



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 622**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07727719 .2**

96 Fecha de presentación : **03.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2001456**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54

Título: **Uso de composiciones que contienen antagonistas del receptor opioide kappa para el tratamiento de trastornos disociativos.**

30

Prioridad: **04.04.2006 DE 10 2006 015 733**
11.04.2006 DE 10 2006 016 991

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2010

73

Titular/es: **Emodys GmbH**
Paulistrasse 96
8834 Schindellegi, CH

72

Inventor/es: **Hermann, Lars-Holger**

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 337 622 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de composiciones que contienen antagonistas del receptor opioide *kappa* para el tratamiento de trastornos disociativos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de una composición que contiene un antagonista del receptor opioide *kappa* conocido como buprenorfina para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la personalidad emocionalmente inestable (F60.3 de la CIE-10) en el ser humano.

Trastornos disociativos

Por el término genérico usado “trastornos disociativos” se entienden en particular trastornos de la personalidad específicos (F60 de la CIE-10), trastornos de la personalidad emocionalmente inestable (F60.3 de la CIE-10), trastornos de la personalidad combinados y otros (F61 de la CIE-10) así como enfermedades psíquicas, en las que los complejos de síntomas disociativos (dado el caso junto con otros complejos de síntomas) desempeñan un papel central.

Por trastornos disociativos se entiende en general la pérdida parcial o total de la integración normal de los recuerdos del pasado, de la conciencia de la identidad, de la percepción sensorial directa así como del control de los movimientos corporales y síntomas, en los que se produce la disociación de las funciones psíquicas tal como de la capacidad mnemónica, de los propios sentimientos (por ejemplo dolor, miedo, hambre, sed), de la percepción de la propia persona y/o del entorno.

Los trastornos más bien crónicos, especialmente parálisis y trastornos afectivos, se desarrollan cuando el comienzo del trastorno disociativo estaba asociado a problemas sin solución o dificultades interpersonales. Estos trastornos se clasificaban antiguamente como diversas formas de “neurosis histérica de conversión o histeria”. Se consideran de causa psicogénica, en estrecha relación temporal con acontecimientos traumáticos, conflictos sin solución o insoportables o relaciones alteradas.

Los trastornos de adaptación se desencadenan por un acontecimiento en la vida de sobrecarga extrema, que provoca una reacción por sobrecarga aguda, o por un cambio especial en la vida, que ha conducido a una situación desagradable constante.

Aunque las sobrecargas psicosociales menos graves (“acontecimientos en la vida”) también desencadenan y pueden influir en el comienzo y la manifestación de otros numerosos trastornos, su significado etiológico no siempre está completamente claro. A diferencia de esto, los trastornos expuestos en el marco de la presente invención surgen siempre como consecuencia directa de una sobrecarga grave aguda o un trauma continuo. El acontecimiento de sobrecarga o las circunstancias desagradables duraderas son factores causales primarios y decisivos, y el trastorno no se hubiera producido sin su influencia.

