

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 682**

21 Número de solicitud: 200931072

51 Int. Cl.:

A61K 31/417 (2006.01)

A61K 31/4172 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **26.11.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2011**

Fecha de la concesión: **02.10.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **15.10.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
15.10.2012

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA
EDIFICIO RECTORADO - OTRI
08193 BELLATERRA, BARCELONA, ES y
BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
TEXAS SYSTEM**

72 Inventor/es:

**ORTIZ DE PABLO, JORDI y
SELF, DAVID WILLIAM**

74 Agente/Representante:

Illescas Taboada, Manuel

54 Título: **USO DE AGONISTAS HISTAMINÉRGICOS H3 EN EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN A DROGAS DE ABUSO.**

57 Resumen:

Uso de agonistas histaminérgicos H3 en el tratamiento de la adicción a drogas de abuso. La presente invención comprende el uso de agonistas histaminérgicos H3 para la elaboración de una composición farmacéutica destinada a la prevención/tratamiento de la adicción al consumo de drogas de abuso, particularmente cocaína. Dichos agonistas histaminérgicos H3 tienen la capacidad de disminuir la búsqueda voluntaria de drogas de abuso o la adicción y evitar la recaída del sujeto, en el consumo de las mismas.

ES 2 369 682 B1

DESCRIPCIÓN

Uso de agonistas histaminérgicos H3 en el tratamiento de la adicción a drogas de abuso.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se focaliza en el uso de agonistas histaminérgicos H3 para la elaboración de una composición farmacéutica destinada a la prevención/tratamiento de la adicción al consumo de drogas de abuso, particularmente la cocaína. Concretamente, la invención se dirige a la mitigación del ansia o deseo incontenible (craving en inglés) hacia el consumo de drogas y a la prevención de la recaída (relapse en inglés) en el abuso.

Estado de la técnica

15 El consumo de drogas de abuso aumenta la eficacia sináptica de la dopamina lo que puede generar un deseo compulsivo de volver a experimentar la recompensa mental y física que se produce. La predicción o expectación de las recompensas (rewards en inglés) producidas por drogas tiene lugar mediante la activación de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico. Los ligandos del receptor histaminérgico H3 modulan la síntesis y liberación de dopamina.

20 Los antagonistas histaminérgicos H3 (como por ejemplo thioperamide y clobenpropit) son conocidos en el estado de la técnica como potenciadores de la liberación de dopamina, lo que podría aumentar la inducción del sujeto a repetir. Además en el estado de la técnica es conocido el efecto inverso que podría conseguirse mediante la utilización de un agonista histaminérgico H3 como por ejemplo metilhistamina. Estos efectos conseguidos con dichos agonistas o antagónistas se restringen, en el estado de la técnica, a una etapa precoz durante la cual el sujeto se auto-administra la droga, estudiando la influencia de los antagonistas o agonistas histaminérgicos H3 en el aumento o disminución de la cantidad de droga consumida por el sujeto, cuando ésta está presente. Por otro lado, en el estado de la técnica no existe un consenso generalizado sobre los efectos que la administración de agonistas histaminérgicos H3, como por ejemplo Imetit, podrían tener en dicha etapa de auto-administración de la droga.

30 Sin embargo, no se ha localizado en el estado de la técnica ningún documento donde se divulgue el efecto de agonistas histaminérgicos H3 en fases de la adicción posteriores a la etapa de auto-administración como, por ejemplo, durante las fases de extinción o de recaída. Durante la etapa de extinción la droga deja de estar disponible para el animal de experimentación aumentando inicialmente su ansia por conseguirla. La recaída se define como el proceso de retroceso a los patrones de comportamiento y pensamiento típicos de la adicción activa, que ya se habían superado, y que finalmente llevan de vuelta al uso, retrocediendo hasta llegar de vuelta al estado de enfermedad adictiva que existía antes de comenzar la recuperación. El problema más importante en el tratamiento de las adicciones es prevenir la recaída ya que el deseo de recaída puede manifestarse hasta varios años después de haber interrumpido el consumo de la droga. La predisposición a la recaída en la fase final de la adicción permanece durante varios años y se debe a cambios celulares persistentes.

Descripción de la invención

45 **Breve descripción de la invención**

En la presente invención se identificó que los agonistas histaminérgicos H3 tienen efectos en etapas posteriores a la auto-administración. Así, la invención demuestra que los agonistas histaminérgicos H3 son eficaces durante la etapa de extinción, cuando la droga ya no está disponible, disminuyendo la tendencia del animal de experimentación a la búsqueda de la droga. Además dichos agonistas evitan la recaída en el consumo de las drogas de abuso, particularmente la cocaína.

55 Así, la presente invención comprende el uso de agonistas histaminérgicos H3 para la elaboración de una composición farmacéutica destinada a la prevención/tratamiento de la adicción al consumo de drogas de abuso. Dichos agonistas histaminérgicos H3 tienen la capacidad de disminuir la búsqueda voluntaria de drogas de abuso o la adicción y evitar la recaída del sujeto.

