



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 214**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98939328 .5**

86 Fecha de presentación : **11.08.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **1011678**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2000**

54 Título: **Utilización de la mecamilamina para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos sensibles a la nicotina.**

30 Prioridad: **11.08.1997 US 55234 P**  
**22.09.1997 US 935364**  
**07.11.1997 WO PCT/US97/20689**

73 Titular/es: **University of South Florida**  
**4202 Fowler Avenue, Fao 126**  
**Tampa, Florida 33620-7900, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

72 Inventor/es: **Sanberg, Paul, Ronald;**  
**Shytle, Roland, Douglas y**  
**Silver, Archie, Aaron**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 299 214 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

Utilización de la mecamilamina para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos sensibles a la nicotina.

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con el ámbito de la farmacoterapia de trastornos neuropsiquiátricos que responden a la nicotina por administración de un antagonista de nicotina solo, particularmente mecamilamina, o en combinación con un agente neuroléptico. Son ejemplos de dichos trastornos la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el síndrome de Tourette y otros trastornos del movimiento.

**Técnica anterior**

El síndrome de Tourette (ST) es un trastorno neuropsiquiátrico autosómico dominante caracterizado por una variedad de síntomas, incluyendo múltiples tics motores y fónicos. Es un trastorno del movimiento hiperkinético expresado en gran medida mediante movimientos motores repentinos, rápidos, breves, recurrentes, sin ritmo y estereotipados (tics motores) o sonidos (tics fónicos), experimentados como impulsos irresistibles, pero que pueden ser suprimidos durante períodos de tiempo variables (Tourette Syndrome Classification Study Group, Arch Neurol 50:1013-16). Los tics motores incluyen generalmente guiños de ojos, sacudidas de cabeza, encogimientos de hombros y muecas faciales, mientras que los tics fónicos o vocales incluyen aclaramiento de garganta, resuellos, gañidos, chasquidos de lengua y coprolalia. Los síntomas comienzan típicamente en la infancia y van de relativamente leves a muy graves en el curso de la vida de un paciente (Robertson MM, Br J Psychiatry, 154:147-169, 1989). Muchos pacientes con ST exhiben también otras anormalidades neuropsiquiátricas, incluyendo síntomas obsesivo compulsivos (Pauls DL y col., Psychopharm Bull, 22:730-733, 1986), hiperactividad y déficits de atención (Comings DE, Himes JA, Comings BG, J Clin Psychiatry, 51:463-469, 1990). También son frecuentes problemas con un mal genio extremado o un comportamiento agresivo (Riddle MA y col., Wiley Series in Child and Adolescent Mental Health, Eds. Cohen DJ, Bruun, RD, Leckman JF, New York City, John Wiley and Sons, pp. 151-162, 1988; Stelf ME, Bornstein R.A, Hammond L, A survey of Tourette syndrome patients and their families: the 1987 Ohio Tourette Survey, Cincinnati, Ohio Tourette Syndrome Association, 1988), al igual que el rechazo a la escuela y las discapacidades de aprendizaje (Harris D, Silver AA, Learning Disabilities, 6(1):1-7, 1995; Silver AA, Hagin RA, Disorders of Learning Childhood, Noshpitz JD, ed. New York City: Wiley, pp. 469-508, 1990).

Aunque la patogénesis del ST es aún desconocida, se ha propuesto una excesiva dopamina del estriado y/o hipersensibilidad de los receptores de dopamina (Singer HS y col., Ann Neurol, 12:361-366, 1982), en gran medida en base a la efectividad terapéutica de los antagonistas de los receptores de dopamina. El ST es frecuentemente tratado con el antagonista de dopamina haloperidol (Haldol®, McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ), que es efectiva en aproximadamente un 70% de casos (Erenberg G, Cruse RP, Rothner, AD, Ann Neurol, 22:383-385, 1987; Shapiro AK, Shapiro E, Wiley series in child and adolescent mental health, Eds. Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF, New York City, John Wiley and Sons, pp. 267-280, 1988). Otros neurolépticos incluyen pimozida (Shapiro ES y col., Arch Gen Psychiatry, 46:722-730, 1989), flufenazina (Singer HS, Gammon K, Quaskey S. Pediat Neuroscience, 12:71-74, 1985-1986) y risperidona (Stamenkovic y col., Lancet 344:1577-78, 1994). Una medicación alternativa frecuentemente empleada es el agonista  $\alpha$ -adrenérgico clonidina, que también es efectivo el trastorno asociado de hiperactividad con déficit de atención (THDA), pero que sólo presenta un 40% de éxito para los tics motores y vocales (Bruun RD, J Am Acad Child Psychiatry, 23:126-133, 1984; Cohen DJ y col., Arch Gen Psychiatry 37:1350-1357, 1980). Otras medicaciones que se han utilizado con grados variables de efectividad incluyen clonazepam (Gonce M, Barbeau A. Can J Neurol Sci 4:279-283, 1977), naloxona (Davidson PW y col., Appl Res Ment Retardation 4: 1-4, 1983) y fluoxetina (Riddle MA y col., J Am Acad Child Adol Psychiatry 29:45-48, 1990). Una de las medicaciones más comúnmente utilizadas es el haloperidol (Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD, Ann Neurol, 22:383-385, 1987). Sin embargo, las dosis terapéuticas de haloperidol tienen frecuentes efectos colaterales que afectan a la aceptación, incluyendo dificultad en la concentración, somnolencia, depresión, aumento de peso, síntomas de tipo parkinsoniano - y con el uso a largo plazo - disquinesia retardada (Shapiro AK, Shapiro E, Tourette's syndrome and Tic Disorders: Clinical Understanding and Treatment. Wiley series in child and adolescent mental health. Eds. Cohen, DJ, Bruun, RD, Leckman JF, New York City, John Wiley and Sons, pp. 267-298, 1988). El efecto colateral de la disquinesia retardada es particularmente molesto, porque puede añadir movimientos involuntarios anormales adicionales de la lengua, de la mandíbula, del tronco y/o de las extremidades.

Erenberg y col., (Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD, Ann Neurol 22:383-385, 1987) vieron que la mayoría de los pacientes con ST dejaban de usar su haloperidol u otras medicaciones neurolépticas hacia los 16 años de edad, frecuentemente debido a estos efectos colaterales. Después de que los pacientes con ST dejan la medicación debido a los efectos colaterales, tienen menos control sobre el habla y el movimiento, lo que descalifica a muchos para trabajos de responsabilidad a tiempo completo. El público, incluyendo los agentes del cumplimiento de la ley, identifican con frecuencia los síntomas como intoxicación. Los movimientos inesperados y la coprolalia causan grandes dificultades sociales.

Se ha visto que las inyecciones sistémicas o intracaudadas de nicotina potencian profundamente la catalepsia inducida por reserpina en ratas (Montgomery SP, Moss DE, Manderscheid PZ, Marijuana 84. Eds. Harvey DJ, Paton WDM, Oxford, Inglaterra, IRL Press, pp. 295-302, 1985; Moss DE y col., Life Sci 44:1421-1525, 1989). Estudios de

seguimiento demostraron que bajas dosis de nicotina podrían también potenciar la catalepsia inducida por haloperidol en ratas (Sanberg PR y col., *Biomedicine and Pharmacotherapy* 43:19-23, 1989; Emerich DF, Norman AB, Sanberg PR, *Psychopharmacol Bull* 27(3):385-390, 1991; Emerich DF y col., *Pharmacol Biochem Behav* 38:875-880, 1991). Estos hallazgos preclínicos sugerían que la nicotina podría potenciar también las propiedades terapéuticas de los  
5 neurolépticos en el tratamiento de los trastornos del movimiento hiperkinético tales como el ST.

