fármaco utilizado ampliamente para el tratamiento de la depresión.

- 10 15 Los compuestos que contienen citidina y que contienen citosina son particularmente eficaces en el tratamiento de personas mayores, y estos compuestos son eficaces en el tratamiento de la depresión en pacientes con una enfermedad neurológica co-mórbida (por ejemplo, depresión post-accidente cerebrovascular). Además, estos compuestos se pueden administrar en conjunto con, y por lo tanto funcionan sinérgicamente con, los fosfolípidos (por ejemplo, lecitina) o los compuestos que son precursores para la síntesis de fosfolípidos cerebrales (por ejemplo, ácidos grasos o lípidos).

Abuso o Dependencia a los Opiáceos o al Alcohol

20 25 Los estudios de espectroscopia de resonancia magnética de fósforo-31 (MRS) indican que las personas que son dependientes al alcohol y los opiáceos tienen los niveles de fosfolípidos en el cerebro reducidos. Además, los datos derivados de personas mayores sanas, indican que la administración crónica de CDP-colina se asocia con cambios neuroquímicos consistentes con la síntesis de fosfolípidos. El aumento de los niveles cerebrales de adenosina citosólica también proporciona una terapia efectiva para el abuso o dependencia al alcohol o a los opiáceos, ya que la energía en la forma de ATP se necesita para apoyar la síntesis de fosfolípidos.

Trastorno del Déficit de Atención con Hiperactividad (ADHD)

- 30 35 Las pruebas de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) en niños diagnosticados con ADHD indican que los síntomas de la hiperactividad y la falta de atención se correlacionan fuertemente con las mediciones de flujo sanguíneo dentro del núcleo putamen, que son regiones del cerebro altamente dopaminérgicas. Además, la administración de metilfenidato, un estimulante utilizado para tratar ADHD, aumenta el flujo sanguíneo en el putamen en paralelo con una disminución en la actividad motora. Los síntomas de ADHD pueden estar estrechamente atados a las anomalías funcionales en el putamen, que se involucran predominantemente en la regulación de la conducta motora. En consecuencia, debido a que los compuestos que contienen citidina y que contienen citosina (por ejemplo, CDP-colina) tienen actividad dopaminérgica, estos compuestos se pueden utilizar para tratar personas diagnosticadas con ADHD, sin muchos de los efectos secundarios asociados con las terapias estimulantes. En particular, los tratamientos con compuestos que contienen citidina o que contienen citosina son efectivos en el tratamiento de la hiperactividad en niños diagnosticados con ADHD.

40 Compuestos que contienen Citidina y que contienen Citosina

45 Los compuestos útiles que contienen citidina o que contienen citosina pueden incluir cualquier compuesto que comprende uno de los siguientes: citosina, citidina, CMP, CDP, CTP, dCMP, dCDP, y dCTP. Los compuestos que contienen citidina preferidos incluyen CDP-colina y citidina 5'-difosfocolina [sal sódica]. Esta lista de compuestos que contienen citidina y que contienen citosina se provee para ilustrar, no para limitar la invención, y los compuestos descritos anteriormente se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo, de Sigma Chemical Company (St. Louis, MO).

50 La CDP-colina es un compuesto de origen natural que se hidroliza en sus componentes de citidina y colina in vivo. La CDP-colina se sintetiza a partir de citidina-5'-trifosfato y fosfocolina con el acompañamiento de la producción de pirofosfato inorgánico en una reacción reversible catalizada por la enzima CTP:fosfocolina citidiltransferasa (Weiss, Life Sciences 56:637-660, 1995). La CDP-colina está disponible para la administración por vía oral en un comprimido oblongo de 500 mg. Cada comprimido contiene 522.5 mg de CDP-colina sódica, equivalente a 500 mg de CDP-colina. Los comprimidos del placebo correspondiente también se encuentran disponibles. Los excipientes contenidos en ambos comprimidos el del activo y del placebo son talco, estearato de magnesio, dióxido de silicona coloidal,

aceite de castor hidrogenado, carboxi-metilcelulosa de sodio, y celulosa microcristalina. En la Figura 5, se proporciona la estructura molecular de la CDP-colina [sal sódica].

Otras formulaciones para el tratamiento o prevención de trastornos psiquiátricos y de abuso de sustancias, pueden tener la forma de un compuesto que contiene citosina o que contiene citidina combinado con un diluente, portador, estabilizante, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Compuestos que elevan la Adenosina y que contienen Adenosina

Los compuestos que contienen adenosina o que elevan la adenosina proveen terapias útiles debido a que estos compuestos proveen la ATP necesitada para la síntesis de fosfolípidos. Los compuestos que contienen adenosina o que elevan la adenosina útiles incluyen, sin limitación, cualquier compuesto que comprende uno de los siguientes adenosina, ATP, ADP, o AMP. Un compuesto que contiene adenosina preferido es la S-adenosilmetionina (SAMe).

10 Además, se conocen los compuestos que son capaces de aumentar los niveles de adenosina por otros mecanismos. Por ejemplo, la absorción de la adenosina se puede inhibir por un número de compuestos conocidos, incluyendo propentofillina (se describe en U.S. Patent No. 5,919,789, incorporada en este documento por referencia). Otro compuesto conocido que inhibe la absorción de la adenosina es EHNA.

15 Otros compuestos útiles que se pueden utilizar para aumentar los niveles de adenosina en el cerebro son aquellos que inhiben las enzimas que descomponen la adenosina, (por ejemplo, adenosina desaminasa y adenosina quinasa). Finalmente, también se puede utilizar la administración de los compuestos que contienen adenosina o precursores de adenosina, que se liberan como adenosina in vivo.

Compuestos que contienen Uridina

20 La uridina y los compuestos que contienen uridina proveen las terapias útiles debido a que estos compuestos se pueden convertir a CTP, un factor limitante de la velocidad en la biosíntesis de PC (Wurtman et al., Biochemical Pharmacology 60:989-992, 2000). Los compuestos útiles que contienen uridina incluyen, sin limitación, cualquier compuesto que comprende uridina, UTP, UDP, o UMP. Un compuesto preferido que contiene uridina es la triacetil uridina. La uridina y los compuestos que contienen uridina y los análogos son bien tolerados en humanos.

25 Compuestos que contienen Creatina

La creatina y los compuestos que contienen creatina proveen terapias útiles debido a que estos compuestos, en virtud del aumento de los niveles cerebrales de fosfolípido, pueden elevar los niveles de ATP. Se conoce que la creatina y los compuestos que contienen creatina son bien tolerados a dosis relativamente altas en humanos.

Administración

30 La práctica farmacéutica convencional se emplea para proporcionar formulaciones o composiciones apropiadas para la administración a pacientes. Se prefiere la administración oral, pero se puede emplear cualquier otra ruta de administración apropiada, por ejemplo, administración parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, o aerosol. Las formulaciones terapéuticas pueden ser en la forma de suspensiones o soluciones líquidas (como, por ejemplo, para administración intravenosa); para administración por vía oral, las formulaciones pueden ser en la forma de líquidos, comprimidos, o cápsulas; y para formulaciones intranasales, en la forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles.