Los agonistas histaminérgicos H3 utilizados en la presente invención son conocidos en el estado de la técnica. A modo de ejemplo se exponen: Imetit, Immepip y Metilhistamina.

60 Además en la presente invención se obtuvieron óptimos resultados mediante la administración de precursores de los agonistas histaminérgicos H3; entendiéndose por precursor aquella molécula responsable de la biosíntesis del agonista histaminérgico H3 determinado. Así, en la presente invención se demuestra que la L-Histidina (precursor de la histamina) disminuye la tendencia del animal de experimentación a la búsqueda de la droga y evita la recaída en el consumo de las drogas de abuso. Las neuronas histaminérgicas contienen el enzima que descarboxila la L-Histidina convirtiéndola en histamina que actúa como agonista endógeno sobre cualquier receptor histaminérgico.

Dentro del concepto de drogas de abuso puede incluirse cualquier tipo de sustancia que produzca dependencia y que se emplee voluntariamente para provocar determinadas sensaciones o estados psíquicos no justificados terapéuticamente como por ejemplo: opio, depresores del sistema nervioso central, psicoestimulantes, nicotina o tabaco, cannabinoides, psicodélicos o alucinógenos, arilciclohexilaminas e inhalantes. En una realización particular de la presente invención la droga de abuso se selecciona del siguiente grupo: anfetaminas, psicoestimulantes, alcohol, tabaco, opioides y, particularmente, cocaína.

Descripción de las figuras

Figura 1. La gráfica representa la búsqueda impulsiva de droga llevada a cabo por los animales de experimentación durante el comienzo de la fase de extinción durante la cual la droga deja de estar disponible para los animales, después de que hubieran sido mantenidos en la etapa de auto-administración de droga diariamente durante un promedio de seis semanas. Se observó un aumento en la presión impulsiva de la palanca que teóricamente suministra la droga durante los primeros 20 minutos de la fase de extinción, disminuyendo este impulso cuando los animales se dieron cuenta de que la droga no podía ser obtenida tras la presión de la palanca. En el eje X se representa el tiempo expresado en minutos y en el eje Y se representa el número de veces que el animal presiona la palanca.

Figura 2.

(A) Muestra como el Imetit a dosis de 10 mg/kg i.v. (triángulos invertidos) reduce la tendencia de los animales a la búsqueda de droga al comienzo de la fase de extinción. Los cuadrados se corresponden con el grupo de ratas control y los triángulos normales con dosis de 3 mg/Kg de Imetit. En el eje Y se representa en número de veces que los animales pulsán la palanca y en el eje X el tiempo expresado en minutos. Se observa como el Imetit hace descender en un 60% los pulsos ejercidos en la palanca por las ratas durante los primeros 20 minutos de la fase de extinción. El número de pulsos ejercidos por las ratas control se sitúa entre 60 y 85 en los primeros 20 minutos de extinción, sin embargo, el tratamiento previo con Imetit a dosis de 10 mg/kg i.v. disminuye significativamente el número de pulsos ejercidos por las ratas para la búsqueda de droga en relación a las ratas control o a las ratas tratadas con una dosis de Imetit de 3 mg/kg. La gráfica representa los valores de la media \pm SEM de n=10 animales/grupo. *p<0.05 vs. control e Imetit 3 mg/kg, realizado mediante el test de ANOVA y Bonferroni.

(B) Se observa que el Imetit (10 mg/kg i.v.) aumenta la latencia (tiempo en minutos que el animal tarda en apretar la palanca por primera vez una vez iniciada la sesión, pudiendo ser más o menos larga en función del ansia del animal por buscar la droga, y de la exploración que realice de su entorno) en la primera presión de la palanca al comienzo de la fase de extinción. La columna de la izquierda representa el grupo control, la columna del medio el grupo tratado con Imetit a dosis 10 mg/kg i.v. y la columna de la derecha el grupo tratado con Imetit a dosis 3 mg/kg i.v. La gráfica representa los valores de la media \pm SEM de n=10 animales/grupo. *p<0.01 vs. control, realizado mediante el test de ANOVA y Dunnett.

Figura 3. Muestra que la reanudación de la fase de auto-administración conlleva al mantenimiento de una presión en la palanca relativamente constante. En el eje Y se representa en número de veces que pulsán los animales la palanca y en el eje X el tiempo expresado en minutos.

Figura 4. Muestra como el Imetit retrasa la reanudación de la auto-administración de la droga. En la Fig. 4A se muestra como el Imetit a dosis de 10 mg/Kg (cuadrados) hace descender la presión de la palanca en un 50% durante el comienzo de la etapa de auto-administración. Sin embargo los efectos del Imetit desaparecen al final de la sesión, es decir, a lo largo del tiempo, el deseo por la droga reaparece. En la gráfica se muestra la media \pm SEM de n=10 animales/grupo. *p<0.05 vs. control, analizado mediante los test estadísticos de ANOVA y Bonferroni. En la Fig. 4B se observa que el Imetit a dosis de 10 mg/kg i.v. (columna derecha) aumenta la latencia en la primera presión de la palanca al comienzo de auto-administración. En la gráfica se muestra la media \pm SEM de n=9 animales/grupo. *p<0.001 vs. control, analizado mediante los test estadísticos pareados t-test.