En una prueba clínica preliminar, diez pacientes con ST continuaron recibiendo haloperidol y añadieron goma de nicotina masticable Nicorette® (2 mg). Los pacientes experimentaron un alivio rápido, sorprendente y marcado de los tics y de otros síntomas del ST que no estaban óptimamente controlados mediante el haloperidol solo (Sanberg PR y col., *Biomedicine and Pharmacotherapy* 43:19-23, 1989). En dos estudios posteriores, la goma de nicotina redujo los tics en pacientes que ya recibían haloperidol, mientras que la goma con placebo no tenía efecto (McConville BJ y col., *Am J Psychiatry* 148:793-794, 1991; McConville BJ y col., *Biological Psychiatry*, 31:832-840, 1992). Sin embargo, los beneficios de la goma eran de corta duración (1-4 horas) y el sabor amargo y los efectos colaterales gastrointestinales limitaron la aceptación (McConville BJ y col., *Biological Psychiatry* 31:832-840, 1992).  
10

Se estudió el parche transdérmico de nicotina de 7 mg y 24 horas (Nicoderm® TNP) en 11 pacientes con ST que no respondían de manera óptima al tratamiento actual con neurolépticos (Silver AA y col., *The Effects of Nicotine on Biological Systems II*. PBS Clarke, M. Quik y K. Thureau, (Eds.); *Advances in Pharmacological Sciences*, Birkhauser Publishers, pp. 293-299, 1995). Se grabaron en vídeo los tics de los pacientes antes de que comenzara el tratamiento y 3 horas después de iniciarse el tratamiento. La frecuencia y la gravedad de los tics se redujeron en un 47% y un 34%, respectivamente, a las tres horas. Los pacientes con el menor control por el tratamiento con neurolépticos mostraron una mejoría más dramática que los pacientes cuyo tratamiento neuroléptico por sí solo había sido más efectivo. Los efectos del TNP persistieron durante más tiempo que las esperadas 24 horas. En dos pacientes con síntomas de ST incapacitante antes del TNP, el efecto duró de 3 semanas a 4 meses sin mayor administración de nicotina.  
15

Para explorar aún más la respuesta terapéutica potencial a largo plazo al TNP en pacientes con ST, se hizo un seguimiento de veinte pacientes con ST (17 niños y adolescentes y 3 adultos), en 18 de los cuales los síntomas de tics no estaban controlados con neurolépticos y 2 de los cuales estaban libres de medicación, durante períodos de tiempo variables tras la aplicación de dos TNP (Silver AA y col., *J Amer Acad Child & Adolescent Psychiatry*, 35(12):1631-1636, 1996; Shytle RD y col., *Drug Development Research*, 38(3/4):290-298, 1996). Aunque había un amplio rango de respuestas individuales, se determinó que cada aplicación de un solo TNP producía una reducción significativa en las puntuaciones medias de la Escala de Gravedad de Tics Global de Yale que duraba aproximadamente 1-2 semanas. Así, la nicotina transdérmica era un accesorio efectivo de la terapia con neurolépticos del ST y ayudó cuando se administró sola a dos pacientes.  
20

Se ha observado que el 50% de los niños que se presentan con ST también tienen el Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención ("THDA"). El THDA es un trastorno neurobiológico caracterizado por una alteración de la atención, una mayor impulsividad e hiperactividad. El THDA es actualmente la condición psiquiátrica de la infancia más comúnmente diagnosticada, con unos 3,5 millones de afectados. Además, el 60% de los adolescentes con THDA continúan teniendo síntomas en la edad adulta, representando otros 2,5 millones de pacientes.  
25

La presente solicitud de patente se relaciona con el uso de mecamilamina (3-metilamino-2,2,3-trimetil-norcanfano). La mecamilamina es bien conocida como antagonista de la nicotina y bloquea los ganglios que la nicotina estimula. Primeramente introducida como antihipertensor, la mecamilamina bloquea la transmisión de los ganglios simpáticos y produce así vasodilatación y una caída en la presión sanguínea (Taylor P, En: Goodman LS, Gilman A (eds) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McMillan Publishing Co., New York City, pp. 193-95, 1996). El bloqueo ganglionar generalizado puede dar lugar también a atonía de la vejiga y del tracto gastrointestinal, a alteración de la función sexual, a cicloplejia, a xerostomía, a disminución de la transpiración y a hipotensión postural. Aunque el uso clínico de mecamilamina como agente ganglionar ha sido en gran medida substituido por medicaciones antihipertensoras más efectivas, los científicos siguen interesados en la mecamilamina por su capacidad para bloquear los sitios de unión de la nicotina en el cerebro (véase, v.g., Martin BR, Onaivi ES, Martin TJ, *Biochemical Pharmacology* 38:3391-3397, 1989; y Banerjee S y col., *Biochemical Pharmacology* 40(9):2105-2110, 1990). Estos sitios de unión de la nicotina, conocidos como receptores acetilcolinérgicos nicotínicos (nACh), se activan normalmente en el cerebro por la acetilcolina, un neurotransmisor importante.  
30

La nicotina, a través del tabaco en formas diversas, ha sido uno de los fármacos más ampliamente utilizados durante siglos (Wilbert J, *J Ethnopharmacol* 32(1-3):179-186, 1991). La nicotina es un potente modulador de los nACh (Changeux JP, *Sci Amer* (Noviembre) pp. 58-62, 1993). A través de estos receptores, la nicotina activa la liberación presináptica de varios neurotransmisores, incluyendo la acetilcolina, la norepinefrina, la serotonina y la dopamina (Balfour DJK, *Pharmacological Therapeutics* 16:269-282, 1982). Los agentes que pueden modular las neurotransmisiones monoaminérgicas centrales actuando sobre los nACh pueden ser útiles terapéuticamente para tratar trastornos neuropsiquiátricos (Jarvick ME, *Br J Addict* 86:571-575, 1991; Newhouse PA, Hughes JR, *Br J Addict* 86:521-526, 1991; y Hughes J, Clarke PBS (Eds): *The effects of nicotine on biological systems II*. Abstract S40, 1994; Decker MW y col., *Life Sci* 56:545-570, 1995).  
35

A diferencia de algunos agentes bloqueantes ganglionares, que no alcanzan fácilmente el sistema nervioso central (SNC), se ha dicho que la mecamilamina produce efectos centrales en humanos, tales como el bloqueo de las acciones sobre el SNC de la nicotina (Martin BR, Onaivi ES, Martin TJ, *Biochemical Pharmacology* 38:3391-3397, 1989) y  
40

la alteración del funcionamiento cognitivo (Newhouse PA y col., *Neuropsychopharmacology* 10:93-107, 1994), de las ondas eléctricas cerebrales (Pickworth WB, Herning RI, Henningfield JE, *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 30:149-153, 1988) y del flujo sanguíneo cortical (Gitalman DR, Prohovnik I, *Neurobiology of Aging* 13:313-318, 1992).

5 Aunque la mayoría de los estudios animales utilizaban más de 0,5 mg/kg, Driscoll vio que una pequeña dosis de sólo mecamilamina (<0,3 mg/kg, no 0,5 mg/kg) a ratas de alta evitación aumentaba su éxito de evitación casi tanto como 0,1 mg/kg de nicotina (pero menos que 0,2 mg/kg de nicotina). En base a sus experimentos, Driscoll concluyó que “la mecamilamina puede ejercer efectos impredecibles sobre ratas a niveles de dosificación usados para bloquear la nicotina en pruebas de comportamiento” (Driscoll P, *Psychopharmacologia (Berl.)* 46:119-21, 1976).

10 En un estudio reciente del receptor de nicotina (sitio de unión de la nicotina) y su canal de iones (sitio de unión de la mecamilamina), Banerjee y col. describieron que la mecamilamina y varios análogos de nicotina tienen una alta afinidad por el sitio de la mecamilamina. Al igual que la mecamilamina, diversos análogos de la nicotina también tienen efectos antinicotínicos (Banerjee S y col., *Biochem Pharmacol* 40(9):2105-10, 1990). También se está investigando sobre alcaloides que actúan sobre los canales de los receptores de nicotina (Daly JW: *Alkaloids as Agonists, Antagonists and Noncompetitive Blockers of Nicotinic Receptor Channels*. En: *Proceedings of Nicotinic Acetylcholine Receptors as Pharmaceutical Targets*. 24-25 de Julio de 1997, Washington, DC).

20 Muchos trastornos neuropsiquiátricos conllevan movimientos anormales o involuntarios, incluyendo, aunque sin limitación, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), el ST, el THDA, la hemidistonia y la enfermedad de Huntington. Estos trastornos pueden estar causados por desequilibrios neuroquímicos en los ganglios basales del cerebro. La acetilcolina, al activar los nAChR de los ganglios basales, regula la actividad motora en humanos. La acción de los nAChR en los ganglios basales ha sido bien documentada (Clarke PBS, Pert A, *Brain Res* 348:355-358, 1985). La estimulación nicotínica excita la actividad en las células productoras de dopamina (DA) en los ganglios basales (Clarke PBS y col., *J Pharmacol Exper Therapeutics* 246:701-708, 1988; Grenhoff J, Aston-Jones G, Svennson TH, *Acta Physiol Scand* 128:351-358, 1986; Imperato A, Mulas A, Di Chiara G, *Eur J Pharmacol* 132:337-338, 1986), mientras que la mecamilamina bloquea el nAChR e inhibe la liberación de DA por las estructuras de los ganglios basales (Ahtee L, Kaakkola S, *Br J Pharmacol* 62:2-13-218, 1978).

30 La Patente EE.UU. N° 5.774.052 de Rose y Levin describe combinaciones de agonistas-antagonistas para reducir el uso de nicotina y de otros fármacos. En combinación con nicotina, se dio el antagonista nicotínico mecamilamina para tratar la dependencia del tabaco. Rose y Levin propusieron incluir tanto nicotina como mecamilamina en un parche. Rose y Levin sugirieron también que dichas combinaciones de agonistas-antagonistas podrían ser usadas en otros trastornos psicopatológicos y casos que implicaran disfunción neuronal (v.g., depresión maníaca, esquizofrenia e hipertensión debida a trastorno autónomo simpático).