35 Los métodos bien conocidos en la técnica para hacer formulaciones se describen, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, 1995, Mack Publishing Company, Easton, PA. Las formulaciones para administración parenteral, por ejemplo, pueden contener excipientes, agua estéril, solución salina, glicoles de polialquileno tales como polietileno glicol, aceites de origen vegetal, o naftalenos hidrogenados.

40 Si se desea, se pueden utilizar sistemas de administración de liberación lenta o de liberación extendida. Se pueden utilizar el polímero láctido biodegradable, biocompatible, copolímero glicólido/láctido, o copolímeros polioxietileno-polioxipropileno para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral útiles potencialmente incluyen partículas de copolímero etileno-vinil acetato, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o pueden ser soluciones oleosas para administración en la forma de gotas nasales, o como un gel.

45 Preferiblemente, los compuestos de la invención, tales como CDP-colina, se administran a una dosificación de al menos 500 mg dos veces al día por administración oral. La CDP-colina administrada vía oral es biodisponible, con

más del 99% de CDP-colina y/o sus metabolitos absorbidos y menos de 1% excretado en las heces fecales. La CDP-colina, administrada ya sea por vía oral o intravenosa, se convierte rápidamente en los dos metabolitos circulantes principales, colina y citidina. Las principales rutas de excreción son el pulmón (12. 9%) y la orina (2. 4%); el resto de la dosis (83. 9%) aparentemente se metaboliza y se retiene en los tejidos.

- 5 En general, los compuestos de la invención, tales como CDP-colina o uridina, se administran a una dosificación apropiada para que se logre el efecto y por lo general se administran en forma de dosificación unitaria. La dosificación preferiblemente varía de 50 mg por día a 2000 mg por día. La dosificación exacta del compuesto puede ser dependiente, por ejemplo, de la edad y el peso del receptor, la ruta de administración, y la severidad y naturaleza de los síntomas que se tratan. En general, la dosificación seleccionada sería suficiente para prevenir, mejorar, o tratar la dependencia al alcohol, o uno o más síntomas de esta, sin producir los efectos secundarios indeseables o tóxicos significativos. Como se señaló anteriormente, la ruta de administración preferida para la mayoría de las indicaciones es oral.

- 10 15 En el caso de CDP-colina, no se han reportado casos de sobredosis. La toxicidad de CDP-colina es en gran medida auto-limitante, la ingestión de grandes cantidades en estudios preclínicos muestra síntomas colinérgicos comunes (salivación, lagrimeo, micción, defecación, y vómitos).

Combinación con Otros Terapéuticos

- 20 Los compuestos que contienen citidina, y los compuestos que contienen uridina de la invención se pueden administrar como una monoterapia, en combinación unos con otros, o en combinación con otros compuestos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y de abuso de sustancias, incluyendo los compuestos para el tratamiento de abuso o dependencia al alcohol o los opiáceos, u otras condiciones fisiológicas o psicológicas asociadas con el abuso o dependencia al alcohol o los opiáceos, depresión unipolar y distimia, y ADHD.

- 25 Preferiblemente, los compuestos de la invención, se pueden administrar en conjunto con dosis inferiores de los tratamientos actuales para estos trastornos, incluyendo estimulantes y antidepresivos. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar con fosfolípidos, por ejemplo, lecitina, o con precursores de fosfolípidos cerebrales, por ejemplo, ácidos grasos o lípidos, o se pueden administrar como un complemento a la terapia estándar para el tratamiento de trastornos psiquiátricos o de abuso de sustancias.

- 30 En un ejemplo particular, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un medicamento antidepresivo, anticonvulsivo, contra la ansiedad, antimaniaco, antipsicótico, ansiolítico, sedante-hipnótico, estimulante, o antihipertensivo. Ejemplos de estos medicamentos incluyen, pero no se limitan a, los medicamentos antiansiedad, alprazolam, clorhidrato de buspirona, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, clorazepato dipotásico, clorhidrato de desipramina, diazepam, halazepam, clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, lorazepam, meprobamato, oxazepam, prazepam, maleato de proclorperazina, proclorperazina, edisilato de proclorperazina, y maleato de trimipramina; los anticonvulsivos, amobarbital, amobarbital sódico, carbamazepina, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, clorazepato dipotásico, diazepam, divalproex sódico, ethosuximida, etotoína, gabapentina, lamotrigina, sulfato de magnesio, mefenitoína, metobarbital, metsuximida, parametadiona, pentobarbital sódico, fenacemida, fenobarbital, fenobarbital sódico, fensuximida, fenitoína, fenitoína sódica, primidona, secobarbital sódico, trimetadiona, ácido valproico, y clonazepam; los antidepresivos, clorhidrato de amitriptilina, amoxapina, clorhidrato de bupropion, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de desipramina, doxepina clorhidrato, fluoxetina, fluvoxamina, clorhidrato de imipramina, pamoato de imipramina, isocarboxazida, lamotrigina, 40 clorhidrato de maprotilina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de paroxetina, fenelzina sulfato, clorhidrato de protriptilina, clorhidrato de sertralina, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trazodona, maleato de trimipramina, y clorhidrato de venlafaxina; los medicamentos antimaniacos, carbonato de litio y citrato de litio; los medicamentos ansiolíticos, fluvoxamina, y clorhidrato de clomipramina; los medicamentos antipsicóticos, maleato de acetofenazina, clorhidrato de clorpromazina, clorprotixeno, clorhidrato de clorprotixeno, clozapina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, haloperidol decanoato, haloperidol, haloperidol lactato, carbonato de litio, citrato de litio, loxapina clorhidrato, loxapina succinato, mesoridazina besilato, clorhidrato de molindona, perfenazina, pimozida, maleato de proclorperazina, proclorperazina, edisilato de proclorperazina, clorhidrato de promazina, risperidona, tioridazina, clorhidrato de tioridazina, tiotixeno, clorhidrato de tiotixeno, y clorhidrato de trifluoperazina; los medicamentos sedantes-hipnóticos, amobarbital, amobarbital sódico, aprobarbital, butabarbital, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, clorazepato dipotásico, diazepam, difenhidramina, estazolam, etclorvinol, clorhidrato de flurazepam, glutetimida, clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, lorazepam, clorhidrato de metotriimeprazina, clorhidrato de midazolam, sin receta médica, oxazepam, pentobarbital sódico, fenobarbital, fenobarbital sódico, quazepam, secobarbital sódico, temazepam, triazolam, y tartrato de zolpidem; los estimulantes, sulfato de dextroanfetamina, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de metilfenidato, y pemolina; y el anti- hipertensivo, clonidina.

55 Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitantes.