Figura 5. La figura muestra una curva típica dosis-respuesta U-invertida en animales control en la fase de refuerzo (auto-administración). Las dosis bajas de cocaína no ejercen recompensa y las altas dosis de cocaína invitan al animal a la toma de similares cantidades de cocaína con menos pulsos a la palanca (esto indica la cantidad de cocaína que el animal desea). La gráfica representa la media \pm SEM. En el eje Y se representa el número de auto-inyecciones que los animales se inyectan en un periodo de 2 horas. En el eje X se representa la dosis de refuerzo obtenida cada vez que pulsán la palanca expresada en mg/kg de cocaína inyectada.

Figura 6. La figura muestra como el thioperamide (3 mg/kg s.c.), antagonista histaminérgico H3, no produce un incremento significativo en el refuerzo producido por la cocaína. Los círculos vacíos representan los animales control pretratados con solución salina (n=11) y los cuadros negros representan los animales pretratados con thioperamide (n=10) (3 mg/Kg). La gráfica representa la media \pm SEM. En el eje Y se representa el número de auto-inyecciones que los animales se inyectan en un periodo de 2 horas. En el eje X se representa la dosis de refuerzo obtenida cada vez que pulsán la palanca expresada en mg/kg de cocaína inyectada.

Figura 7. La figura muestra como el Imetit, agonista histaminérgico H3, y la L-Histidina hacen disminuir la búsqueda de cocaína cuando las dosis de recuerdo son muy bajas, 0.03 mg/kg. Los círculos vacíos representan los animales

control (n=11) pretratados con solución salina. Los triángulos invertidos negros representan los animales (n=12) pretratados con Imetit (3 mg/Kg) y los rombos negros representan los animales (n=10) pretratados con L-Histidina (500 mg/Kg). La gráfica representa la media \pm SEM. En el eje Y se representa el número de auto-inyecciones que los animales se inyectan en un periodo de 2 horas. En el eje X se representa la dosis de refuerzo obtenida cada vez que pulsamos la palanca expresada en mg/kg de cocaína inyectada.

Figura 8. La gráfica estudia la recaída mediada por la administración de una dosis única de cocaína después de la fase de extinción. El número de veces que las ratas presionan la palanca (eje Y) aumentó proporcionalmente a la dosis de cocaína administrada (eje X) con el objetivo de inducir la recaída: 0.0 mg/Kg (solución salina), 0.5 mg/Kg de cocaína y 2.0 mg/Kg de cocaína. La presión de la palanca muestra la necesidad que tiene la rata por encontrar la droga. Sin embargo, la presión de la palanca no fue recompensada con más cocaína lo que diferencia esta etapa de la correspondiente a la autoadministración. En la gráfica se muestran los valores de la media \pm SEM de 13 animales en cada grupo.

Figura 9. La gráfica muestra la disminución de la recaída inducida por la administración de una dosis única de cocaína después de la fase de extinción, cuando los animales fueron pretratados con Imetit (barra negra) o L-Histidina (barra rayada) una hora antes de inyectarles la dosis de recuerdo de cocaína. Las barras blancas representan el control. En los casos en los que los animales fueron pretratados con Imetit (n=9) o L-Histidina (n=11) el número de veces que se presiona la palanca (eje Y) disminuyó significativamente en comparación con el número de veces que presionaban la palanca los animales control (barras blancas), pretratados con solución salina (n=13). Puede observarse como el pretratamiento con Imetit o la L-histidina hizo descender la presión en la palanca, es decir, la recaída en la búsqueda de droga que inicialmente había sido provocada por una dosis única de cocaína de 0,5 mg/kg. Por lo tanto se concluye que los agonistas histaminérgicos H3 previenen la recaída inducida mediante la administración de la droga. En el eje Y se muestra el número de veces que se pulsa la palanca para la obtención de la cocaína y en el eje de las X se muestra la dosis de cocaína utilizada para inducir la recaída. Las barras blancas indican el pretratamiento con salino, las barras negras indican el pretratamiento con 3 mg/kg de Imetit y las barras rayadas indican el pretratamiento con 500 mg/kg de L-Histidina. La gráfica representa la media \pm SEM de cada grupo estudiado. * $p < 0.05$ vs salino analizado mediante el test estadístico de Mann-Whitney U.