Los trastornos disociativos se refieren en general a trastornos disociativos en el sentido de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), trastornos disociativos en el marco de trastornos de la personalidad, trastornos disociativos en el marco de hábitos anómalos y trastornos del control de impulsos y en el marco de trastornos por sobrecarga postraumáticos. Los trastornos disociativos se seleccionan preferiblemente de trastornos disociativos o trastornos de conversión, amnesia disociativa, fuga disociativa, estupor disociativo, estados de trance y obsesión, trastorno disociativo motor, ataques espasmódicos disociativos, trastornos disociativos de la sensibilidad y sensoriales, trastornos disociativos no caracterizados más en detalle y trastornos disociativos mixtos de los mencionados. Al aparecer estados disociativos en el caso de trastornos de la personalidad éstos se seleccionan preferiblemente de trastornos de la personalidad específicos, trastorno de la personalidad paranoide, trastorno de la personalidad esquizoide, trastorno de la personalidad disocial, trastorno de la personalidad emocionalmente inestable, trastorno de la personalidad histriónico, trastorno de la personalidad anancástico, trastorno de la personalidad ansioso (evitativo), trastorno de la personalidad dependiente así como otros trastornos de la personalidad o trastornos de la personalidad no especificados en detalle, además cambio de personalidad duradero, que no es consecuencia de un daño o una enfermedad del cerebro, el cambio de personalidad duradero tras una sobrecarga extrema, el cambio de personalidad duradero tras una enfermedad psíquica así como otros cambios de la personalidad duraderos o cambios de la personalidad no especificados en detalle. Los trastornos de la conducta se seleccionan preferiblemente de hábitos anómalos y trastornos del control de impulsos tal como ludopatía, piromanía, cleptomanía, tricotilomanía así como otros hábitos anómalos y trastornos del control de impulsos y hábitos anómalos y trastornos del control de impulsos no especificados en detalle.

Trastorno por sobrecarga postraumático

Éste surge como una reacción retardada o demorada a un acontecimiento de sobrecarga o una situación de menor o mayor duración, con una amenaza extraordinaria o una magnitud catastrófica, que produciría en casi todas las personas una profunda desesperación. Características típicas son revivir el trauma en recuerdos agobiantes (retrospectivas, reviviscencias), sueños o pesadillas, que aparecen ante el trasfondo de una sensación duradera de aturdimiento y embotamiento emocional. También se encuentra indiferencia frente a otras personas, apatía con respecto al entorno y tristeza o una sensación de ser ajeno en el sentido de una experiencia de disociación así como evitar las actividades y

situaciones que pueden evocar los recuerdos al trauma. En la mayoría de los casos aparece un estado de sobreexcitación vegetativa con aumento de la vigilancia, un miedo excesivo e insomnio. La ansiedad y la depresión están asociadas a menudo con los síntomas y las características mencionados y los pensamientos suicidas no son poco frecuentes.

5 Trastorno de la personalidad emocionalmente inestable

Ejemplos de trastornos de la personalidad, que en parte pueden tener efectos graves para la persona en cuestión, son además el trastorno de la personalidad emocionalmente inestable (también conocido como trastorno límite de la personalidad), pero también otros trastornos de la personalidad mixtos.

10

Por trastorno de la personalidad emocionalmente inestable se entiende un trastorno de la personalidad con una tendencia clara a seguir impulsos sin tener en cuenta las consecuencias, unido con un estado de ánimo impredecible e inconstante. Existe una tendencia a arrebatos emocionales y la incapacidad de controlar un comportamiento impulsivo. A la manifestación pertenecen afectos y estados de ánimo muy variables, una imagen de uno mismo muy mala, clases

15

pronunciadas de manera muy diferente de disociaciones condicionadas por el trauma y la autoagresión relacionada con las mismas.

Para el tratamiento del trastorno de la personalidad emocionalmente inestable (trastorno límite de la personalidad) se han desarrollado ya un gran número de procedimientos terapéuticos, sin embargo sólo con un éxito moderado en la mayoría de los casos.

20

Objetivo y solución

El objetivo de la presente invención es proporcionar métodos de tratamiento alternativos y dado el caso mejorados de trastornos de la personalidad emocionalmente inestable.

25

El objetivo se soluciona mediante el uso de una composición que contiene un antagonista del receptor opioide *kappa* conocido como buprenorfina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la personalidad emocionalmente inestable.

30

El al menos un antagonista del receptor opioide *kappa* puede estar presente a este respecto en forma pura, como sal, éster, éter, tautómero y/o hidrato farmacéuticamente aceptable.

Como antagonistas del receptor opioide *kappa* pueden utilizarse compuestos o sus sales, ésteres, éteres, tautómeros y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, tal como se describen por ejemplo por D. Metcalf y A. Coop en The AAPS Journal 2005; 7 (3) Art. 71 (27 de octubre de 2005) páginas 704 a 722.

