



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 512**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03750659 .9**
86 Fecha de presentación : **26.09.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1545511**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Utilización combinada de metilfenidato y melatonina para el tratamiento de la enfermedad de hiperactividad con déficit de atención.**

30 Prioridad: **26.09.2002 EP 02021810**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

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

73 Titular/es: **Pooger Properties Limited**
c/o Grant Thornton Stonehage Ltd.
P.O. Box 639, St. Helier
Jersey, Channel Islands JE1 4HH, GB

72 Inventor/es: **Kruisinga, Roelof, Johannes, Hendrik**

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

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 combinada de metilfenidato y melatonina para el tratamiento de la enfermedad de hiperactividad con déficit de atención.

La presente invención se refiere a una combinación de desórdenes de hiperactividad con déficit de atención ("ADHD") en mamíferos, incluyendo humanos. La presente invención se refiere también a un compuesto farmacéutico que comprende metilfenidato y melatonina.

Tal como se describe en EP-A-0 896 536, el ADHD es un estado que afecta a una proporción significativa de niños y que se manifiesta por dificultades en el aprendizaje, inquietud, incapacidad de dedicarse a tareas, falta de argumentación, baja tolerancia de la frustración y conducta agresiva. Un método tradicional para el tratamiento de estos niños ha sido por la administración de un psicoestimulante tal como metilfenidato.

El metilfenidato, también conocido con la marca Ritalin®, es un medicamento prescrito para individuos (usualmente niños) que tienen un nivel anormalmente alto de actividad o desorden de hiperactividad con déficit de atención (ADHD). De acuerdo con el Instituto Nacional USA de Salud Mental, aproximadamente del 3 al 5 por ciento de la población general en USA sufre este desorden, que se caracteriza por una conducta agitada y por la incapacidad de concentrarse en las tareas. El metilfenidato también se prescribe, ocasionalmente, para el tratamiento de narcolepsia.

El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central (CNS). Tiene efectos similares a la cafeína, pero más potente que ésta y menos potente que las anfetaminas. Tiene un efecto calmante notable en niños hiperactivos y un efecto de "enfoco" en los que están afectados en los que están afectados por ADHD.

Recientes investigaciones en el Brookhaven National Laboratory pueden empezar a explicar la forma en que el metilfenidato ayuda a personas afectadas con ADHD. Los investigadores han utilizado tomografía de emisión de positrones (exploración cerebral no invasiva, PET) para confirmar que la administración de dosis terapéuticas normales de metilfenidato a personas sanas y adultas incrementaba sus niveles de dopamina. Los investigadores especulan que el metilfenidato amplifica la liberación de dopamina, un neurotransmisor, mejorando por lo tanto la atención y enfocando en individuos que tienen señales de dopamina débiles, tal como, los individuos afectados de ADHD. Ver N. Volkow y otros, of Neuroscience (2001) 21:RC121:1-5.

Si bien los psicoestimulantes son útiles para incrementar los períodos de atención, tienen efectos secundarios importantes, incluyendo pérdida de apetito e insomnio y no actúan sobre los problemas de la hiperactividad.

El documento antes mencionado EP-A-0 896 536 da a conocer la utilización de lofexidina, 2-[α -(2,6-diclorofenoxi)etil- Δ^2 -imidazol, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ADHD, que, según se informa, no tiene el mismo nivel de efectos secundarios que la clonidina. Este último compuesto (ver Hunt y otros, Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry 24 (1995)) se ha mostrado eficaz en el tratamiento de ADHD, pero tam-

bién puede provocar hipotensión y un elevado nivel de sedación como efecto secundario. Se ha indicado en dicha referencia EP que, si bien una cierta sedación puede ser útil en el tratamiento de niños hiperactivos, no ayuda a incrementar los períodos de atención.