35 Beneficiaría a los pacientes poder tener un mejor control de los síntomas y menos efectos colaterales. En particular, sería preferible tomar un único fármaco, como hicieron los pacientes en al menos algunos de los informes aquí expuestos. Nuestra experiencia clínica con mecamilamina en pacientes humanos con una variedad de diagnósticos apoya una variedad de usos. Se describe aquí un mejor control de los síntomas con un antagonista de la nicotina (mecamilamina) solo o en combinación con neurolépticos para el tratamiento de una variedad de trastornos neuropsiquiátricos que responden a la nicotina.

#### 45 **Descripción de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva terapia para pacientes con trastornos neuropsiquiátricos que responden a la nicotina.

50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una terapia con menos efectos colaterales para mejorar la aceptación de la medicación por parte del paciente, así como para mejorar su calidad de vida y funcionamiento social.

Aquí se describe un uso para el tratamiento de un individuo con trastornos neuropsiquiátricos que responden a la nicotina consistente en administrar al individuo una cantidad efectiva de mecamilamina, un estereoisómero o un análogo de mecamilamina. La cantidad efectiva de mecamilamina es aquella que mejora los signos y síntomas del individuo. En trastornos de tics, la cantidad efectiva es la cantidad que disminuye la frecuencia y/o gravedad de los tics en el individuo. Adicionalmente, puede haber una etapa adicional de administración al individuo de una cantidad efectiva de un fármaco neuroléptico. Son ejemplos de fármacos neurolépticos haloperidol, pimozida, flufenazina y risperidona.

60 Son ejemplos de trastornos que responden a la nicotina trastornos del movimiento tales como el Síndrome de Tourette, los temblores esenciales, la hemidistonia, la disquinesia retardada y la Enfermedad de Huntington (EH). Son ejemplos de otros trastornos psiquiátricos que responden a la nicotina la esquizofrenia, la depresión, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el trastorno bipolar, los brotes de ira y el trastorno obsesivo-compulsivo.

#### 65 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra las estructuras químicas de la mecamilamina y de otros varios antagonistas nicotínicos.

## Mejor modo de llevar la invención a la práctica

Hemos demostrado previamente que la nicotina, cuando se añade a un tratamiento neuroléptico con haloperidol o lo sustituye, producía un alivio rápido y marcado de los tics y de otros síntomas del ST no controlados por los neurolépticos por sí solos. Al usar catalepsia inducida con neurolépticos como modelo para comprender las acciones terapéuticas de los neurolépticos y de la nicotina en pacientes con ST, se propuso inicialmente que la nicotina potencia las acciones de los antagonistas D2 sobre la catalepsia activando las interneuronas colinérgicas del estriado desinhibidas que inervan las neuronas de proyección del GABA estriatopálidas. Así, se produce una inhibición aditiva del globo pálido (Emerich DF y col., *Pharmacol Biochem Behav* 38:875-880, 1991). Sin embargo, como la nicotina tiene acciones neurofarmacológicas complejas, ha sido difícil elucidar el mecanismo exacto mediante el cual la nicotina interacciona con los neurolépticos para reducir los síntomas del ST. Una hipótesis es que la nicotina transdérmica ejerce su efecto terapéutico provocando una inactivación persistente del receptor de nicotina (Shytle RD y col., *Drug Development Research* 38(3/4):290-298, 1996). Se ha observado *in vitro* una acción neurofarmacológica consistente con esta hipótesis (Lukas RJ, *Drug Dev Res* 38:136-48, 1996).

En unos cuantos pacientes con ST que no respondían a los tratamientos habituales, vimos que la mecamilamina, el antagonista de los receptores de nicotina aprobado para el tratamiento de la hipertensión, también reducía los síntomas del ST. La mejoría en los síntomas del ST después del tratamiento con mecamilamina solo o en combinación con neurolépticos era inesperada, ya que se esperaba generalmente que los efectos de la mecamilamina se opusieran a los de la nicotina: si se producen menos tics con nicotina, se esperarían más tics con mecamilamina. Así, la mejoría significativa que se ve en pacientes con tratamiento con mecamilamina es un desarrollo sorprendente. Pensamos que, además de la mecamilamina, otros antagonistas de los receptores de nicotina, discutidos con detalle a continuación, podrían ser también usados. Más aún, en base a los efectos sobre enfermedades coexistentes, pensamos que los antagonistas de los receptores de nicotina son útiles no sólo en el ST, sino también en otros trastornos neuropsiquiátricos tales como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), los Temblores Esenciales (TE), la Disquinesia Retardada (DR), la Depresión (D) y la Enfermedad de Huntington (EH). También se puede esperar que los antagonistas de la nicotina afecten a otros trastornos que responden a la nicotina (v.g., esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, brotes de ira y estados de pánico).

La hemidistonía responde también a la nicotina y es un trastorno del movimiento focal que afecta a un brazo y una pierna de un lado del cuerpo. Generalmente se desarrolla en la edad adulta, permanece estable y raramente se extiende a otras partes del cuerpo. Es parte de una familia de síndromes que también incluyen tortícolis espasmódica (espasmos intermitentes que giran o inclinan la cabeza). En distonías generalizadas y segmentales, que afectan a una mayor parte del cuerpo, se han probado fármacos anticolinérgicos, benzodiazepinas, baclofeno, carbamazepina, reserpina y levodopa para el alivio de los síntomas. En distonías focales graves, se puede inyectar una solución diluida de toxina botulínica en el músculo afectado o se pueden denervar los nervios quirúrgicamente. También se puede esperar que la hemidistonía responda a la mecamilamina

## Definiciones

Los “antagonistas de la nicotina”, de los que la mecamilamina no es sino un ejemplo, son una categoría amplia y en crecimiento. Una lista verdaderamente exhaustiva de dichos compuestos llevaría aquí mucho espacio. La siguiente discusión no pretende ser exhaustiva, sino enseñar cómo identificar compuestos abarcados por este término. Se describieron antagonistas nicotínicos actualmente interesantes y compuestos relacionados en investigación por parte de Daly JW (antes citado). Clark y Reuben (Br. J. Pharmacol. 117:595-606, 1996) describen la dihidro-beta-eritroidina, la metillicaconitina, la clorisondamina y el trimetafano. Se identificaron la normecamilamina, la N-(1,2,2)trimetil-1-biciclo[2,2,1]hep-til-bencenamina, el dimetilaminoisocanfano, el exoaminonorborno, la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, la 2,2,6,6-tetrametil-4-aminopiperidina y la pempidina como antagonistas nicotínicos activos (Banerjee y col., *Biochemical Pharmacology* 40: 2105-2110, 1990). Este artículo y sus métodos de ensayo son aquí incorporados como referencia. Como ejemplos adicionales de antagonistas de la nicotina, se incluyen la erisodina (Decker, *European Journal of Pharmacology* 280:79-89, 1995), los ésteres metílicos de ácidos feniltropanocarboxílicos (Lemer-Marmarosh y col., *Life Sciences* 56(3):PL 67-70, 1995), análogos de arilpempidina (Wang y col., *Life Sciences* 60(15):1271-1277, 1997) y la ibogaína (Daly, *Biochemical Pharmacology* 40(9):2105-10, 1990).

Además, se han estudiado los diversos estereoisómeros y análogos substituidos de mecamilamina en cuanto a su actividad (Stone y col., *J Med Pharm Chem* 5(4); 665-90, 1962, aquí incorporado como referencia). Se perdió rutinariamente la actividad, estudiada en ratas mediante convulsiones y dilatación de pupila por la nicotina, con substituciones mayores para los grupos metilo. Tanto los grupos metilo como dimetilo sobre el grupo amino eran más activos que otros substituyentes. La forma *d* era activa; sin embargo, el racemato *dl* parecía ser ligeramente más activo. En consecuencia, postulamos que la forma *l* tiene una actividad significativa en este uso de la mecamilamina. Stone y col. refirieron que la forma *exo* (el grupo metilamino está en el mismo plano que el puente de metileno) era siempre más fuerte que la forma *endo* (el grupo metilamino está por debajo del puente de metileno y tiende a estar dentro de la jaula creada por el puente). Además, también era activa una estructura parcial, el 2,2-dimetil-3-metilaminobutano. Ligeras diferencias en actividad entre diferentes modelos para la forma *d* y otros análogos indica que puede haber actividad y efectividad diferenciales en trastornos neuropsiquiátricos.