35

El sistema de receptor opioide comprende tres tipos de receptores heterogéneos opioides acoplados a proteína G. Los receptores μ (mu), δ y κ (*kappa*), teniendo cada uno de estos receptores agonistas y antagonistas selectivos. Los antagonistas (bloqueadores) tienen una alta afinidad por el receptor en el caso de una ausencia de actividad o actividad intrínseca reducida (acción). El mecanismo de reacción de los antagonistas en el receptor puede dividirse en el antagonismo competitivo y no competitivo. Competitivo significa que con un exceso de un agonista puede, dado el caso, desplazarse el antagonista completamente del receptor. En el antagonismo no competitivo esta reacción de desplazamiento no es posible o sólo de manera limitada, por ejemplo por una unión irreversible del antagonista o por una reacción del antagonista con otro sitio del receptor distinto del sitio de unión del agonista.

45

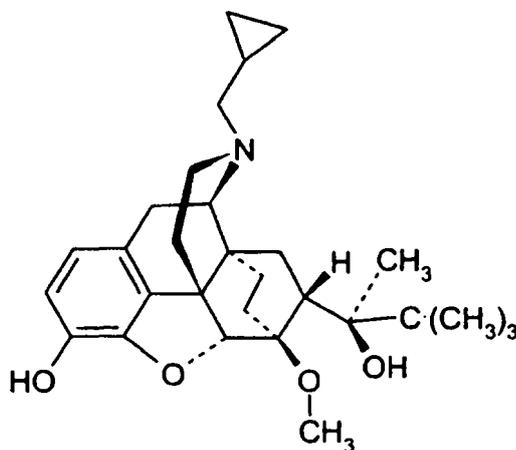
El antagonista del receptor opioide *kappa* usado tiene la siguiente estructura: (2-(N-ciclopropilmetil-4,5-alfa-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-7-alfa-il)-3,3-dimetil-2-butanol (buprenorfina)):

50

55

60

65



o sales, ésteres, éteres y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma.

ES 2 337 622 T3

Las sales farmacéuticamente aceptables para todos los compuestos mencionados en el marco de esta invención se seleccionan preferiblemente de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, tartrato, acetato, mucato. Los hidratos se seleccionan preferiblemente de mono, di, tri, tetra y pentahidrato. Como ésteres se usan preferiblemente ésteres de ácido carboxílico con alquilo C₁₋₆, acilo, bencilo, benzoato y similares.

Dado el caso, en la aplicación de los compuestos mencionados anteriormente en forma de medicamentos pueden añadirse además vehículos así como excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

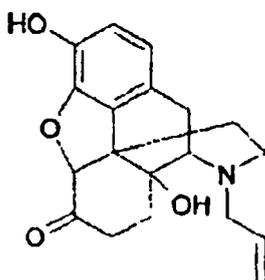
Vehículos así como excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables son por ejemplo un sólido, un líquido o un gas. Ejemplos de vehículos sólidos son entre otros lactosa, caolín, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos son entre otros dióxido de carbono y nitrógeno. Ejemplos de excipientes y aditivos son diluyentes, tampones, agentes de granulación, lubricantes, desintegrantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, agentes espesantes así como colorantes y pigmentos, conservantes (incluyendo antioxidantes), sustancias gustativas y aromatizantes.

La buprenorfina, o sus sales, ésteres, éteres y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, se utilizan preferiblemente en una cantidad de desde 1 mg hasta 1000 mg, de manera especialmente preferible de desde 10 mg hasta 600 mg y en particular de desde 50 mg hasta 500 mg, en cada caso por forma de administración, correspondiente a de 0,01 mg a 13 mg, de manera especialmente preferible de 0,1 mg a 8 mg y en particular de 0,6 mg a 7 mg por kilogramo de peso corporal. La administración puede tener lugar en forma de polvos, comprimidos, soluciones, supositorios o parches, en cada caso con liberación retardada o sin liberación retardada. También son concebibles otras formas de administración que posibiliten una administración oral, intravenosa, bucal, transdérmica, subcutánea, rectal, por inhalación, nasal o sublingual. En el caso de la administración por inhalación puede ser necesario añadir sustancias (de vehículo) adicionales (aerosoles, adyuvantes de nebulización). En el caso de la administración nasal por ejemplo se calienta en polvo preparado y se respira el humo generado.