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona endógena de la glándula pineal, un pequeño órgano (aproximadamente 100 mg) situado en la zona media del cerebro por encima del tercer ventrículo (A.B. Lemer y otros, J. Amer. Chem. Soc. 1958; 80:2587). La enzima limitadora de proporción para su síntesis, la N-acetiltransferasa (NAT) es producida solamente durante la noche. Los valores de NAT durante la noche son más de 100 veces superiores a los niveles durante el día. La melatonina es producida también por tejidos extrapineales, aclarando el color de la piel en anfibios al invertir el efecto oscurecedor de la MSH (melanotropina). La melatonina ha sido indicada como mediador de la actividad foto-inducida anti-gonadotrópica en mamíferos fotoperiódicos y se ha demostrado también que está involucrada en la termorregulación en ciertos ectotermos y afectando los ritmos de la actividad locomotora en gorrones.

La melatonina, cuando se utiliza experimentalmente, es sintetizada químicamente y ha sido estudiada extensamente en pruebas clínicas y preclínicas para examinar los efectos del reloj circadiano SCN (A.J. Lewy y otros, Behav. Brain Res. 1996; 73:1-2 131-4).

La solicitud de Patente Internacional no prepublicada PCT/EP02/03317 da a conocer que la melatonina es útil en el tratamiento de ADHD, y prevé la utilización de melatonina, un análogo de melatonina o una sal farmacéuticamente aceptable de melatonina o dicho análogo de melatonina, o más de uno de dichos agentes, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de ADHD en mamíferos, en particular en humanos.

La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que la utilización combinada de metilfenidato y melatonina tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de ADHD que, frecuentemente, superará el efecto de los compuestos activos individuales.

Tal como se utiliza en esta descripción, si no se indica de otra manera, el término "melatonina" incluye melatonina en sí misma, un análogo de la melatonina, es decir, una sustancia que muestra alta afinidad para receptores de melatonina, o una sal farmacéuticamente aceptable de melatonina o un análogo de melatonina.

El medicamento para el tratamiento de ADHD que comprende la combinación de metilfenidato y melatonina como ingredientes activos es administrado de manera adecuada al mamífero en forma de un compuesto farmacéutico. La administración puede tener lugar por vía oral o parenteral.

El medicamento puede ser administrado de forma convencional por administración oral, por ejemplo, mediante tabletas, pastillas, grageas y cápsulas. No obstante, para la administración de un medicamento a niños, lo que será probablemente su aplicación principal, puede ser preferible formular el compuesto como preparado oral líquido tal como un jarabe, una pulverización nasal o un supositorio. El medicamento puede ser también administrado parenteralmente, por ejemplo, por inyección intramuscular o subcutánea, utilizando formulaciones en las que el medicamento

utilizado en una composición inyectable, salina o de otro tipo farmacéuticamente aceptable.

Una cantidad efectiva para tratar la alteración que se ha descrito en lo anterior depende de los factores habituales tales como la naturaleza y gravedad de la alteración objeto del tratamiento, el peso del mamífero, los compuestos específicos elegidos y consideraciones y preferencias del que hace la prescripción. La cantidad de ingredientes activos a administrar se encontrará habitualmente en una gama comprendida entre nanogramos y unos 50 mg, por dosis. No obstante, una dosis unitaria contendrá normalmente de 1 a 1000 mg, de manera adecuada de 1 a 500 mg, por ejemplo, una cantidad en una gama de 2 a 400 mg tal como 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 y 400 mg del ingrediente activo. Las dosis unitarias serán administradas normalmente una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, más habitualmente de 1 a 4 veces al día, de manera tal que la dosis diaria total se encuentra normalmente en la gama, que para un adulto de 70 kg, es de 1 a 1000 mg, por ejemplo, 1 a 500 mg, es decir, en una gama aproximada de 0,01 a 15 mg/kg/día, más habitualmente 0,1 a 6 mg/kg/día, por ejemplo, 1 a 6 mg/kg/día.

Es muy preferible que la combinación de metilfenidato y la melatonina según la invención sea administrada en forma de un compuesto de dosis unitaria, tal como una dosis unitaria oral, tal como sub-lingual, rectal, tópica o parenteral (especialmente intravenosa).