## ES 2 299 214 T3

Se describen otros antagonistas de la nicotina en EE.UU. 4.837.218 (Bicicloalcanoaminas alquiladas para lesión neurotóxica), en la Patente EE.UU. N° 2.894.987 (N-Alil-2-aminoisocanfano), en la Patente EE.UU. N° 3.148.118 (Agentes analépticamente activos), en la Patente EE.UU. N° 3.164.601 (Derivados de aminonorcanfano N-sustituídos analépticamente activos).

5 “Efecto beneficioso” es una mejoría observable sobre los signos y síntomas basales clínicamente observables. Por ejemplo, un efecto beneficioso en trastornos motores incluye reducciones en la frecuencia o gravedad de los tics, pero las mejorías también se pueden manifestar indirectamente a través de reducciones en la ansiedad, los brotes de agresividad y los impulsos premonitorios que con frecuencia preceden o componen la gravedad de los movimientos anormales. Los efectos del tratamiento pueden ser cuantificados por las observaciones clínicas y por puntuación mediante cinta de vídeo. Como efectos beneficiosos en trastornos obsesivo compulsivos, se incluye la disminución en el comportamiento obsesivo o compulsivo, que puede ser confirmada por los informes del paciente. Suemaru y col. (antes citado) han propuesto que el temblor de cola en rata inducido por nicotina puede ser usado para rastrear compuestos para tratar los temblores. La administración repetida de nicotina puede inducir hiperactividad locomotora y un temblor de cola en ratas que se bloquea con mecamilamina (0,1-1 mg/día, ip), pero no con hexametonio, que no entra fácilmente en el cerebro. La clonidina centralmente activa (agonista -adrenérgico) y la prazosina (antagonista -adrenérgico) redujeron el temblor de la cola más marcadamente que la hiperactividad. Sin embargo, el haloperidol y la clorpromazina centralmente activos (antagonistas dopaminérgicos) redujeron la hiperactividad más marcadamente que el temblor de la cola (Suemaru K., Oishi R, Gomita Y, Arch Pharm 350:153-57,1994).

20 La Escala de Gravedad de los Tics Global de Yale (YGTTTS) es la escala de clasificación de valoración clínica más ampliamente utilizada para valorar los síntomas de los tics. Proporciona una medida objetiva de la frecuencia o gravedad de los tics basada en observaciones clínicas. Esta escala incluye un inventario de síntomas de tics que se rellena en base al recuerdo personal del paciente de los tics que se produjeron a lo largo de la semana anterior. Usando este inventario como guía, el clínico clasifica entonces la gravedad de los tics tanto motores como vocales en cuatro dimensiones independientes: número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia. Además, también hay una clasificación aparte de alteración global que caracteriza el impacto del trastorno sobre la función social del paciente, su autoestima, etc., en la semana previa.

30 Un método objetivo para clasificar los síntomas de tics emplea la grabación en vídeo de los pacientes. Se ve una cinta de vídeo de al menos cinco minutos y se registran la frecuencia y la gravedad de los tics motores y vocales. La grabación en vídeo ha demostrado ser una ayuda valiosa para los sistemas de clasificación clínica para pruebas de fármacos (Leckman JF, y col., Arch Gen Psychiatry, 48:324-328, 1991; Shapiro ES, y col., Arch Gen Psychiatry, 46:722-730, 1989; McConville BJ, Fogelson MH, Norman AB, Klykylo WM, Manderscheid MA, Parker KW, Sanberg PR, Am J Psychiatry, 148:793-794, 1991; Silver AA, Shytle RD, Philipp MK, Sanberg PR, The Effects of Nicotine on Biological Systems II. PBS Clarke, M. Quik y K. Thurau, (Eds.); Advances in Pharmacological Sciences, Birkhauser Publishers, pp. 293-299, 1995; Reveley MA, y col., Journal of Psychopharmacology Supplement, A30, 117, 1994) y estudios de reto (Chappell PB, y col., Adv Neurol 58:253-262, 1992; Lombroso PJ y col., Neurology 41:1984-1987, 1991). En una publicación reciente, Chappell y colaboradores (Chappell PB, y col., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 33: 386-393, 1994) validaron la frecuencia de los tics tanto motores como vocales mediante cinta de vídeo y vieron que dichos datos guardaban una buena correlación con las escalas de clasificación clínica establecidas.

45 “Fármaco neuroléptico”, tal como se usa aquí, es un fármaco que afecta al pensamiento, al sentimiento y al estado neurológico, particularmente al movimiento y a la postura (como en el ST). Casi todos los fármacos neurolépticos tienen un fuerte efecto extrapiramidal, dando lugar a disquinesia retardada (véase lo que antecede). Son ejemplos de fármacos neurolépticos el haloperidol (Haldol<sup>®</sup>, McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ), la pimozida (Orap<sup>®</sup>, Teva Pharmaceuticals, Kulpsville, PA), la flufenazina y la risperidona (Risperdal<sup>®</sup>, Janssen Pharmaceutical, Titusville, NJ).

50 El término “cantidad efectiva” se refiere a la cantidad de antagonista de la nicotina que es necesaria para obtener un beneficio. La cantidad precisa requerida variará dependiendo del compuesto particular seleccionado, de la edad y del peso del sujeto, de la gravedad del trastorno, de la vía de administración, etc., pero puede ser fácilmente por experimentación rutinaria, como se describe a continuación en los ejemplos clínicos. En general, sin embargo, una cantidad efectiva variará entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 6 mg/kg al día, preferiblemente entre aproximadamente 0,002 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg, más preferiblemente entre aproximadamente 0,005 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg y lo más preferible entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1,5 mg/kg. Una dosis inicial para adultos con ST resistente a fármacos es aproximadamente 2,5 mg al día, ajustando la dosificación según el regreso de los síntomas (véanse las historias de casos a continuación). Un niño pequeño con THDA leve comienza preferiblemente con 1 mg al día o menos. La cantidad efectiva de un fármaco neuroléptico es la cantidad mínima que, cuando se combina con un antagonista de la nicotina, alivia los síntomas. Nuestra experiencia clínica sugiere que algunos pacientes pueden no necesitar ningún fármaco neuroléptico para conseguir el máximo beneficio.

65 El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a una falta de toxicidad inaceptable en un compuesto, tal como una sal o un excipiente. Como sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen aniones inorgánicos tales como cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, sulfito, nitrato, nitrito, fosfato y similares, y aniones orgánicos tales como acetato, malonato, piruvato, propionato, cinamato, tosilato, citrato y similares. Se describen ampliamente excipientes farmacéuticamente aceptables por parte de E.W. Martin, en Remington’s Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co.).

Las composiciones farmacéuticas que contienen antagonistas de la nicotina pueden contener uno o más sopor-  
tes farmacéuticos. El término “soporte farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier excipiente generalmente  
aceptable que sea relativamente inerte, no tóxico y no irritante. Cuando el soporte sirve como diluyente, puede ser  
un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Se  
5 pueden preparar formas de dosificación unitaria farmacéuticas para administración por cualquiera de varias vías, in-  
cluyendo, aunque sin limitación, la oral y la parenteral (especialmente por inyección intramuscular e intravenosa, o  
por implante subcutáneo o administración transdérmica). Son representativos de tales formas las tabletas, las cápsulas  
de gelatina blanda y dura, los polvos, las pastillas, las gomas de mascar, las emulsiones, las suspensiones, los jarabes,  
10 las soluciones, las soluciones inyectables estériles y los polvos empaquetados estériles. Las composiciones que con-  
tienen antagonistas de la nicotina pueden ser formuladas por procedimientos conocidos en la técnica para obtener una  
liberación rápida, mantenida o retardada de cualquiera o de todos de los compuestos tras su administración.

Como la formulación del antagonista de la nicotina de la presente invención está bien adaptada para la administra-  
ción oral, los soportes preferidos facilitan la formulación en forma de tabletas o de cápsulas. Se pueden usar excipien-  
tes farmacéuticos sólidos tales como estearato de magnesio, carbonato de calcio, sílice, almidón, sacarosa, dextrosa,  
15 polietilenglicol (PEG), talco y similares con otros adyuvantes farmacéuticos convencionales, incluyendo rellenos,  
lubricantes, agentes humectantes, agentes conservantes, agentes desintegrantes, agentes saborizantes y ligantes, tales  
como gelatina, goma arábiga, celulosa, metilcelulosa y similares, para formar mezclas que pueden ser usadas tal cual  
o que pueden ser tabuladas, encapsuladas o preparadas en otras formas adecuadas según se ha indicado anteriormente.  
20 Se da una descripción general de formulación en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co.).