EJEMPLOSDepresión unipolar o DistimiaTratamiento de Sujetos Humanos con Compuestos que contienen Citidina o Citosina (no forma parte de la invención)

- 5 Los estudios de espectroscopía de resonancia magnética (MR) de fósforo y de protón de sujetos con trastornos del estado de ánimo han caracterizado dos patrones de neuroquímica alterada asociada con la depresión. El primer patrón indica un cambio (aumento o disminución) en colina citosólica, así como un aumento fosfomonoésteres del lóbulo frontal, mientras que el segundo patrón puntuá para reducir las purinas del cerebro (compuestos que contienen adenosina citosólica- y citidina) y disminuye los nucleósidos trifosfatos (NTP). Los primeros resultados
 10 reflejan el metabolismo de fosfolípido alterado, mientras que los últimos resultados indican cambios en la energética cerebral. Aunque pocos estudios longitudinales se han realizado, estos niveles de metabolito alterados parece que son dependientes del estado de ánimo, en lugar de un rasgo.

Para evaluar si la administración crónica de CDP-colina conduce a cambios detectables en resonancias de metabolitos de lípidos en espectros MR de fósforo-31, dieciocho sujetos sanos (edad media: 70) fueron administrados con 500 mg de una formulación oral de CDP-colina diariamente, durante un periodo de seis semanas. De la semana 6 a 12, la mitad de los sujetos continuaron recibiendo CDP-colina y la mitad recibieron placebo en forma de doble ciego. Los datos de MR demostraron que el tratamiento con CDP-colina se asoció con un aumento significante en los fosfodiésteres cerebrales ($p = 0.008$), un hallazgo que es indicativo del aumento de la síntesis de fosfolípidos. Las pruebas neuropsicológicas también revelaron un incremento en la fluidez verbal ($p = 0.07$), aprendizaje verbal ($p = 0.003$), aprendizaje visoespacial ($p = 0.0001$) a través de todos los sujetos en la semana doce. La administración de CDP-colina, por lo tanto, mejora las mediciones de fluidez verbal y de memoria espacial en adultos sanos y resulta en el aumento de síntesis de fosfolípido cerebral en adultos mayores, particularmente durante la administración crónica.

- 25 En un segundo estudio, doce sujetos deprimidos (edad media 40) recibieron 500 mg de una formulación oral de CDP-colina dos veces al día durante ocho semanas. Con ocho semanas de tratamiento, las puntuaciones medias de la Escala de Hamilton de Valoración de la Ansiedad (HDRS) 17-puntos disminuyeron de 21 ± 3 a 10 ± 7 ($p < 0.0001$). Una respuesta exitosa a la CDP-colina también se asoció con una reducción en la resonancia espectroscópica MR con protón de colina citosólica en el córtex cingulado anterior. Los datos comparables de cuarenta y un sujetos deprimidos que participan en las pruebas de imágenes y tratados con fluoxetina de etiqueta abierta, 20 mg/día
 30 durante ocho semanas, demostraron reducciones en las puntuaciones HDRS de 21 ± 4 a 11 ± 6 ($p < 0.0001$) (Figura 1). La CDP-colina y la fluoxetina se asociaron con las respuestas completas en 6/12 (50%) y 17/41 (41%) de los sujetos, respectivamente (Figura 1). En adultos deprimidos, por lo tanto, los efectos antidepresivos de CDP-colina fueron comparables a los de la fluoxetina.

- 35 Estos datos representan la primera demostración de que el metabolismo de lípidos del cerebro humano se puede modificar utilizando estrategias farmacológicas, y que, particularmente en adultos mayores, el tratamiento se asocia con el desarrollo cognitivo mejorado. Estos datos demuestran que las estrategias terapéuticas, utilizando compuestos que contienen citosina y citidina (por ejemplo, CDP-colina), que están destinadas a revertir las alteraciones bioquímicas son benéficas para el tratamiento de la depresión o la distimia.

Uso de Citicolina en un Modelo de Depresión en Roedor (no forma parte de la invención)

- 40 Los efectos de la citicolina se analizaron en la prueba de natación forzada (PNF), un Modelo de depresión en roedor. Debido a que la citicolina se convierte rápidamente a citidina y colina, sus efectos también se examinaron en la PNF. La citicolina no tuvo efectos antidepresivos en ratas en la PNF en un rango de dosis (50-500 mg/kg, IP) demostraron que tienen efectos neuroprotectores en la isquemia experimental en roedores. De hecho, parece que altas dosis de citicolina tienen pocos efectos pro-depresivos en este modelo. Las cantidades equivalentes molares de citidina
 45 (23.8-238 mg/kg, IP) tuvieron significativos efectos antidepresivos en la PNF, mientras que cantidades equivalentes molares de colina (13.7-136.6 mg/kg, IP) tuvieron significativos efectos pro-depresivos. La dosis óptimamente efectiva de citidina (238 mg/kg, IP) no afectó la actividad locomotora o estableció efectos de recompensa condicionados a concentraciones terapéuticas.

Abuso o Dependencia a los Opiáceos o el AlcoholMedición de Fosfolípidos Cerebrales

El componente abundante en el espectro MR de fósforo-31, derivado de fosfolípidos cerebrales humanos, se puede medir de forma fiable (Figura 2). Los resultados preliminares indican que en personas con dependencia a los opiáceos y/o al alcohol, la intensidad de esta resonancia del fosfolípido abundante se disminuye en un 10-15% con

respecto a los valores para los individuos en comparación. En consecuencia, las estrategias terapéuticas que están destinadas a revertir esta alteración bioquímica, por ejemplo, mediante el aumento de la síntesis de fosfolípidos, son beneficiosas para el tratamiento de dependencia a los opiáceos y/o al alcohol.

La administración de CDP-colina Conduce a una Mayor Síntesis de Fosfolípidos

- 5 Para evaluar si la administración crónica de CDP-colina conduce a cambios detectables en las resonancias de metabolitos de lípidos en espectros MR de fósforo-31, dieciocho sujetos sanos (edad media: 70) fueron administrados con 500 mg de una formulación oral de CDP-colina diariamente durante un periodo de seis semanas. De la semana 6 a 12, la mitad de los sujetos continúan recibiendo CDP-colina y la mitad recibieron placebo en un modo doble ciego. Los datos de MR demostraron que el tratamiento con CDP-colina se asoció con un aumento significante en fosfodiesteres cerebrales ($p = 0.008$), un hallazgo que es indicativo del aumento de la síntesis de fosfolípidos. Las pruebas neuropsicológicas también revelaron un aumento en la fluidez verbal ($p = 0.07$), aprendizaje verbal ($p = 0.003$), aprendizaje visoespacial ($p = 0.0001$) a través de todos los sujetos en la semana doce. La administración de CDP-colina, por lo tanto, mejora las mediciones de fluidez verbal y de memoria espacial en adultos sanos y da lugar a un aumento de la síntesis de fosfolípido cerebral en adultos mayores, particularmente durante la administración crónica.

Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (ADHD)

Imágenes de Resonancia Magnética Funcional de Niños Diagnosticados con ADHD (no forma parte de la invención)

- 20 Un nuevo procedimiento de fMRI (relaxometría T2 o "T2-RT") se desarrolló para evaluar indirectamente el volumen de sangre en el cuerpo estriado (caudado y putamen) de niños de 6-12 años de edad bajo condiciones de estado estacionario. Seis niños control sanos de (10.2 ± 1.5 años) y once niños diagnosticados con ADHD (9.3 ± 1.6 años) sirvieron como sujetos en el estudio para examinar las diferencias de fMRI entre controles sanos sin medicar y niños con ADHD con ya sea placebo o la dosis más alta de metilfenidato. Los controles sanos se seleccionaron utilizando una entrevista de diagnóstico estructurada (K-SADS-E; Orvaschel, H. & Puig-Antich, J., The schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-epidemiologic version (Kiddie-SADS-E), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, 1987), estaban libres de cualquier trastorno psiquiátrico mayor, y no tuvieron más de 3 de 9 síntomas posibles de la falta de atención o la hiperactividad-impulsividad mediante los criterios de DSM-IV. Los niños con ADHD fueron incluidos si cumplían los criterios para ADHD en la entrevista de diagnóstico estructurada, y tenían al menos 6 de 9 síntomas de la falta de atención o la hiperactividad-impulsividad. Los niños con ADHD tomaron parte de un estudio triple ciego (padres, niño, evaluador), aleatorizado, controlado con placebo de los efectos de metilfenidato (0, 0.5, 0.8, 1.5 mg/kg en dosis divididas) en la actividad, atención, y fMRI. Los niños con ADHD se trataron continuamente durante una semana con placebo o una dosis específica de metilfenidato y en el final de la semana se ensayaron para la eficacia del fármaco utilizando mediciones objetivas de atención y actividad y fMRI (Ver Métodos) dentro de 1-3 horas de la dosis de la tarde. El tiempo entre la dosis y la prueba se mantuvo constante para cada sujeto a lo largo de las cuatro condiciones de tratamiento. La actividad y la atención se evaluaron en controles sanos sin medicar utilizando el mismo procedimiento que el de los niños con ADHD, y fMRI seguido en el mismo periodo de tiempo.

- 40 La relaxometría T2, un novedoso procedimiento de fMRI, se utilizó para derivar las mediciones de flujo sanguíneo de estado estacionario y para probar el endurecimiento de los efectos de medicación. Aunque el fMRI del Dependiente del Nivel de Oxigenación Sanguíneo (BOLD) convencional es una técnica valiosa para observar los cambios de actividad del cerebro dinámicos entre el valor inicial y las condiciones activas, hasta el momento ha fracasado para dar una idea de las posibles diferencias en reposo o estado estacionario en la perfusión regional entre los grupos de sujetos, o para delimitar los efectos de tratamiento crónico del fármaco en la función cerebral basal. La relaxometría T2, como BOLD, depende de las propiedades paramagnéticas de la desoxihemoglobina. Sin embargo, la falta de correspondencia entre el flujo sanguíneo y la extracción del oxígeno que ocurre como una reacción aguda a la actividad neuronal mejorada en BOLD no persiste bajo condiciones de estado estacionario. En cambio, el flujo sanguíneo regional se regula para igualar apropiadamente la perfusión con la demanda metabólica en curso, y la concentración de la desoxihemoglobina se vuelve constante entre las regiones en el estado estacionario. Por lo tanto, las regiones con mayor actividad continua se sometieron a perfusión a una velocidad mayor, y estas regiones reciben, con el tiempo, un mayor volumen de sangre y un mayor número de moléculas de deoxihemoglobina por volumen de tejido. Por lo tanto, hay un aumento en las propiedades paramagnéticas de la región que es detectable como un tiempo de relajación T2 disminuido.

- 55 Las imágenes ponderadas de T2 convencionales proveen solo una estimación aproximada de T2, útiles para identificar las áreas de patología con propiedades T2 diferentes notablemente, tales como tumores. Para calcular T2-RT con la exactitud suficiente para ser capaz de percibir diferencias pequeñas fiables (aprox. 2%) en T2 de la materia gris asociadas con los cambios funcionales en volumen de sangre, utilizamos imágenes eco-planar rápidas para establecer una intensidad de señal para establecer una curva de decaimiento basada en 32 mediciones secuenciales a diferentes tiempos de eco. Para cada una de las 32 imágenes, se observó un eco de spin reorientado.

Las mediciones de actividad y atención basadas en el laboratorio de alta exactitud fueron obtenidas haciendo que los niños realicen una prueba de vigilancia computarizada mientras que un sistema de análisis de movimiento por infrarrojo captura y registra los movimientos (ver Métodos). Estos hallazgos se utilizaron para determinar las asociaciones entre mediciones regionales de T2-RT y capacidad para inhibir la actividad motriz a niveles bajos mientras que atendía a una tarea monótona pero exigente.

Como era de esperar, los niños con ADHD tratados con placebo no permanecían tan calmados como los controles sanos durante las pruebas de atención. Permanecen más tiempo moviéndose (escala temporal: $F_{1,14} = 9.42$, $P = 0.008$) y tuvieron menos patrones de movimiento complejos (escala espacial: $F_{1,14} = 9.68$, $P = 0.008$). En la tarea de rendimiento continuo (CPT), una medida de atención, los niños con ADHD fueron menos exactos (92.0% vs. 97.1%; $F_{1,14} = 2.94$, $P = 0.10$), y tuvieron una latencia de respuesta más variable ($F_{1,14}=3.11$, $P<0.10$), aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística en esta muestra limitada.

Las diferencias en las regiones de caudado y putamen de niños con ADHD y controles sanos, así como el cambio en la T2-RT en estas regiones en respuesta al metilfenidato, también se estudiaron mediante el diagnóstico por imágenes. El tálamo se evaluó como una región de contraste en el grupo en la cual no se esperaban diferencias o efectos del fármaco. No surgieron diferencias significantes entre los niños con ADHD tratados con placebo y los controles sanos en mediciones bilaterales T2-RT para el núcleo caudado ($F_{1,14} = 2.80$, $P = 0.12$). En contraste, los niños con ADHD y los controles diferían notablemente en las mediciones de T2-RT de putamen bilateral (77.9 ± 1.1 msec vs. 76.1 ± 1.1 msec; $F_{1,14} = 9.40$, $P = 0.008$). En promedio, T2-RT fue 3.1% mayor en niños con ADHD que en los controles en el putamen izquierdo ($F_{1,14} = 14.5$, $P = 0.002$; Figura 3B) y 1.6% mayor en el derecho ($F_{1,14} = 2.62$, $P = 0.13$).