Estos compuestos son preparados por mezcla y son adaptables de manera adecuada para administración oral o parenteral, y como tales pueden adoptar forma de tabletas, cápsulas, preparados líquidos orales, materiales en polvo, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones inyectables e infundibles o suspensiones o supositorios. Son preferibles los compuestos administrables oralmente, en particular compuestos orales conformados, dado que son más convenientes para utilización general. La preparación de dichos compuestos es bien conocida para los técnicos en la materia y se puede utilizar de forma rutinaria sin ejercer habilidades inventivas y sin experimentaciones indebidas.

Las tabletas de cápsulas para administración oral se presentan habitualmente en dosis unitarias, y contiene excipientes convencionales tales como agentes aglomerantes, cargas, diluyentes, agentes para la formación de pastillas, lubricantes, desintegrantes, colorantes, agentes del sabor y agentes humectantes. Las tabletas pueden disponer de un recubrimiento de acuerdo con métodos bien conocidos en esta técnica.

Las cargas adecuadas pueden incluir, por ejemplo, manitol y otros agentes similares. Entre los desintegrantes adecuados se incluyen derivados de almidón tales como glicolato de almidón sódico. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato magnésico.

Estos compuestos orales sólidos pueden ser preparados por métodos convencionales de mezcla, carga, formación de pastillas o similares. Las operaciones repetidas de mezcla pueden ser utilizadas para distribuir el agente activo en los componentes indicados utilizando cantidades grandes de agentes de carga. Estas operaciones son, desde luego, convencionales en esta técnica.

Los preparados líquidos para vía oral pueden adoptar forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas

o en aceite, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden representar como producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de la utilización. Tales preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metil celulosa, gelatina, hidroxetil celulosa, carboximetil celulosa, estearato de aluminio en forma de gel o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, sorbitan monooleato o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres de aceite tales como ésteres de glicerina, propilen glicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico, y en caso deseado, agente de color convencionales.

Las formulaciones para vía oral comprenden además formulaciones de liberación controlada que pueden ser también útiles para la práctica de esta invención. La formulación de liberación controlada puede ser diseñada para proporcionar una elevada dosis inicial de material activo y, a continuación, una dosis continuada durante un periodo prolongado de tiempo, o un aumento lento hasta llegar a la dosis deseada, o variantes de estos procedimientos. Las formulaciones de liberación controlada se incluyen también en formulaciones de liberación mantenidas convencionales, por ejemplo, tabletas o gránulos que tienen un recubrimiento entérico.

Los compuestos de pulverización nasal son también una forma útil de administrar los preparados farmacéuticos de esta invención a pacientes tales como niños, para los que la adecuación resulta difícil. Estas formulaciones son en general acuosas y están contenidas en un aplicador de nebulización nasal que facilita una fina niebla del compuesto a los pasos nasales.

Los supositorios son también una forma tradicionalmente satisfactorias de administrar medicamentos a niños y se pueden utilizar para los objetivos de esta invención. Las bases típicas para formular supositorios incluyen diluyentes soluble de agua tales como polialquilen glicol y grasas, por ejemplo, aceite de cacao y poliglicol éster o mezcla de estos materiales.

Para administración parenteral se preparan fórmulas de dosis unitaria líquida conteniendo el compuesto y un vehículo estéril. Los compuestos activos, dependiendo del vehículo y de la concentración, pueden ser suspendidos o disueltos. Las soluciones parenterales son preparadas normalmente por disolución del compuesto en un vehículo y esterilizando por filtrado antes de llenado en un recipiente o ampolla adecuado y cierre estanco posterior. De manera ventajosa se disuelven también en el vehículo coadyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampón.

Se preparan suspensiones parenterales sustancialmente de la misma manera excepto que los compuestos activos estaban suspendidos en el vehículo, en vez de ser disueltos y esterilizados usualmente por exposición a óxido de etileno antes de suspensión en el vehículo estéril. De manera ventajosa se incluye un tensoactivo o agente humectante del compuesto para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.