#### *Modos de administración*

La administración es preferiblemente por dosificación oral, pero puede ser aplicación transdérmica, pulverización  
25 intranasal, inhalación bronquial, supositorio, inyección parenteral (v.g., inyección intramuscular o intravenosa) y si-  
milares. Como soportes para administración parenteral, se incluyen, sin limitación, soluciones acuosas de dextrosa,  
manitol, manosa, sorbitol, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de  
sésamo, copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno y similares. Se pueden incluir adicionalmente con-  
servantes, estabilizadores, antioxidantes, antimicrobianos y agentes tamponantes adecuados, por ejemplo BHA, BHT,  
30 ácido cítrico, ácido ascórbico, tetraciclina y similares. Alternativamente, se puede incorporar o encapsular la formula-  
ción del antagonista de la nicotina en una matriz o membrana polimérica adecuada, obteniendo así un dispositivo de  
administración de liberación mantenida adecuado para implantación o aplicación a la piel. Otros dispositivos incluyen  
catéteres y dispositivos internos tales como la minibomba Alzet®.

35 La invención ha sido descrita por descripción directa. Los siguientes son ejemplos que muestran la eficacia del  
método para obtener beneficio.

#### *Ejemplos clínicos*

40 El paciente 1 era un varón alto, de 173 libras y 15 años de edad diagnosticado de ST. Había sido paciente en nuestra  
clínica, recibiendo 2 mg de haloperidol diarios y dos parches transdérmicos de nicotina (14 mg/24 h) cada semana du-  
rante aproximadamente un año para el control efectivo de síntomas graves del ST. Sin embargo, aproximadamente dos  
meses antes de una visita de seguimiento programada, sus tics, que habían estado excelentemente controlados, habían  
surgido de nuevo. En aquel momento, se aumentó su dosis de haloperidol a 3 mg/día y se aumentó la frecuencia de  
45 aplicación de los parches de nicotina a días alternos, observándose alguna mejoría. Sin embargo, los efectos colater-  
les del parche de nicotina, particularmente la náusea, eran perturbadores para el paciente, dando lugar a su rechazo a  
usar el parche. Además, debido al mayor riesgo de adicción a la nicotina con el uso diario, éramos reticentes a someter  
al paciente a un uso continuado del parche.

50 Dos semanas antes de su visita a nuestra clínica, se interrumpió el parche de nicotina. Había presencia de guiños de  
ojos, alzamiento de cejas, muecas faciales, sacudidas de cabeza, tics abdominales y movimientos de piernas/pies. Su  
puntuación en la YGTSS era de 17/30; sus tics hicieron un total de 245 en un período de 5 minutos con una gravedad  
global valorada como 3 (moderada) en una escala de 7 puntos.

55 Se dio mecamilamina (5 mg) por vía oral aproximadamente a las 11:30 AM. Aproximadamente dos horas después,  
el paciente refirió que su impulso de producir tics se había reducido. La puntuación YGTSS era de 6/20. Aunque aún  
había presencia de tics, había una reducción del 25% en la frecuencia de los tics. La gravedad global de los tics se  
redujo en un 50%. Hacia las 6:00 PM, su madre refirió que el paciente se sentía mejor, que virtualmente no había  
presencia de tics y que no había efectos colaterales. Sin embargo, a la mañana siguiente, sus tics estaban empezando a  
60 regresar. Un mes más tarde, con una dosis diaria de 5 mg de mecamilamina en el desayuno, sus tics aún estaban bajo  
control y el paciente refirió que estaba más relajado y alerta. El joven tímido y taciturno de 30 días antes era ahora más  
extrovertido y locuaz.

65 La experiencia clínica de tratar a este primer paciente sugirió que, en combinación con haloperidol, la mecami-  
lamina podría ser usada para suprimir los tics motores. El efecto de la mecamilamina después de una sola dosis oral  
fue observado en 2-3 horas y duró aproximadamente 8-12 horas. La dosis diaria de mecamilamina ha sido continuada  
durante 211 días sin efectos adversos.

## ES 2 299 214 T3

El paciente 2 tenía 16 años y estaba en noveno grado y su funcionamiento cognitivo global estaba en el rango medio alto, pero tenía un grave déficit en la función motora-visual. Desarrolló tics motores y vocales a los 10 años de edad, en los seis meses después de empezar con metilfenidato y dexedrina (sulfato de dextroanfetamina, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Philadelphia, PA) por trastorno de déficit de atención y dificultad académica. Con 0,1 mg de clonidina tres veces al día, sus padres dijeron que sus tics estaban bajo control. Sin embargo, durante los dos últimos años no ha tomado medicación para los tics motores y vocales. Hacia finales del octavo grado, suspendió matemáticas, recibió grados C y D en sus otras asignaturas y tenía una marcada dificultad con cualquier función motora-visual. Su escritura era lenta y dificultosa; se resistía a cualquier trabajo escrito, se frustraba con él y sentía que estaba condenado a suspender. En su visita a nuestra clínica, sus tics eran claramente evidentes: guiños de ojos, muecas con la boca, tics corporales groseros, movimientos rápidos y bruscos de sus hombros, tics de cabeza ruidos con la nariz. Se quejaba de que era “activo de cabeza” (distractable). Durante el verano, intentó aprender matemáticas para poder volver a hacer el examen y entrar en el instituto en el otoño. Sin embargo, estaba teniendo dificultad en escribir las etapas necesarias para responder los problemas de matemáticas (como se requería en el examen), aunque puede “obtener las etapas en su cabeza”. Estaba impaciente, frustrado y dándose por vencido.

Se prescribió mecamilamina y se dijo al paciente que la tomara después de la cena. Su madre, una enfermera, refirió que dos horas después de tomar 5 mg de mecamilamina empezó a estudiar matemáticas. Estaba vez, era paciente, sentía que su “mente estaba más clara”, estaba más relajado y trabajó sobre problemas de matemáticas durante tres horas sin distracción. Sus tics habían remitido en cuanto a intensidad y frecuencia. A la mañana siguiente, se sentía inquieto y los tics comenzaron a retornar, aunque no tan perturbadores como antes. Tenía guiños de ojos y movimientos corporales bruscos y groseros. Se le prescribieron 5 mg de mecamilamina en el desayuno y 2,5 mg después de la cena diariamente. A los doce días, el paciente refirió que con la medicación no estaba “híper” y podía concentrarse en sus tareas escolares. Los tics, aunque ocasionalmente presentes, habían remitido. Su presión sanguínea estaba inalterada a 114/80. En este paciente, no se dieron fármacos neurolépticos en combinación con la mecamilamina, lo que sugiere que la mecamilamina por sí sola puede suprimir los síntomas del ST. Después de ocho semanas de tratamiento, la madre del paciente refirió que le iba bien y quería continuar con la terapia y que había entrado en el instituto. Continuó con mecamilamina durante 208 días sin efectos colaterales adversos.

La paciente 3 tenía 35 años y había tenido ST con graves tics motores y vocales, obsesiones y compulsiones desde los seis años de edad. Es madre de tres niños, la mayor de los cuales, una chica de 12 años, también tenía ST. A lo largo de varios años, se habían intentado una variedad de medicaciones, Incluyendo Zolofit (clorhidrato de sertralina, Roerig Div, Pfizer, New York City) para limitar su depresión y cambios de humor. En Junio de 1996, con una prueba del parche de nicotina transdérmico (7 mg) administrado en nuestra clínica, sus tics remitieron en tres horas. Sin embargo, en las 24 horas siguientes, le dolían las articulaciones de la rodilla, el tobillo y la muñeca y estaban hinchadas y se interrumpió el parche. Se dio entonces una dosis de prueba de haloperidol (0,5 mg). En 12 horas, experimentó una elevación brusca de la temperatura que requirió la interrupción del haloperidol. En el seguimiento realizado en nuestra clínica un año después, estaba tensa y se sentía desdichada y exhibía múltiples y graves tics, guiños de ojos casi continuos, muecas, movimientos nerviosos de nariz, ruidos con la nariz y una necesidad compulsiva de que todo estuviera “perfecto” en su casa.

Comenzó con 5 mg de mecamilamina a las 2 PM. A las 5 PM, había un embotamiento distinto de los tics, que, aun todavía presentes, estaban marcadamente reducidos (50%) en cuanto a intensidad. Continuó con 5 mg de mecamilamina durante 4 días y refirió que los tics estaban aún presentes, pero menos intensos. Refirió que se sentía relajada y con menos ansiedad. Más aún, refirió que sus impulsos para tener brotes de ira durante situaciones estresantes se reducían mientras tomaba mecamilamina. Se continuó con la dosis diaria de mecamilamina durante 30 días sin cambio apreciable en la presión sanguínea o el ritmo cardíaco. Se quejó de constipación durante las menstruaciones, pero no refirió otros efectos colaterales. Cuando venció su prescripción de mecamilamina, pidió continuar con la mecamilamina. En esta paciente, como con el paciente 2, no fue necesario un neuroléptico. Había estado con mecamilamina durante 195 días y luego, en una llamada de comprobación, dijo que había interrumpido la mecamilamina porque, aun que apreciaba que su humor era menos volátil, echaba de menos sus “altos”.