Para los controles sanos y los niños con ADHD tratados con placebo, hubo correlaciones significantes y marcadas entre la actividad motriz y T2-RT para el putamen bilateralmente, pero no para el caudado o el tálamo (Tabla 1A). La escala temporal y el tiempo medio de permanencia inmóvil, dos mediciones de actividad-inactividad, correlacionados -0.752 ($P < 0.001$) y -0.730 ($P < 0.001$), respectivamente con T2-RT en putamen. La complejidad del patrón de movimiento también se correlaciona con T2-RT en putamen ($rs = 0.630$, $P < 0.01$). Del mismo modo, en análisis unilaterales, las tres mediciones de actividad motora correlacionadas con las mediciones T2 para ambos putamen izquierdo y derecho (Tabla 1A).

También hubo correlaciones robustas entre las mediciones de rendimiento CPT y T2-RT en el putamen bilateralmente (Tabla 1B). La exactitud en la CPT correlacionada -0.807 ($P < 0.0001$) con T2-RT, mientras que la variabilidad (S.D.) en latencia de respuesta correlacionada 0.652 ($P < 0.005$). Estas asociaciones se observaron tanto en el putamen izquierdo como en el derecho (Tabla 1 B, Figura 4A). Además, también hubo una asociación significante entre la exactitud en la tarea de CPT y T2-RT para el tálamo derecho, pero no para el izquierdo. Como se indica en la Figura 4A, existe una correlación lineal inversa significante entre exactitud y tiempo de relajación T2 (los niveles más altos de T2-RT indican una perfusión inferior).

El metilfenidato ejerció efectos robustos en atención, mejora de la exactitud de rendimiento ($F_{1,10} = 5.98$, $P < 0.05$) y reducción de la variabilidad de la respuesta (S.D.) de 242 a 149 msec ($F_{1,10} = 14.5$, $P < 0.005$). El metilfenidato también ejerce efectos significantes en la actividad, produciendo un 126% de aumento en tiempo de permanencia inmóvil ($F_{1,10} = 5.47$, $P < 0.05$), y aumento de la complejidad del patrón de movimiento ($F_{1,10} = 5.73$, $P < 0.05$). Sin embargo, los efectos del fármaco en la actividad fueron fuertemente dependientes del nivel de actividad de los sujetos sin medicar. Por ejemplo, la complejidad espacial aumento 52.6% en los 6 sujetos que fueron objetivamente hiperactivos (al menos 25% más activos que los controles normales) tratados con placebo ($F_{1,5}=13.16$, $P < 0.02$), pero fue no afectado (<8% de aumento) en los 5 niños con ADHD que no fueron ($p > 0.6$).

T2-RT en ambos putamen izquierdo y derecho se alteraron significantemente por el tratamiento en curso con metilfenidato (ANCOVA: $F_{1,9} = 12.81$, $P = 0.006$), aunque la respuesta fue fuertemente ligada al estado de actividad del sujeto sin medicar (Fármaco 3 covariante de la escala temporal $F_{1,9} = 11.09$, $P = 0.008$; Figura 4B). Metilfenidato no pudo ejercer efectos significantes sobre T2-RT en el tálamo ($F_{1,9} = 0.13$, $P > 0.7$). Se observó una diferencia en el nivel de tendencia en el caudado derecho ($F_{1,9} = 3.85$ $P = 0.08$).

En términos generales, T2-RT tan mayor corresponde a una perfusión inferior, los actuales hallazgos de aumento T2-RT en el putamen de niños con ADHD, y la correlación entre T2-RT y los marcadores objetivos de severidad de la enfermedad, son consistentes con algunos estudios anteriores. Adicionalmente, los actuales hallazgos también sugieren que una proporción considerable de la varianza entre los sujetos en el grado de hiperactividad y la falta de atención se puede explicar mediante diferencias de T2-RT dentro del putamen solo.

En resumen, los niños con ADHD ($n = 11$) tuvieron mediciones de mayor tiempo de relajación T2 (T2-RT) en el putamen bilateralmente que los controles sanos ($n = 6$; $P = 0.008$). Los tiempos de relajación correlacionados con la capacidad del niño a permanecer sentado ($r_s = -0.75$, $P < 0.001$), y su exactitud en la realización de una tarea de atención computarizada ($r_s = -0.81$, $P < 0.001$). El tratamiento diario controlado con placebo, cegado con metilfenidato alteró significantemente T2-RT en el putamen de niños con ADHD ($P = 0.006$), aunque la magnitud y

dirección del efecto fue fuertemente dependiente del estado de actividad de los niños sin medicar. Una tendencia similar pero no significante se observó en el caudado derecho. La medición de T2-RT en el tálamo no difirió significantemente entre los grupos, y no fueron afectados por el metilfenidato.

Métodos

5 **Evaluación de la Actividad y la Atención.** Los datos de actividad y atención se recolectaron como se describe previamente (Teicher et al., J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 35: 334-342, 1996). En resumen, los niños se sentaron frente a un ordenador y se evaluaron utilizando un GO/NO-GO CPT simple en el cual el sujeto responde a la presentación visual de un objetivo y retiene la respuesta a un estímulo objetivo que aparece en el centro de la pantalla a un intervalo inercial de 2 segundos fijos (Greenberg et al., Psychopharmacol. Bull. 23: 279-282, 1987). Los estímulos son formas geométricas simples que se puedan distinguir sin discriminación derecha/izquierda, y están diseñadas para permitir que los niños con dislexia la realicen así como los controles normales. Tres sesiones de prueba de 5 minutos se registraron durante un periodo de prueba de 30 minutos mientras que un sistema de análisis de movimiento por infrarrojo (Qualisys, Glastonbury, CT) registra el movimiento de pequeños marcadores reflectantes unidos a la cabeza, el hombro, el codo, y la espalda del niño. El sistema de análisis de movimiento almacena la posición vertical y horizontal precisa del centro de cada marcador 50 veces por segundo a una resolución de 0.04 mm.

20 Los resultados fueron analizados utilizando el concepto de "micro-eventos". Un nuevo micro-evento inicia cuando el marcador se mueve 1.0 milímetro o más de su ubicación más reciente en reposo, y se define por su posición y duración. El exponente de escala espacial es una medida de la complejidad espacial de la trayectoria de movimiento, y se calcula de la velocidad logarítmica de descomposición de la información a niveles progresivamente más bajos de resolución. El exponente de escala temporal es una medida estocástica invariante de escala de porcentaje de tiempo activo. Los valores oscilan de 0 (inmovilidad) a 1 (actividad incesante), y se calculan de la pendiente de la relación log-log entre la duración de micro-eventos y su frecuencia (Paulus et al., Neuropsychopharmacology 7:15-31, 1992). El software para la presentación de estímulos, la actividad del registro, y análisis de los resultados fue escrito por M. Teicher con licencia para Cygnex Inc (jtaylor@cygnex.com).