Tal como es práctica habitual, los compuestos se verán habitualmente acompañados por instrucciones

escritas o impresas para la utilización en el tratamiento médico involucrado.

La presente invención proporciona además un compuesto farmacéutico que comprende metilfenidato y, como mínimo, uno de: melatonina, un análogo de melatonina o una sal farmacéuticamente aceptable de melatonina o dicho análogo de melatonina, y un portador farmacéuticamente aceptable. Estos compuestos farmacéuticos pueden ser preparados de manera conocida en sí misma o de la manera que se ha descrito anteriormente.

En el tratamiento de pacientes afectados de ADHD, de acuerdo con la invención, se pueden utilizar simultáneamente o de forma subsiguiente el metilfenidato y la melatonina, preferentemente la melatonina después del metilfenidato, en este último caso, opcionalmente junto con otros materiales activos. Estos últimos materiales son escogidos, preferentemente, de manera tal que o bien se aumenta su actividad, preferentemente de forma sinérgica, o se suprimen los efectos secundarios no deseados por la melatonina. Por ejemplo, la melatonina que puede ser utilizada conjuntamente con otro ingrediente activo puede contener adicionalmente, además del metilfenidato, una o varias sustancias seleccionadas en el grupo de los estimulantes, hormonas, análogos de dichas hormonas, fitohormonas, análogos de dichas fitohormonas tales como fitoestrógeno y antioxidantes tales como fitovitaminas C y E, y flavonoides.

La dosificación recomendada de metilfenidato está bien documentada en la técnica. Por ejemplo, las dosis adecuadas de metilfenidato que se administran usualmente, pero no exclusivamente, en forma de cloruro, incluyen dosis unitarias de unos 10 mg. La dosificación es individual y depende, entre otros factores, de la indicación. Por ejemplo, la dosis promedio en el tratamiento de narcolepsia es usualmente una tableta de 10 mg dos veces o tres veces al día. Como otro ejemplo, la dosificación para tratar con síndrome hiperkinético en niños de edad de unos 6 años empieza aproximadamente en 0,25 mg por kilo de peso corporal por vía oral y por día (por ejemplo, 5 mg por la mañana y en la noche=1/2 tableta). Esta dosis se puede doblar semanalmente hasta unos 2 mg por kilo de peso corporal y por día, pero no superando usualmente los 60 mg por día.

Las investigaciones preliminares indican las siguientes tasas para la melatonina. Para autotratamiento ocasional de insomnio ligero en adultos: 0,3 a 3 mg por vía oral o sublingual (PO) en las horas de la tarde aproximadamente 1 a 2 horas antes de la hora habitual de acostarse. Se pueden tomar hasta 6 mg PO en caso necesario. Para el tratamiento adicional de insomnio relacionado con depresión grave: adulto de 5 a 10 mg por vía oral de formulaciones de liberación lenta (PO) tomada 1 a 2 horas antes de la hora habitual de acostarse. En un estudio de cuatro semanas controlado por placebo de 19 pacientes con alteraciones depresivas importantes tratadas con fluoxetina, el subgrupo de 10 pacientes que recibió melatonina de liberación lenta simultánea a las 9 de la noche para fomentar el sueño informó de una mejora significativa de la calidad del sueño con respecto a pacientes que recibían la fluoxetina sola. El tratamiento con melatonina evitó la necesidad de medicaciones adicionales para el sueño. No se indicaron entre los dos grupos diferencias en la mejora de los síntomas depresivos o

efectos secundarios (Dolberg y otros; 1998).

Para el tratamiento de síndrome de fase de sueño retardada resultado de alteraciones del ritmo circadiano, incluyendo pacientes afectados de autismo, ceguera, síndrome de Rett o discapacidades de desarrollo en adultos: dosis de 5 a 7 mg por vía oral de liberación inmediata (PO) una vez al día a la hora de acostarse se han utilizado para generar ritmos circadianos en un día de 24 horas. (Sack y otros; 1991); en niños se han utilizado dosis de 2,5 a 7,5 mg PO una vez al día antes de la hora de acostarse prevista. El inicio del sueño promedio tuvo lugar dentro de una hora de la administración de la melatonina. La mayor parte de niños estaban sometidos a terapias simultáneas anti convulsivas. La melatonina fue administrada por la noche hasta cuatro semanas y pareció ser bien tolerada.