El paciente 4 era un vendedor de 43 años de edad con una historia de ST desde los 14 años. Había recibido haloperidol (0,5 mg bid) y un parche transdérmico de nicotina de 14 mg dos veces por semana durante los 6 meses anteriores, sin control completo de los tics motores o vocales. Más que aumentar la dosis de haloperidol o aumentar la frecuencia del parche de nicotina, se interrumpió el parche de nicotina y se prescribió mecamilamina (5 mg al día). En la línea basal, el YGTSS era de 27/30 y un segmento de 5 minutos de cinta de vídeo reveló un recuento total de tics de 207 con una gravedad global de 4 (muy perceptible) en una escala de 7 puntos. Aproximadamente 90 minutos después de la primera dosis de mecamilamina, el paciente refirió que se sentía más relajado; su puntuación YGTSS era de 20/20 y la gravedad era de 2,5 (ligeramente perceptible). Seis horas después, el paciente refirió que persistía su sensación de relajación y que las muecas faciales y los movimientos bruscos de cabeza no eran aparentes. Sus guiños de ojos, aunque aún ocurrían, habían disminuido en cuanto a gravedad. Sin embargo, hacia la mañana siguiente, los tics estaban comenzando a reaparecer. Con 5 mg de mecamilamina en el desayuno, el embotamiento de los tics en 1-2 horas era de nuevo aparente. Aproximadamente ocho horas después los tics comenzaron a reaparecer. Se prescribió una dosis adicional de 2,5 mg de mecamilamina antes de la cena. Esta dosis controló los tics motores y vocales durante la tarde. Se prescribió una dosis de mantenimiento de 5 mg de mecamilamina con el desayuno y 2,5 mg antes de la cena. Se continuó con haloperidol (0,5 mg bid). Se interrumpió la nicotina. El uso combinado de mecamilamina y haloperidol, cada uno en pequeñas dosis, controló los tics motores y vocales.

## ES 2 299 214 T3

Recientemente, el paciente 4 refirió que su médico de asistencia primaria no podía hallar una causa para su fatiga crónica, que había comenzado antes del tratamiento con mecamilamina. No había cambios en la presión sanguínea. Sin embargo, el paciente interrumpió el tratamiento y reanudó el parche de nicotina.

5 El paciente 5 era un varón de 18 años de edad al que vimos por primera vez en nuestra clínica a los 15. Sus síntomas de ST habían sido tratados con pimozida (Orap, Teva Pharmaceuticals, Kulpville, PA) hasta 16 mg diarios desde los 10 años de edad. Tenía una fuerte historia familiar de trastornos de espectro de tics. Su madre, su abuelo materno, su tío materno y un primo tenían todos evidencia de síntomas de Tourette. En su visita clínica inicial, estaba recibiendo 12 mg de pimozida junto con Prozac® (clorhidrato de fluoxetina, Eli Lilly & Co., Indianapolis IN). Sus tics motores eran mínimos, pero estaba deprimido con graves facies de tipo Parkinsoniano y un tenue temblor motor de las manos agravado por intención. La reducción de la pimozida a 4 mg diarios y la interrupción del Prozac dieron como resultado un alivio tanto de la depresión como de los síntomas de tipo Parkinsoniano, excepto por el temblor persistente de manos. En el curso de su tratamiento con nosotros, se vio un EEG anormal con leve desorganización de fondo y actividad marcada lateralizada en la región temporal izquierda. Se le trató con carbamazepina, haloperidol y Cogentin® (mesilato de bencotropina, Merck & Co., West Point, PA), con marcada reducción en los tics motores y vocales. Sin embargo, los temblores persistían y los síntomas obsesivos y compulsivos se hicieron prominentes. Dijo que no podía concentrarse en una tarea porque su mente “se desviaba a algo más”. Una prueba de parche de nicotina dio como resultado náuseas, dolor de cabeza y falta de aceptación. Dos meses más tarde en una visita a la clínica, se realizó una prueba de mecamilamina, 2,5 mg. En dos horas, este paciente dijo, “me siento realmente tranquilo”, y dijo que, sintiéndose así, podía volver a sus estudios del colegio de su comunidad. Además, el temblor de manos, tan pronunciado antes de la administración de mecamilamina, prácticamente había desaparecido.

El paciente 6 era un varón de 23 años que había tenido síntomas graves de Tourette desde que estaba en secundaria. A lo largo de los años había sido tratado con una variedad de medicaciones neurolépticas, así como con clonidina y clonazepam (Klonopin®, Roche Laboratories, Nutley, NJ.). En su primera visita a nuestra clínica, había estado recibiendo 12 mg de pimozida diariamente durante al menos dos años y estaba trabajando como consejero en un campamento para niños con alteraciones emocionales. Dos veces había suspendido sus cursos para convertirse en Técnico Médico de Urgencias. Sus síntomas de Tourette estaban entre los más graves observados en nuestra clínica. Estaba en constante movimiento inquieto, su habla estaba bajo presión, había muecas de tipo tic en su cara, encogimiento de sus hombros y copropraxia (sus dedos se dirigían a su ingle), pero era más prominente la coprolalia. Una palabra sí y una no estaban interrumpidas por una palabrota, de naturaleza sexual, bajo presión, distinta y en voz alta. Intentaba cubrirla usando una sonrisa y jovialidad. Sin embargo, tenía miedo y se deprimía y tenía un temblor significativo de dedos. En las pruebas neurofisiológicas, hubo evidencia de graves problemas visuales-motores. Una prueba de 7 mg de nicotina transdérmica dio como resultado una leve disminución de intensidad de los tics y de la coprolalia. Sin embargo, en 4 horas sintió náuseas y mareo. Se intentó el parche de nicotina diariamente durante una semana aumentando el tiempo en que era aplicado. Sin embargo, los efectos colaterales continuaron y se interrumpió la nicotina.

Después de 2 semanas de limpieza de la nicotina, se prescribieron 2,5 mg de mecamilamina. Al cabo de 7 días, el paciente refirió que había remitido aproximadamente un 70% de su coprolalia. El seguimiento en aquel momento confirmó no sólo una reducción significativa en la coprolalia, sino que ahora lo que quedaba eran cuchicheos. Su inquietud remitió también, al igual que las muecas faciales. Sólo quedaba una traza de temblor de manos.

La paciente 7, una estudiante de instituto de 16 años, fue vista por primera vez en nuestra clínica en Julio de 1997, tiene una larga historia de Síndrome de Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo y depresión, por lo que ha estado recibiendo Klonopin, 1 mg tid, con mínima mejoría de los tics. Con la adición de sertralina, 25 mg bid, y parche transdérmico de nicotina, hubo una notable mejoría de los tics y del humor. Sin embargo, los efectos colaterales del parche de nicotina, incluyendo dolores de cabeza y náuseas, forzaron la interrupción del parche de nicotina. A mediados de Agosto de 1997, se prescribió mecamilamina a 2,5 mg, se interrumpió gradualmente la sertralina y se redujo el Klonopin a 1 mg/día. En 2 a 3 días, refirió que los tics “habían disminuido notablemente” y que el humor mejoró con menos irritabilidad. A primeros de Diciembre de 1997, sin embargo, su madre dijo que se habían iniciado de nuevo “la agresión y las dudas sobre sí misma” y de nuevo había un tic vocal de ruidos con la nariz. El aumento de la mecamilamina a 3,75 mg diarios fue acompañado de un alivio de la depresión, del mal humor y de la irritabilidad, una mejoría moderada de los tics (+4 a +5 sobre una escala de 10) y una mejor actitud hacia la escuela y los amigos. No ha habido quejas de efectos colaterales de la mecamilamina.

Al paciente 8, un chico pequeño enjuto y fuerte de 9 años, se le había diagnosticado THDA a los 5 años de edad y había recibido metilfenidato (20 mg bid) durante aproximadamente 6 meses antes de verlo en nuestra clínica. Aunque el metilfenidato sí ayudó con la atención y redujo su compulsividad, desarrolló tics motores en un plazo de 4 meses de su uso. Se interrumpió entonces el metilfenidato y mostró intolerancia a un parche transdérmico de 7 mg de nicotina debido a las náuseas. La mecamilamina a 2,5 mg sólo era mínimamente efectiva; 3,75 mg diarios, sin embargo, redujeron la hiperactividad y le ayudaron a mantener la atención. Dijo que se sentía mejor y que ya no oía “la voz del demonio”. En la escala de mejoría global, su madre le clasificó como +3 en una escala de 10. No ha habido efectos colaterales referidos en 210 días.