Procedimiento de fMRI de Relaxometría de T2 y Tiempo de Relajación

30 **Cálculos.** Los niños se colocaron en el escáner y fueron instruidos para permanecer tan calmados como sea posible. Las imágenes fueron adquiridas utilizando un escáner de resonancia magnética de 1.5-T (Signa, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) equipado con un conjunto de gradiente resonante cuerpo completo, capaz de realizar una imagen eco planar (Advanced NMR Systems, Inc., Wilmington, MA), y un cabezal de bobina con cuadratura estándar para detectar la imagen. Durante cada examen, 3 categorías de imágenes fueron obtenidas: (1) Imágenes Scout (por lo general imágenes sagitales ponderadas en T1); (2) imágenes axiales ponderadas en T1 correspondientes de alta resolución a través de los diez planos para los cuales se generaron mapas de T2; y (3) 32 conjuntos de imágenes eco planar, eco de espín, con TE incrementada por 4 msec en cada conjunto de imagen consecutiva (por ejemplo, TE (1) = 32 msec, TE (2) = 36 msec,... TE (32) = 160 msec) a través de los mismos diez planos axiales (TR = 10 seg, espesor de corte = 7 mm con una brecha de 3 mm, resolución en plano = 3.125 mm X 3.125 mm, FOV = 200 mm). Las 32 imágenes escalonadas TE luego fueron transferidas a una estación de trabajo fuera de línea y corregido para movimiento en plano utilizando una modificación del algoritmo de registro de imagen DART (Maas et al., Magn. Reson. Med. 37:131-139, 1997). El valor de T2-RT luego se estimó sobre una base de 40 manera de pixel por regresión lineal de la intensidad de señal S(x,y,n) asumiendo un decaimiento exponencial de S(x,y,n) con tiempo constante T2-RT(x,y), tal como $\ln S(x, y, TE(n)) = \ln S(x, y, TE = 0) - (TE(n)/T2-RT(x, y))$, donde (x,y) es la posición pixel y TE(n) es el tiempo de eco de espín correspondiente a la enésima imagen de la serie.

45 Los cálculos de T2-RT regional se hicieron para caudado anterior izquierdo y derecho, putamen, y tálamo (como una región de contraste) utilizando los límites anatómicos observados en imágenes ponderadas de T1 y de modo conservador circunscritos para evitar extralimitarse en el espacio ventricular (ver Figura 3A para las regiones de interés). La delimitación de las regiones y el análisis de datos de imágenes se realizaron en las imágenes codificadas, y el investigador responsable no se percataba de la identidad, diagnóstico, o condición tratamiento del sujeto. T2-RT se calculó a partir del valor medio de todos los pixeles designados, ya que la mediana provee una estimación regional menos susceptible a la contaminación mediante los valores esenciales de la materia blanca colindante y regiones del fluido cerebroespinal que la media.

50 La fiabilidad intrínseca de la medida de T2-RT se determinó utilizando un procedimiento del sujeto dentro con el reposicionamiento de la cabeza cuando sea necesario. Hubo un desfase entre el final de la primera sesión y el inicio de la segunda sesión de aprox. 5 minutos. Basándose en 8 comparaciones dentro de las sesiones con voluntarios adultos normales se observó una correlación de 0.942, y un diferencia del valor medio promedio de -0.17% para T2-RT del putamen.

55 **Análisis Estadístico.** Las diferencias entre los grupos se evaluó utilizando ANCOVA con la edad como una covariante. Aunque los grupos no difirieron significantemente en la edad, las mediciones de la conducta y fMRI

mostraron cambios dependientes de la edad, y ANCOVA minimiza este componente de la varianza del error. Las correlaciones se calcularon utilizando la prueba de Spearman Orden-Rango. Las diferencias entre las mediciones de la conducta y fMRI de sujetos con ADHD tratados con metilfenidato vs. placebo se evaluaron utilizando el ANCOVA de la medida repetida con la actividad placebo (escala temporal) como una covariable. Esto fue crucial en el análisis, ya que los efectos del metilfenidato son altamente dependientes de la frecuencia, y la actividad basal en el grupo placebo representa aprox. 50% de la magnitud del efecto de la medicación.

5

Otras Modalidades

Otras modalidades están dentro de las reivindicaciones anexas.

Tabla 1a. Correlación de Spearman entre tiempo de relajación T2 y comportamiento motriz durante CPT.

Regiones	Mediciones Descanso-Actividad		Escala Espacial de la Medida de Complejidad
	Escala Temporal	% Tiempo Inmóvil	
Bilateral			
Caudado	-0.098	-0.159	0.064
Putamen	-0.752§	-0.73§	0.63¥
Tálamo	0.152	0.194	-0.235
Unilateral			
Caudado D.	-0.115	-0.115	0.196
Caudado I.	-0.199	-0.270	0.054
R. putamen	-0.77§	-0.748§	0.618¥
Putamen I.	-0.691¥	-0.634¥	0.534‡
Tálamo R.	-0.361	0.087	0.029
Tálamo I.	0.306	0.270	-0.260
† p = 0.055; ‡ p < 0.05; ¥ p < 0.005; § p < 0.001			

10

Tabla 1b. Correlación de Spearman entre el tiempo de relajación T2 y el rendimiento CPT.

Región	Exactitud	Respuesta SD
<i>Bilateral</i>		
Caudado	-0.131	0.027
Putamen	-0.807§	0.652¥
Tálamo	0.281	-0.135
<i>Unilateral</i>		

ES 2 425 114 T3

Caudado D.	-0.020	-0.048
Caudado I.	-0.357	0.087
Putamen D.	-0.734§	0.629¥
Putamen I.	-0.708¥	0.538†
Tálamo R.	0.200	-0.072
Tálamo I.	0.366	-0.161
† p < 0.10; ‡ p < 0.05; ¥ p < 0.01; § p < 0.001		

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de CDP-colina y uridina para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de dependencia al alcohol de un mamífero.
2. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es para administración por vía oral.
- 5 3. El uso de la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es para una administración crónica.
4. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho mamífero es un humano, preferiblemente un niño, un adolescente o un adulto mayor.
- 10 5. El uso de la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es para la administración con un fosfolípido cerebral, preferiblemente lecitina, o un precursor de fosfolípido cerebral, siendo el precursor de fosfolípido un ácido graso o un lípido.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste de CDP-colina y uridina, para utilizar en el tratamiento de dependencia al alcohol.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica además se define como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