En una forma de realización adicional de la presente invención puede usarse buprenorfina o en cada caso sales, ésteres, éteres, tautómeros y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma con al menos un antagonista de receptor opioide.

Los antagonistas del receptor opioide preferidos se caracterizan por una biodisponibilidad oral reducida, preferiblemente inferior al 5%. Las sustancias de este tipo experimentan en el caso de una administración oral un metabolismo de primer paso marcado y por tanto se degradan rápidamente. Los antagonistas que pueden usarse en el marco de la presente invención presentan una biodisponibilidad inferior al 5%, preferiblemente inferior al 3%, de manera especialmente preferible inferior al 1%. Por biodisponibilidad debe entenderse a este respecto la parte en porcentaje o porcentaje en peso del principio activo, que aparece inalterado en la sangre en el caso de una administración oral de la mezcla según la invención. (La biodisponibilidad de un fármaco inyectado por vía intravenosa es por definición del 100%. Para una definición más amplia se remite a Rainer K. Liedtke, Wörterbuch der Klinischen Pharmakologie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Nueva York, 1980. La biodisponibilidad se define también en el Anexo 9 de la OMS, 1996.).

Un antagonista de receptor opioide especialmente preferido es la naloxona, que presenta la siguiente fórmula estructural:



Los antagonistas del receptor opioide, en particular la naloxona, pueden administrarse según la presente invención en todas las formas de administración habituales. Se prefieren las sales solubles en agua fisiológicamente aceptables tales como hidrocloreto o hidrocloreto dihidrato. El antagonista de receptor opioide puede estar presente en la preparación según la invención en forma o bien retardada o bien no retardada. Se prefiere la forma no retardada.

A continuación se indican combinaciones o sustancias individuales concebibles y preferidas en el marco de la presente invención (“/” simboliza una combinación). Los símbolos B y C significan a este respecto:

B = buprenorfina o en cada caso sales, ésteres, éteres, tautómeros y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma;

ES 2 337 622 T3

C = antagonista de receptor opioide (preferiblemente naloxona) o sales, ésteres, éteres, tautómeros y/o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- B;

- B // C;

En el marco de una forma de realización especialmente preferida de la presente invención se usa una composición, que comprende buprenorfina, al menos un antagonista de receptor opioide y dado el caso al menos un antagonista del receptor opioide *kappa* selectivo.

Para la producción de buprenorfina se remite a The Merck Index, 13ª edición, 2001, pág. 252 y las referencias bibliográficas citadas en el mismo.

La producción de los medicamentos según la invención en forma de polvos, comprimidos, soluciones, supositorios o parches, en cada caso con liberación retardada o sin liberación retardada, tiene lugar según procedimientos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo mediante el mezclado de los componentes, dado el caso la adición de los vehículos así como excipientes y aditivos, y mezclado adicional, dado el caso la disolución o dispersión de los componentes o la compresión de los componentes para dar un comprimido.

Precisamente también los denominados comportamientos autodestructivos con acciones parasuicidas, autolesiones e intentos de suicidio responden a buprenorfina, antagonistas del receptor opioide *kappa* y mezclas de buprenorfina con naloxona y/o antagonistas del receptor opioide *kappa*.

La presente invención se describe más en detalle mediante los siguientes ejemplos de producción y ejemplos de aplicación médica.