Figura 10. Muestra como el pretratamiento con thioperamide (barras con puntos) en la fase de rehabilitación, antes de inducir la recaída mediante la administración de una dosis única de cocaína no produce un descenso significativo en la presión de la palanca, es decir, no evita la recaída en la búsqueda de droga que inicialmente había sido provocada por una dosis única de cocaína. Por lo tanto se concluye que los antagonistas histaminérgicos H3 no potencian la rehabilitación de los animales en los que se había inducido la recaída mediante la administración de la droga. Las barras blancas indican el pretratamiento con salino, las barras con puntos indican el pretratamiento con 3 mg/kg de thioperamide y las barras con rombos indican el pretratamiento con 6 mg/kg de thioperamide. La gráfica representa la media \pm SEM de cada grupo estudiado. En el eje Y se muestra el número de veces que se pulsa la palanca para la obtención de la cocaína y en el eje de las X se muestra la dosis de cocaína utilizada para inducir la recaída.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención se consiguió representar los síntomas característicos de la adicción a drogas de abuso en humanos, en modelos de ratas de laboratorio. Los agonistas histaminérgicos H3 utilizados en la presente invención fueron ensayados en dichas ratas con el objetivo de estudiar si su administración era capaz de revertir el estado adictivo de dichos animales de experimentación, en cada una de las etapas del proceso de adicción, particularmente durante las etapas de extinción y recaída.

La metodología de estudio comprende varias fases:

Se comienza con la fase de auto-administración crónica durante la cual las ratas pueden obtener la droga mediante la presión de una palanca, es decir, la droga está absolutamente a disposición de las ratas. Durante la etapa de auto-administración se mide la cantidad de droga que la rata desea a lo largo del tiempo.

Posteriormente se pasa a la fase de extinción durante la cual la droga deja de estar disponible para las ratas. Durante la sesión de extinción el animal aprende, de repente, que la droga ya no puede obtenerse mediante la presión de la palanca, lo que causa en la rata a un impulso inicial de búsqueda de droga. Durante la sesión de extinción se estima el grado de deseo incontrolable de la rata por la droga.

Finalmente se estudia la fase de recaída mediante un test de restablecimiento de la conducta de búsqueda de droga. En esta fase se induce de nuevo el deseo de las ratas por la droga, mediante la administración por parte del propio investigador de una dosis única de droga. En ese momento la rata vuelve a sentir el deseo de conseguir droga, por lo que empieza nuevamente a apretar la palanca para obtener la droga, pero la droga no está disponible para el animal.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Selección de animales de experimentación e inducción de la adicción (fase de auto-administración)

Inicialmente las ratas se entrenaron en cajas de Skinner para que al pulsar una palanca obtuviesen sacarosa. Durante ese entrenamiento, se priva a los animales completamente de alimento hasta disminuir su peso corporal en un 10%. Una vez que el entrenamiento en la obtención de sacarosa fue completado, las ratas dispusieron de comida, *ad libitum*, durante el resto del procedimiento. Posteriormente se implantó a las ratas un catéter intravenoso en la vena yugular. El catéter se pasó por debajo de la piel para llegar a la espalda del animal, donde se fijó con una malla quirúrgica. Después de 3-4 días de recuperación, los animales fueron sometidos, en las cajas de Skinner, a sesiones diarias de auto-administración intravenosa de dosis 0,5 mg/kg de cocaína cada vez que presionaban una palanca activa. El refuerzo de cocaína se anunció con una luz situada encima de la palanca. En dichas cajas de Skinner había una segunda palanca inactiva la cual cuando era presionada por el animal no se producía la administración de la droga. Las sesiones de auto-administración se prolongaron durante 2 horas diarias, 5 días a la semana, durante un promedio de seis semanas. Durante este tiempo, las ratas que fueron capaces de discriminar las palancas activas e inactivas y que mostraron estabilidad en la toma de la droga (10% de variabilidad dentro de 3 días consecutivos) se sometieron a un nuevo protocolo en el cual se requiere la presión de la palanca durante tres veces para obtener el refuerzo de cocaína. Después de que las ratas aprendieron este protocolo y, mostraron estabilidad en la triple presión de la palanca para la obtención de la droga, se indujo en dichos animales un nuevo protocolo de aprendizaje, en el cual se requiere la presión de la palanca durante cinco veces para obtener el refuerzo de cocaína.

Las ratas que reunieron todos estos criterios, fueron seleccionadas para probar la eficacia del tratamiento con agonistas histaminérgicos H3 en las fases de extinción y recaída.