15

FIG. 1

**Respuesta de Etiqueta Abierta
(50% de reducción en HAMD-17;
semana 8 HAMD-17<7)**

**Fluoxetina, 20mg/día
 $18/41 = 0.44$**

**CDP-Colina, 500mg BID
 $6/12=0.50$**

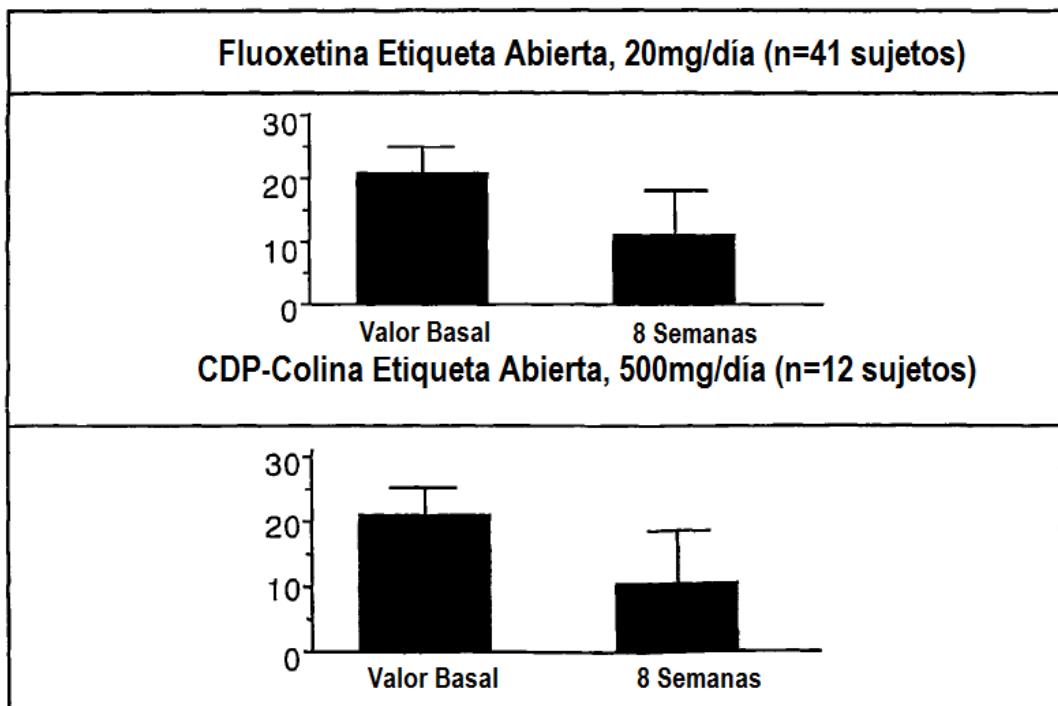
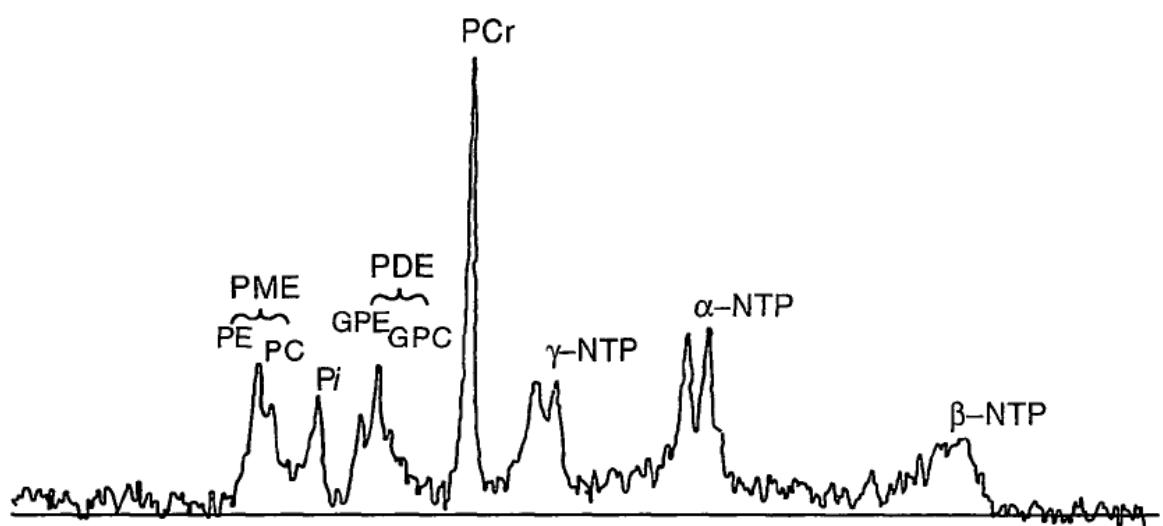