Ejemplos de producción

En los siguientes ejemplos de producción se mezclan en cada caso los componentes farmacéuticamente activos indicados con los siguientes excipientes y se comprimen para dar un comprimido recubierto de efecto retardado:

Lactosa monohidratada, dispersión de poliacrilato al 30%, copolímero de ácido metacrílico-etacrilato (1:1), copolímero de amonio-metacrilato de tipo B, hipromelosa 4000, estearato de magnesio, Macrogol 6000, talco, hipromelosa S, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo E 172.

Ejemplo de producción 1

200 mg de buprenorfina.

Ejemplo de producción 2

200 mg de buprenorfina y 100 mg de binaltorfimina (BNI).

Ejemplo de producción 3

12 mg o 16 mg de buprenorfina.

Ejemplo de producción 4

12 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona.

Ejemplos de aplicación médica

En los ejemplos de aplicación médica 3 y 4 se usa buprenorfina sola o en combinación con un antagonista del receptor opioide *kappa* en pacientes a los que se les ha diagnosticado trastorno de la personalidad emocionalmente inestable como posibilidad de tratamiento del trastorno de la personalidad y de reducción de las consecuencias sociales, somáticas y psiquiátricas que acompañan al mismo.

ES 2 337 622 T3

Ejemplo de aplicación médica 3

5 La buprenorfina se administra como sobre mucoadhesivo con un contenido en principio activo de 12 mg a un paciente al que se le ha diagnosticado trastorno de la personalidad emocionalmente inestable. Se observó una remisión completa del comportamiento autolesivo. La mejora se estabilizó tras la toma diaria de 12 mg y también es estable después de un año con respecto a la ausencia absoluta de autolesiones. En otras dos pacientes se observó una reducción significativa de la frecuencia de los cortes como característica principal del trastorno límite de la personalidad.

10 Ejemplo de aplicación médica 4

15 La buprenorfina se administra como comprimido sublingual con un contenido en principio activo de 12 mg y una parte de naloxona de 3 mg a un paciente al que se le diagnosticó trastorno de la personalidad emocionalmente inestable. En este caso se observó una reducción reconocible clara durante el periodo de observación de dos años del comportamiento autolesivo. Además del efecto clínico en las escalas de evaluación psiquiátricas: Symptom Checklist 90 (SCL-90-R, comprobación de síntomas 90), Clinical Global Impression Scale (CGI) for severity of illness (no se puntúa con respecto a la mejora y eficacia globales), Dissoziation Evaluation (DES), entrevista clínica estructurada para trastornos disociativos SKID, pudo mostrarse de manera continua una mejora significativa. El nivel de las escalas de estudio permaneció estable durante toda la duración del estudio.

20

25

30

35

40

45

50

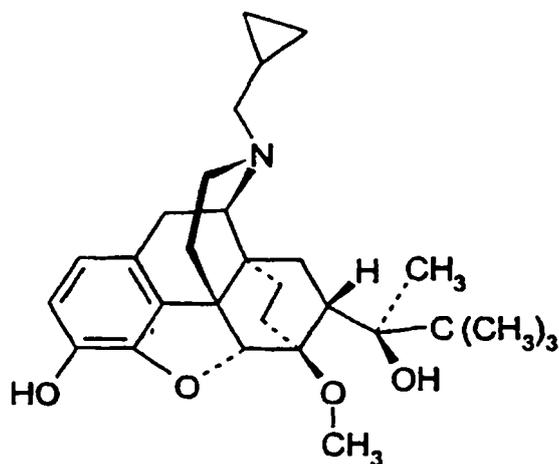
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición, que comprende un antagonista del receptor opioide *kappa* de siguiente fórmula para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la personalidad emocionalmente inestable (F60.3 de la CIE-10) en el ser humano:



o sales, ésteres, éteres y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma.

2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la composición comprende además un antagonista de receptor opioide.

3. Uso según la reivindicación anterior, **caracterizado** porque el antagonista de receptor opioide es naloxona.