Habíamos visto al paciente 9 en nuestra clínica cuando tenía 11 meses de edad. Su comportamiento de oposición era tal que su madre le envió a vivir con un tío paterno en otro estado. Cuando lo vimos en nuestra clínica de nuevo a los 14 años, sus tics motores y vocales aún eran graves, pero ahora estaba dispuesto a considerar el tratamiento. La risperidona (2 mg/día) y el parche transdérmico de nicotina a 7 mg/día (aproximadamente 2 parches por semana) aliviaron sus

## ES 2 299 214 T3

síntomas. Sin embargo aún estaba de mal humor, irritable y exigente. Se añadieron 2,5 mg diarios de mecamilamina. En 3 semanas, su madre refirió que, desde que se había añadido la mecamilamina, tenía “la mejor mejoría que nunca hubiera experimentado”, estaba mucho más tranquilo, su tic de guiños con los ojos había remitido y los accesos de ira se habían reducido. Durante el seguimiento telefónico 6 meses después de comenzar con la mecamilamina, su abuela  
5 dijo que el paciente 9 había dejado de tomar la risperidona por propia iniciativa y que también por propia iniciativa había dejado de tomar la mecamilamina después de aproximadamente 5 meses de terapia. Continuó usando un parche de nicotina con una frecuencia de “normalmente más de uno por semana”. Dijo que sus tics estaban en su mayor parte bajo control; sin embargo, es exigente y tiene accesos de ira ocasionales.

10 El paciente 10 era un fumador alcohólico de 37 años que estaba deprimido, tenía coprolalia grave e incapacitante y ataques de ansiedad; había sido tratado con antidepresivos, benzodiazepinas, y con haloperidol con un alivio limitado de los síntomas. El cumplimiento del uso de las medicaciones, sin embargo, era inconsistente. Se comenzó con mecamilamina a 2,5 mg diariamente el 1/7/97. El paciente refirió que “estaba más relajado, hablaba mejor [la coprolalia disminuyó] y el habla era más fluida”. Sin embargo, se quejaba de “dolores de cabeza y ardor de estómago”. Se  
15 probó de nuevo la mecamilamina el 8/12/97. Con la dosis inicial de 2,5 mg, la coprolalia estuvo bajo control durante aproximadamente 1 hora, después de lo cual el paciente se quejó de “inquietarse y ponerse nervioso”. Se interrumpió la mecamilamina.

20 El paciente 11 era un chico de 14 años con Síndrome de Tourette, THDA, TOC, grave disfunción visual y motora, ansiedad y baja autoestima. Una avulsión de su dedo pulgar contribuía a que se sintiera “incompleto” y físicamente diferente de sus compañeros de clase. Sus síntomas estaban bajo control moderado con haloperidol. La nicotina transdérmica potenció el efecto terapéutico del haloperidol, pero nunca estaba cómodo con el parche y finalmente rechazó la nicotina por las náuseas. El 17/7/97, se comenzó con mecamilamina a 2,5 mg al día. A las 3 horas de la primera dosis, el paciente estaba menos inquieto y se sentía tranquilo. Sus tics habían disminuido marcadamente en cuanto  
25 a gravedad. No hubo efectos adversos y la presión sanguínea permaneció en 110-114/70-76. En la semana después de comenzar con la mecamilamina, su madre refirió una marcada mejoría en el humor y el comportamiento, menos irritabilidad e interacciones agradables con los padres. “Ya no pega a su hermano pequeño”. Se redujeron las dosis del haloperidol y la clonidina, con los que se había continuado. Se continuó con mecamilamina durante 215 días. Durante este tiempo, tenía “una excelente mejoría” en términos de humor, comportamiento y actitud hacia la escuela.  
30 Sin embargo, tenía una tos persistente que no remitía. En un intento de aliviar la tos, se interrumpió la mecamilamina y se comenzó con sertralina. La tos molesta se produjo entonces sólo a las horas de las comidas. Se está considerando volver a la mecamilamina.

35 El paciente 12 comenzó con metilfenidato por distractibilidad e hiperactividad cuando tenía 9 años. Los tics se iniciaron 9 meses después de empezar con el metilfenidato. Los síntomas del síndrome de Tourette, del TOC y del THDA habían empeorado progresivamente. Había recibido una combinación de medicación que incluía pimozida, haloperidol, Prozac y Paxil juntos que causó un leve control de sus tics y una mayor depresión y que se durmiera en la escuela, tanto que se le retiró de su curso actual (8º) en la escuela y se le dieron clases en casa durante 2 meses antes de llevarlo a nuestra clínica a los 14,5 años de edad. La reducción gradual de sus diversas medicaciones a 2  
40 mg de haloperidol y la adición de clonidina no alteraron significativamente sus síntomas. El parche transdérmico de nicotina (7 mg) dos veces por semana sí embotó sus síntomas. Sin embargo, cuando se interrumpió la nicotina y se añadió mecamilamina a 3,75 mg/día, hubo una mejoría definitiva en los tics motores y vocales. Aunque aún estaban presentes, los tics estaban marcadamente embotados y eran de baja intensidad. Su humor estaba relajado. Le va bien en la escuela y participa en programas atléticos del instituto. Ya no hay presencia de inmadureces en la prueba de  
45 Bender-Gestalt. Su presión sanguínea en 12/97 era de 114/80; el 12/6/98, de 100/70. No hubo dolencias.

50 El paciente 13 era un chico de 12 años al que habíamos visto en nuestra clínica desde que tenía 9. Los tics motores y vocales y las compulsiones habían empeorado cada vez más desde que tenía 4 años, y más después de los 7. Los EEG repetidos daban “disritmia de grado III, espigas parietotemporales centrales sincrónicas e independientes bilaterales”. El Tegretol agravó todos los síntomas. Sus tics motores y vocales habían sido difíciles de controlar con medicación estándar; era sensible a la nicotina, la cual, aunque le ayudó a abotargar sus tics, produjo efectos colaterales intolerables. El 13/8/97, se comenzó con mecamilamina, a 2,5 mg/día. El paciente dijo “estaba calmado, sin gruñir tanto”. Sin embargo, su mejoría duró sólo de 3 a 5 días cuando los tics comenzaron de nuevo y los dolores de cabeza se hicieron intensos. El aumento de la dosis a 5 mg/día no redujo los tics, pero sí aumento los dolores de cabeza. La  
55 presión sanguínea, que normalmente estaba entre 110/76, descendió a 90/68; las pulsaciones, normalmente entre 70 y 76, estaban en 68. Se interrumpió la mecamilamina.

60 El paciente 14 era un chico normal de 9 años de edad, de aspecto displásico, físicamente pequeño, de cabeza de forma triangular, en constante movimiento y que charlaba sobre sus obsesiones con pistolas y armas. Tenía graves tics motores y vocales, coprolalia, tacto compulsivo y marcada ansiedad. Había recibido varias medicaciones, incluyendo carbamazepina y metilfenidato, los dos de los cuales sólo aumentaron la actividad. El haloperidol redujo su actividad, pero su efecto duró sólo aproximadamente 3 semanas. Un parche transdérmico de nicotina (7 mg) sólo le hizo sentir náuseas. La mecamilamina, a una dosis de 1,25 mg al día, también pareció aumentar su inquietud y le hizo llorón e irritable. Se interrumpió después de 10 días.  
65

Resumen de hallazgos: Doce de los catorce pacientes descritos refirieron una mejoría en los tics y en el humor después de la mecamilamina. Todos, salvo un paciente, refirieron sentirse más relajados. Los cambios de humor de las dos pacientes disminuyeron con la medicación. A las dosis administradas, hubo un paciente con cambios signi-

## ES 2 299 214 T3

ficativos en la presión sanguínea. Como la mecamilamina a dosis más altas está aprobada para la hipertensión, las dosis menores habían de ser, y fueron, bien toleradas. Estos pacientes tenían múltiples problemas: Además de ST, el paciente 2 tenía THDA y pensamientos obsesivos, ayudando la nueva terapia a ambos; y las pacientes 3 y 7 también tenían un comportamiento compulsivo que disminuyó con el tratamiento con mecamilamina. Además, el paciente 5 tenía un temblor de la mano que se redujo después de la administración de mecamilamina. En este grupo de pacientes tratados con mecamilamina, hubo una reducción en los síntomas de falta de atención, hiperactividad, temblor, comportamiento obsesivo compulsivo, depresión y cambios de humor, además de los tics motores y vocales del síndrome de Tourette.

Las dosificaciones para estos pacientes con ST cuya condición no estaba bajo control con la terapia convencional están resumidas a continuación en la Tabla 1. Las dosificaciones oscilaban entre aproximadamente 0,03 y 0,10 mg/kg. Se usó este rango para calcular la Tabla 2.