En Holanda la melatonina es un producto de hormona de "despacho libre", igual que en USA, pudiendo ser vendida sin restricción, en dosis comprendidas entre 0,1 y 0,3 mg. La melatonina es suministrada en varias calidades. No se han indicado efectos tóxicos. Con una dosis de 240 mg se han descrito respuestas retardadas (H. R. Lieberman, y otros, Brain Research (1984) 323:201-207).

El ADHD es un desorden de la conducta con insomnio concomitante en el 54% de los casos (D. Efron y otros, Pediatrics (1997) 100(4) 662-666. En el tratamiento de pacientes afectados por ADHD con metilfenidato, los problemas relativos a insomnio han incrementado en 64% (A. R. Adelman y otros, Pediatrics Clinics North America (1999) 46(5):945-963. Algunos autores atribuyen la conducta ADHD a sueño insuficiente (M. Thustrom, Acta Paediatrica (2002) 91:584-592). La hipótesis más plausible de un síndrome de ADHD penetrante se deberá encontrar probablemente en la transferencia alterada de estímulos (a nivel noradrenérgico/serotinérgico) en varios lugares del cerebro (entre otros a nivel prefrontal, estríal e incluso del cerebelo). Ver M. Mercugliano, Pediatric Clinics of North America (1999) 46:5 831-843.

En un estudio piloto se demostró que 3 mg de melatonina proporcionan una reducción significativa en el tiempo de insomnio para pacientes que han sido tratados previamente con metilfenidato (C.V. Tjon Pian Gi y, otros, presentación de poster, Annual Scientific Meeting European Society for Pediatric Research, Septiembre 2002).

Se ha descubierto en este caso que la melatonina pura en 2,5 mg es activa como agente inductor del sueño en pacientes de ADHD con alteraciones por insomnio que han sido tratados primeramente con metilfenidato.

La presente invención se caracteriza, por lo tanto, de manera adicional, porque el metilfenidato y la melatonina son aplicados conjuntamente, es decir, simultáneamente o de forma subsiguiente, en el tratamiento de ADHD en mamíferos, en particular humanos, y más particularmente niños. Es preferible que la melatonina sea administrada siguiendo la administración de metilfenidato.

Las cantidades de metilfenidato y de melatonina se pueden incrementar individualmente en comparación con la utilización individual normal de estos ingredientes para alcanzar un efecto similar o incluso mejor por la utilización combinada con respecto a la de los componentes individuales.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de metilfenidato y, como mínimo, uno de: melatonina, análogo de melatonina, o una o varias sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de ADHD en mamíferos, especialmente seres humanos.

2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que la melatonina o análogo de melatonina son utilizados en una cantidad de 0,005 a 1,00 mg/kg en el tratamiento de ADHD.

3. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el medicamento ha sido formulado como preparado de liberación controlada.

4. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el medicamento es formulado como formulación oral sólida.

5. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el medicamento contiene adicionalmente una o varias de las sustancias se-

leccionadas del grupo de los estimulantes, hormonas, análogos de dichas hormonas, fitohormonas, análogos de dichas fitohormonas y antioxidantes.

6. Compuesto farmacéutico y comprende, como ingredientes activos, metilfenidato y como mínimo uno de: melatonina, un análogo de melatonina, o una o varias sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Compuesto farmacéutico, según la reivindicación 6, que comprende, como ingredientes activos, metilfenidato y melatonina, conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Utilización de metilfenidato y, como mínimo, uno de: melatonina, análogo de melatonina, o una o varias sales farmacéuticamente aceptable o ésteres de los mismos, según la reivindicación 1, en la que el metilfenidato y como mínimo uno de: melatonina, análogo de melatonina, o una o varias sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos están comprendidos en formas separadas de administración.