Ejemplo 2

30 Valoración del efecto de los agonistas histaminérgicos H3 en la etapa de extinción

La búsqueda impulsiva de droga, en este caso particular cocaína, asociada al inesperado comienzo de la fase de extinción se estudió una vez que los animales habían estado auto-administrándose droga diariamente durante un promedio de seis semanas. Los experimentos comenzaron con la auto-administración de cocaína durante una hora. Posteriormente, se dividió a las ratas en dos grupos y después de la fase de auto-administración, a un grupo se les administró una solución salina (grupo control) y a otro grupo se le administró intravenosamente el agonista histaminérgico H3, Imetit, a diferente dosis, 3 mg/Kg ó 10 mg/Kg. A continuación, las ratas fueron retornadas a las cámaras bajo condiciones de extinción, la droga no estaba al alcance de las mismas, ni aunque presionasen la palanca que anteriormente se la proporcionaba. En el grupo de las ratas control se observó un aumento en la presión impulsiva de la palanca durante los primeros 20 minutos de extinción, disminuyendo este impulso a lo largo de tiempo (Fig. 1). En los grupos de ratas tratadas con Imetit se observa que el tratamiento con la dosis alta, 10 mg/Kg, disminuye significativamente, en los primeros 20 minutos, la impulsividad de los animales a pulsar la palanca para la obtención de recompensa respecto al grupo de ratas control y al grupo de ratas tratadas con 3 mg/Kg de Imetit (Fig 2A). De la misma manera, en la Fig 2B se observa como el tratamiento de los animales con la dosis alta de Imetit incrementa significativamente la latencia o tiempo que transcurre hasta que las ratas presionan la palanca por primera vez, para la obtención de la recompensa, respecto al grupo de ratas control y al grupo de ratas tratadas con la dosis baja de Imetit.

Después de estos tratamientos, las ratas recobraron la estabilidad, mediante tres sesiones de auto-administración de droga.

Con el objetivo de diferenciar la búsqueda de droga del fenómeno de la recompensa, se utilizó el mismo protocolo anteriormente descrito con la salvedad de que la presión de la palanca fue recompensada con droga durante la segunda hora. En los experimentos control, en los que las ratas fueron tratadas con solución salina, se observó una presión de la palanca relativamente estable a lo largo del tiempo (Fig. 3). Estas mismas ratas, días después, fueron sometidas, en orden aleatorio, a tratamiento con solución salina o Imetit a las dosis de 10 mg/kg. Después de estos tratamientos las ratas recobraron la estabilidad, mediante tres sesiones de auto-administración de droga. En la Fig. 4A se muestra como el pretratamiento con Imetit a la dosis de 10 mg/Kg disminuye significativamente, aproximadamente en un 50%, el número de veces que las ratas pulsán la palanca durante el comienzo de la fase de auto-administración, siendo esta disminución significativa durante los primeros 40 minutos del periodo de auto-administración, en relación a las ratas control, que fueron pretratadas con una solución salina. De la misma manera en la Fig 4B se observa como el pretratamiento de los animales con 10 mg/kg de Imetit incrementa significativamente, en relación a las ratas control, la latencia o tiempo que transcurre hasta que las ratas presionan la palanca por primera vez, para la obtención de la recompensa.

La posibilidad de que las drogas histaminérgicas puedan cambiar la recompensa o refuerzo ejercido por la cocaína en los animales, se estimó mediante la auto-administración de diferentes dosis de cocaína a los animales. Previamente, los animales pasaron por la fase de auto-administración diaria de cocaína (0.5 mg/Kg) durante un promedio de seis semanas. Una vez que mostraron estabilidad en dicho periodo de auto-administración diaria, las mismas ratas fueron

sometidas durante días consecutivos a diferentes dosis de refuerzo de cocaína (0.03; 0.1, 0.3 y 1 mg/Kg/inyección). En este experimento se estudia el número de veces que los animales dan a la palanca para obtener su dosis de cocaína en función del grupo en el que se encuentren. Los resultados obtenidos, muestran una típica curva U-invertida dosis-respuesta en los animales, ya que las dosis bajas de cocaína no ejercen recompensa y las altas dosis de cocaína permiten al animal la toma de similares cantidades de cocaína con menos pulsos a la palanca, en cambio la dosis intermedia, de 0,1 mg/kg/inyección, fue con la que los animales mostraron mayor impulsividad para pulsar la palanca (estas medidas indican la cantidad de cocaína que el animal desea). (Fig. 5). Para averiguar si las drogas histaminérgicas pueden cambiar el refuerzo producido por la cocaína en las ratas de estudio, se trató a dichas ratas una hora antes de ser sometidas a los ensayos de refuerzo de la cocaína a las dosis de 1, 0.3, 0.1, 0.03 y 0 mg/kg/inyección, con una dosis de 3 mg/kg thioperamide, antagonista histaminérgico H3. El tratamiento con thioperamide no produce un incremento significativo en el refuerzo producido por las diferentes dosis de cocaína estudiadas, obteniéndose una curva similar dosis-respuesta en forma de U invertida que la observada en los animales control que no habían sido tratados con thioperamide (Fig. 6). En cambio, el tratamiento con 3 mg/Kg de Imetit o con 500 mg/Kg de L-Histidina; una hora antes del refuerzo, disminuyó la tendencia a la búsqueda de cocaína, incluso hasta niveles por debajo de los observados en las ratas control, cuando la dosis de refuerzo de la cocaína era la más baja, 0.03 mg/kg, (Fig. 7).