FIG. 2

MRS P31 Desacoplado Típico de Cortes Axiales de 5mm



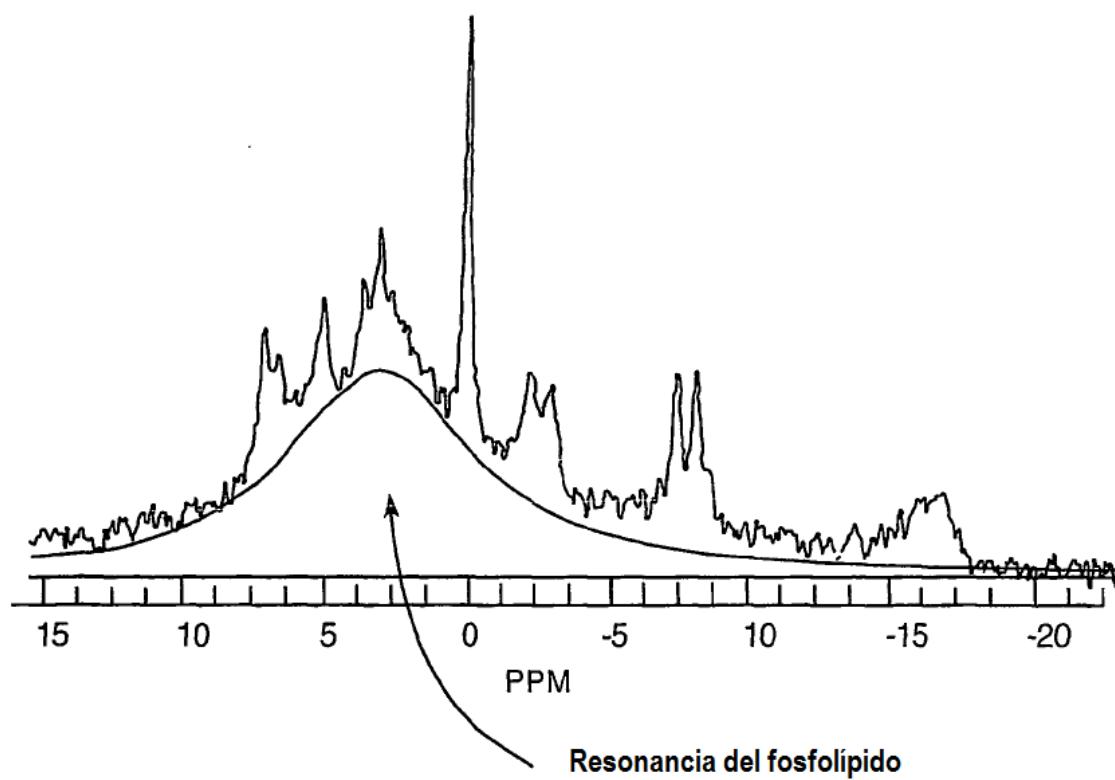


FIG. 3A

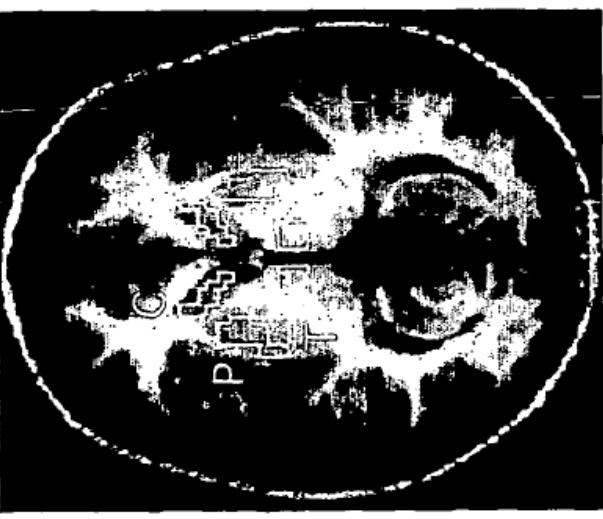


FIG. 3B

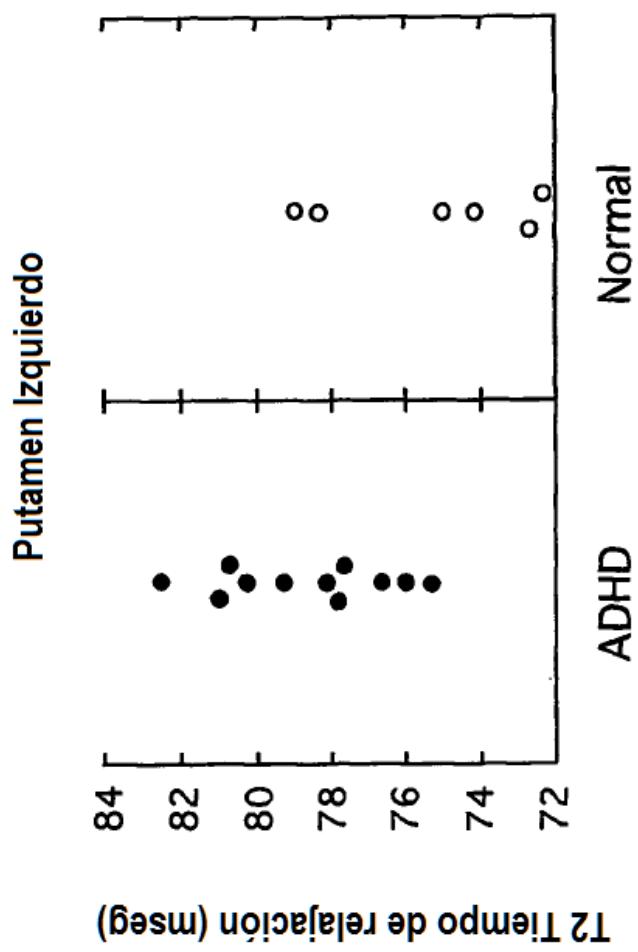


FIG. 4A

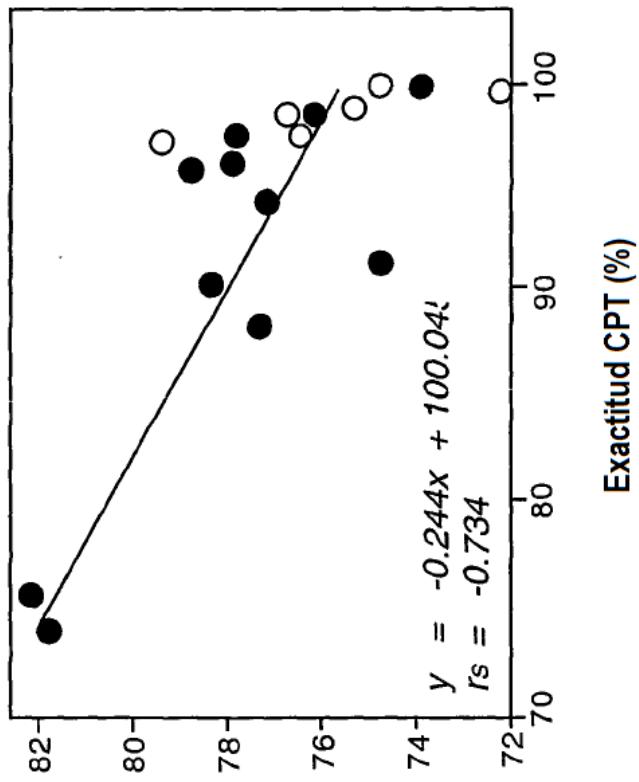


FIG. 4B

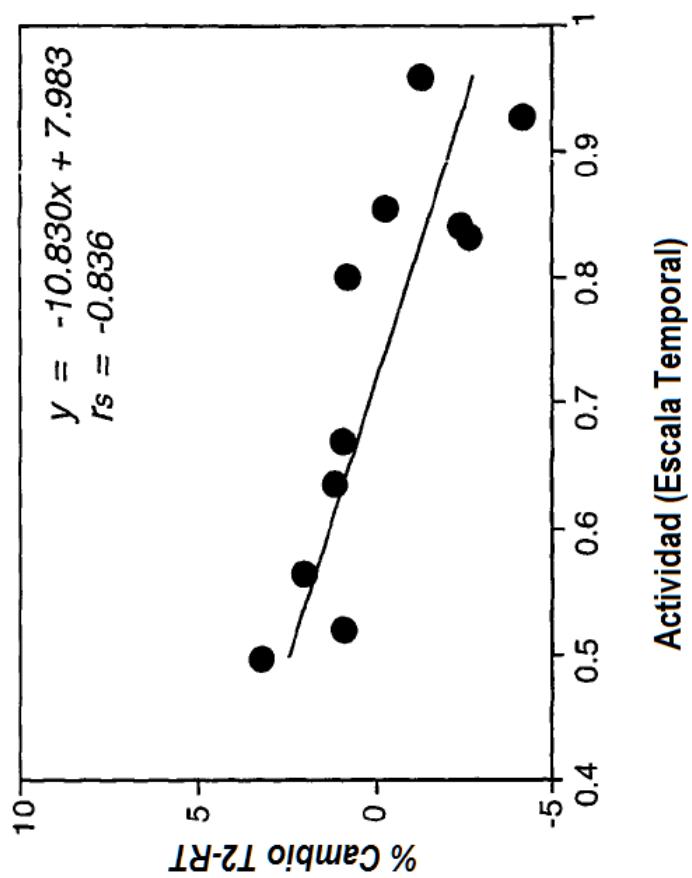


FIG. 5