TABLA 1

*Dosis terapéuticas probadas de mecamilamina (Inversine®)*

Sexo	Diagnóstico	Edad	Dosis diaria (mg)	Peso		mg/kg
				Lbs	Kg	
V	ST	14	5	173	78,64	0,06358
V	ST	44	5	183	83,18	0,06011
M	ST, TOC, D	35	5	131	59,55	0,08397
V	ST	18	2,5*	152	69,09	0,036
V	THDA, ST	16	7,5	163	74,09	0,10123
V	ST	36	2,5	155	74,45	0,03548
V	THDA, ST	14	2,5	170	77,27	0,03235
V	ST	23	2,5	146	66,36	0,03767
M	ST, TOC, D	16	2,5	125+	56,81	0,044

\* Mientras que 2,5 mg/día controlaban de manera efectiva los temblores de manos en este paciente, la reducción de la dosis diaria a 1,25 mg/día dio lugar a que regresaran los temblores.

+ Estimado.

## ES 2 299 214 T3

TABLA 2

*Rangos de dosis terapéuticas estimados según el peso corporal*

Peso corporal (lbs)	Rango de dosificación terapéutica diaria* (mg)	
	Dosis baja (mg)	Dosis alta (mg)
55	0,75	2,5
75	1	3,5
95	1,25	4,5
115	1,75	5
135	2	5,5
155	2,25	6,5
175	2,5	7,5
195	2,75	8,5
215	3	9,5

\* En base al rango estudiado de 0,03-0,10 mg/kg.

### Otros usos

Informes recientes sugieren que la nicotina reduce los síntomas de la esquizofrenia (Adler LE y col., *Am J Psychiatry* 150:1856-1861, 1993), del Síndrome de Hiperactividad con Déficit de Atención (THDA) (Levin ED y col., *Psychopharmacology* 123:55-62, 1995) y de la depresión (Salin-Pascual RJ y col., *Psychopharmacology* 121(4): 476-479, 1995). Aunque generalmente se cree que la activación de nAChR es responsable de las acciones terapéuticas de la nicotina en estos trastornos que “responden a la nicotina” (Decker MW y col., *Life Sci*, 56: 545-570, 1995), está claro que, como otros muchos fármacos, la nicotina tiene efectos neurofarmacológicos complejos. Así, muchas personas con tales trastornos que responden a la nicotina podrían obtener ayuda con un bloqueante nAChR que haya sido aquí descrito, por ejemplo la mecamilamina, un bloqueante nAChR, que reducía los síntomas en los trastornos que responden a la nicotina, ST y THDA.

La esquizofrenia, un trastorno psiquiátrico del que se tiene la teoría de que implica un tono hiperdopaminérgico, es más frecuentemente tratada con neurolepticos, pero se especula ahora que es un trastorno que responde a la nicotina. Por ejemplo, los seguimientos de pacientes esquizofrénicos han demostrado tasas de fumadores de entre un 74% y un 92%, en comparación con un 35% a un 54% para todos los pacientes psiquiátricos y un 30%-35% para la población en general. Se ha especulado que fumar cigarrillos puede mejorar la psicopatología subyacente al aumentar la concentración y reducir la ansiedad hiperestimulación (Gopaldaswamy AK, Morgan R, *Br J Psychiatry*, 149:523, 1986). Además, la nicotina puede tener algún papel que desempeñar en la reducción de los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia y al tratamiento neuroleptico. Se ha visto que fumar cigarrillos normaliza los déficits de apertura sensorial en pacientes esquizofrénicos (Adler LE y col., *Am J Psychiatry* 150:1856-1861, 1993) y un estudio reciente encontró que la nicotina transdérmica revertía algunos de los efectos adversos cognitivos de la medicación antipsicótica estándar y mejoraba el rendimiento cognitivo en general para pacientes esquizofrénicos (Levin ED y col., *Psychopharmacology* 123:55-63, 1996). Si, como ahora hipotetizamos, la administración de nicotina puede realmente tener un efecto similar al de un bloqueante nAChR, entonces es posible que un bloqueante nAChR tal como la mecamilamina y compuestos relacionados revierta también los efectos adversos cognitivos de la medicación antipsicótica y mejore el rendimiento cognitivo en pacientes esquizofrénicos. Más aún, como la nicotina potencia los efectos terapéuticos de los neurolepticos en el ST (McConville BJ y col., *Biological Psychiatry* 31:832-840, 1992), el uso de mecamilamina como accesorio de los neurolepticos en trastornos “que responden a los neurolepticos” tales como la esquizofrenia y la corea de Huntington, puede permitir la reducción de la dosis de neuroleptico, reduciendo así los efectos colaterales del neuroleptico sin reducir sus efectos terapéuticos.

La descripción y los ejemplos que anteceden sólo pretenden ilustrar, que no limitar, la invención expuesta.

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de mecamilamina, un estereoisómero de mecamilamina o dimetilaminomecamilamina para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos psiquiátricos que responden a la nicotina o trastornos del movimiento que responden a la nicotina en individuos que lo necesiten.

10 2. El uso según la reivindicación 1, donde el trastorno psiquiátrico que responde a la nicotina es el Síndrome de Tourette, la esquizofrenia, la depresión, la enfermedad bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los brotes de ira, el trastorno obsesivo-compulsivo o una combinación de éstos.

3. El uso según la reivindicación 1, donde el trastorno del movimiento que responde a la nicotina es el Síndrome de Tourette, los temblores esenciales, la hemidistonia o la disquinesia retardada.

15 4. Uso de mecamilamina, un estereoisómero de mecamilamina o dimetilaminomecamilamina en la fabricación de un medicamento para tratar el Síndrome de Tourette en un individuo que lo necesite.

20 5. Uso de mecamilamina, un estereoisómero de mecamilamina o dimetilaminomecamilamina en la fabricación de un medicamento para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención en un individuo que lo necesite.

25 6. Uso de mecamilamina, un estereoisómero de mecamilamina o dimetilaminomecamilamina en la fabricación de un medicamento para tratar a un individuo que presenta signos y síntomas consistentes en falta de atención, hiperactividad, temblor, comportamiento obsesivo compulsivo, depresión y cambios de humor, los tics motores y vocales del Síndrome de Tourette o una combinación de éstos.

30 7. Uso de un fármaco neuroléptico y mecamilamina, un estereoisómero de mecamilamina o dimetilaminomecamilamina en la fabricación de medicamentos coadministrables o secuencialmente administrables para tratar a un individuo que presenta un trastorno, signo o síntoma según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

35 8. El uso según la reivindicación 7, donde el neuroléptico es haloperidol, pimozida, flufenazina o risperidona.

40 9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se usa la mecamilamina, el estereoisómero de mecamilamina o la dimetilaminomecamilamina en una cantidad tal que se obtenga una forma de dosificación que permita la administración a de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 6 mg/kg/día.

45 10. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se usa la mecamilamina, el estereoisómero de mecamilamina o la dimetilamino mecamilamina en una cantidad tal que se obtenga una forma de dosificación que permita la administración a de aproximadamente 0,002 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día.

50 11. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se usa la mecamilamina, el estereoisómero de mecamilamina o la dimetilamino mecamilamina en una cantidad tal que se obtenga una forma de dosificación que permita la administración a de aproximadamente 0,005 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

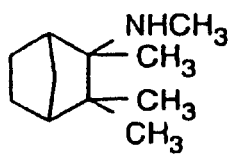
55 12. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se usa la mecamilamina, el estereoisómero de mecamilamina o la dimetilamino mecamilamina en una cantidad tal que se obtenga una forma de dosificación que permita la administración a de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1,5 mg/kg/día.

60 13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se usa la mecamilamina, el estereoisómero de mecamilamina o la dimetilamino mecamilamina en una cantidad tal que se obtenga una forma de dosificación que permita la administración a de aproximadamente 0,03 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día.

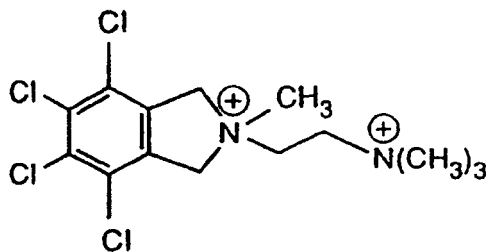
55

60

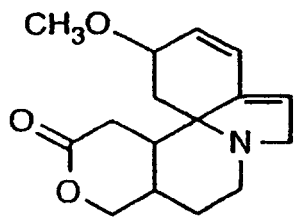
65



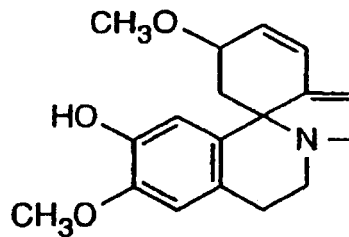
MECAMILAMINA



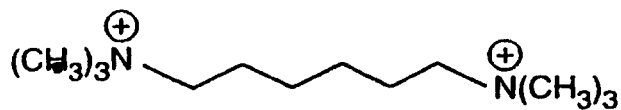
CLORISONDAMINA



$\beta$ -DIHIDROERITROIDINA



ERISODINA



HEXAMETONIO

**FIG. 1**