Ejemplo 3

20 *Fase de recaída. Valoración de los efectos de los agonistas histaminérgicos H3*

El comportamiento de las ratas también fue ensayado durante la fase de recaída, después de que los animales hubieran pasado la fase de extinción. En la fase de extinción los animales no obtenían recompensa (dosis de cocaína) cuando presionaban la palanca. Después de un mínimo de seis sesiones de extinción, de 2 horas de duración de cada sesión, llevadas a cabo en días consecutivos, el comportamiento de presionar la palanca de las ratas, disminuyó a menos de 20/h, en relación con el comienzo de las sesiones de extinción. A partir de este momento, en el que los animales disminuyen el número de veces que presionan la palanca, las ratas fueron sometidas a sesiones de 4 horas de restablecimiento de la conducta de búsqueda de droga, que consistieron inicialmente en sesiones de extinción de 3 horas, seguidas de la liberación automática, mediante una inyección, de una solución salina o de diferentes dosis de cocaína. Durante la cuarta hora, se analizó el comportamiento de los animales en relación al número de veces que presionaban la palanca después de la administración de las diferentes dosis de cocaína (0, 0.5 y 2 mg/Kg). Como se observa en la Fig. 8, la presión de la palanca aumentó proporcionalmente a la dosis de cocaína administrada (solución salina o cocaína: 0,5 o 2 mg/Kg i.v.), pero ese incremento en el número de veces que presionaban los animales la palanca, no fue recompensado con la administración de más cocaína. Una hora antes de comenzar el estudio de rehabilitación (recaída), se dividió a los animales aleatoriamente en grupos diferentes. Un grupo de ratas (n=13) fue tratado con solución salina, otro grupo de ratas (n=9) fue tratado con una dosis de 3 mg/kg se de Imetit (agonista histaminérgico de tipo H3), otro grupo de ratas (n=7) fue tratado con una dosis subcutánea de 3 mg/kg de thioperamide (antagonista histaminérgico de tipo H3), otro grupo (n=7) fue tratado con una dosis se de 6 mg/kg de thioperamide y otro grupo de animales (n=11), con una dosis intraperitoneal de 500 mg/kg de L-histidina (precursor de la histamina). En la Fig. 9 puede observarse como el pretratamiento con Imetit o la L-histidina hizo descender la presión en la palanca, es decir, la recaída en la búsqueda de droga que inicialmente había sido provocada por una dosis única de cocaína de 0,5 mg/kg. En contraste, el pretratamiento de las ratas con las diferentes dosis del antagonista histaminérgicos H3, thioperamide, no potencian la rehabilitación de los animales en los que se había inducido la recaída mediante la administración de una dosis de recuerdo de 0.5 mg/kg o 2 mg/kg (Fig. 10), es decir, el antagonista H3, thioperamide, no disminuyen el deseo por la cocaína, en la fase de rehabilitación.

Los resultados de la presente invención demuestran que la administración de agonistas histaminérgicos H3 en ratas conlleva a la disminución de la búsqueda voluntaria de droga al comienzo de la fase de extinción y también a la disminución de la tendencia de un sujeto a la recaída en el consumo de dicha droga.

Así, la presente invención hace referencia, en un primer aspecto, al uso de agonistas histaminérgicos H3, o de precursores de los mismos, para la elaboración de una composición farmacéutica destinada a la prevención o tratamiento de la adicción a drogas de abuso y, más concretamente, al uso de agonistas histaminérgicos H3, o de precursores de los mismos, para la elaboración de una composición farmacéutica destinada a la prevención o tratamiento de la recaída en el consumo de drogas de abuso, o a la disminución de la tendencia a la búsqueda de droga. En una realización preferida de la invención los agonistas histaminérgicos H3 se seleccionan entre: Imetit, Imepip y Metilhistamina, el precursor del agonista histaminérgico H3 es la L-Histidina y la droga de abuso es la cocaína.

Un segundo aspecto de la presente invención hace referencia a un método para la prevención o tratamiento de la adicción a drogas de abuso que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprenda agonistas histaminérgicos H3 o precursores de los mismos y, más concretamente, a un método para la prevención o tratamiento de la recaída en el consumo de drogas de abuso, o para la disminución de la tendencia a la búsqueda de droga, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprenda agonistas histaminérgicos H3 o precursores de los mismos. En una realización preferida de la invención los agonistas histaminérgicos H3 se seleccionan entre: Imetit, Imepip y Metilhistamina, el precursor del agonista histaminérgico H3 es la L-Histidina y la droga de abuso es la cocaína.

En la presente invención se entiende por cantidad terapéuticamente eficaz a la dosis de agonistas histaminérgicos H3, o de precursores de los mismos, capaz de prevenir o hacer revertir la adicción a drogas de abuso y, más concretamente, capaz de prevenir o hacer revertir la recaída en el consumo de drogas de abuso, o la tendencia a la búsqueda de droga.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de agonistas histaminérgicos H3, o de precursores de los mismos, para la elaboración de una composición farmacéutica destinada a la prevención o tratamiento de la adicción a drogas de abuso.
2. Uso de agonistas histaminérgicos H3, o de precursores de los mismos, según la reivindicación 1, para la elaboración de una composición farmacéutica destinada a la prevención o tratamiento de la recaída en el consumo de drogas de abuso, o a la disminución de la tendencia a la búsqueda de droga.
- 10 3. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque los agonistas histaminérgicos H3 se seleccionan entre: Imetit, Immepip y Metilhistamina.
- 15 4. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque el precursor del agonista histaminérgico H3 es la L-Histidina.
5. Uso, según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque la droga de abuso es la cocaína.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

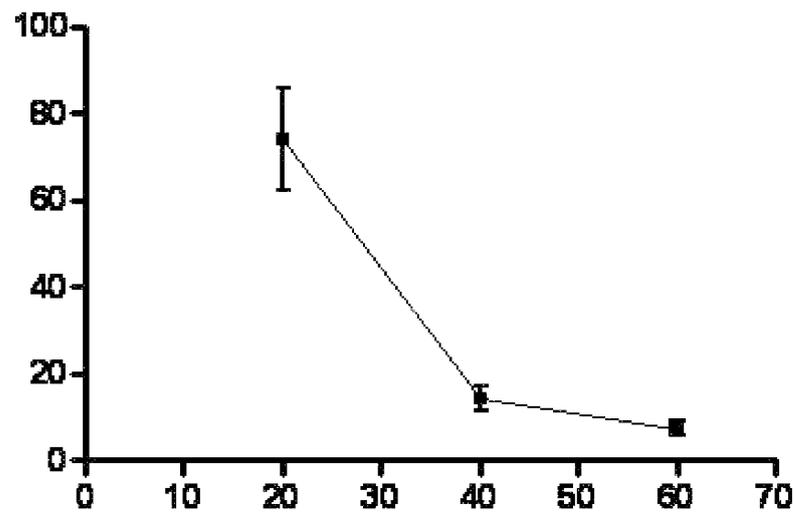
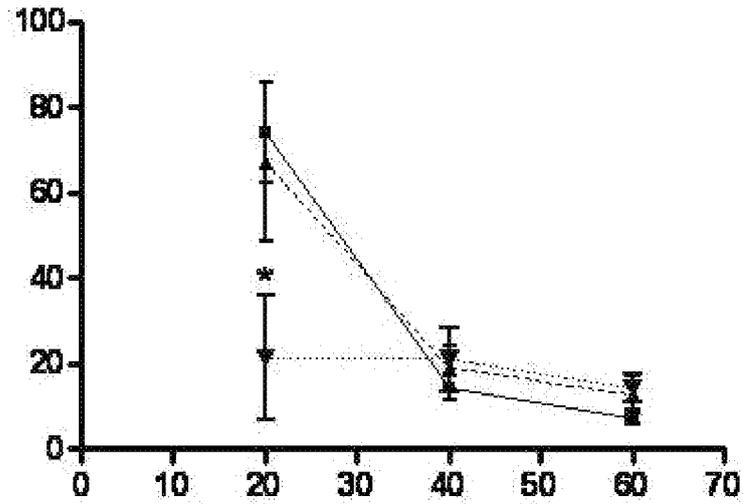


Figura 2

A



B

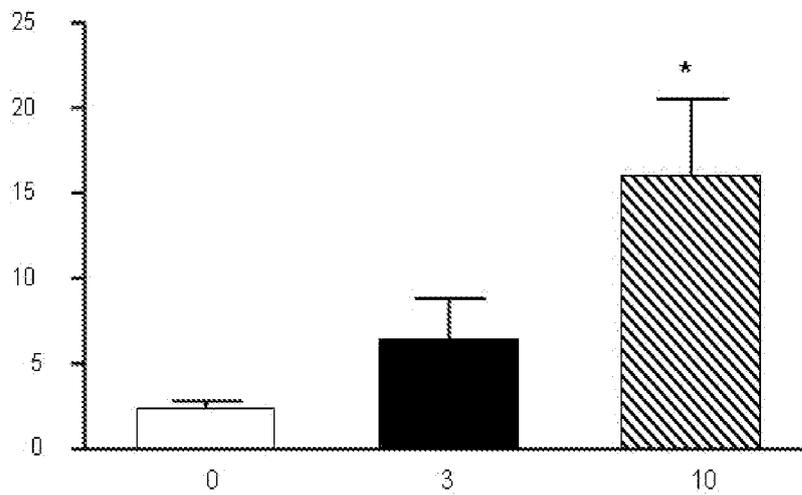


Figura 3

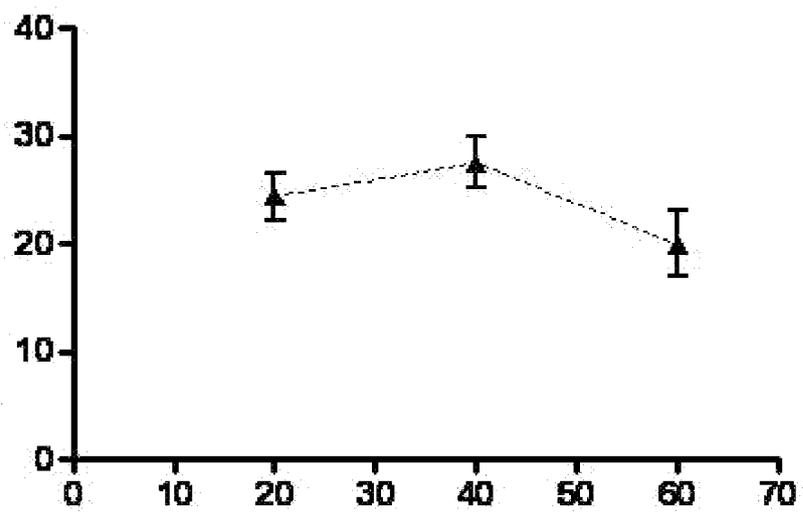
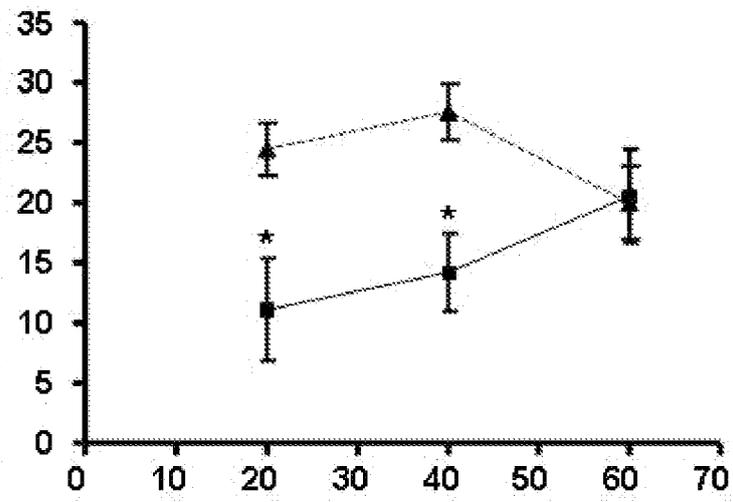


Figura 4

A



B

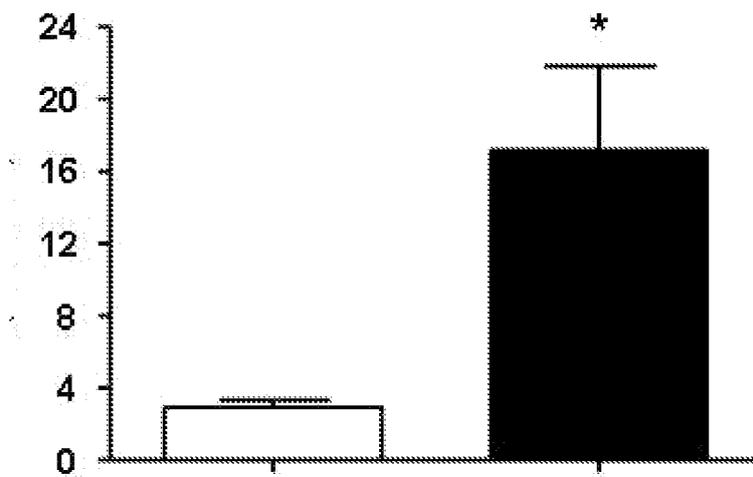


Figura 5

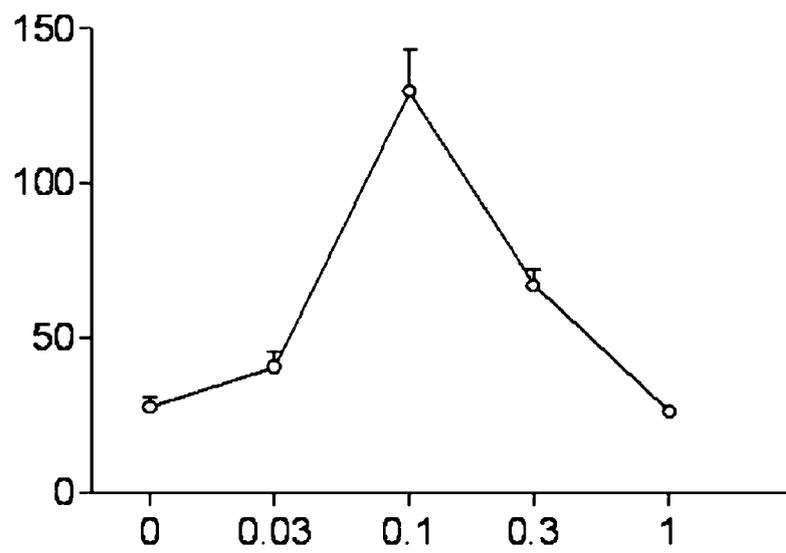


Figura 6

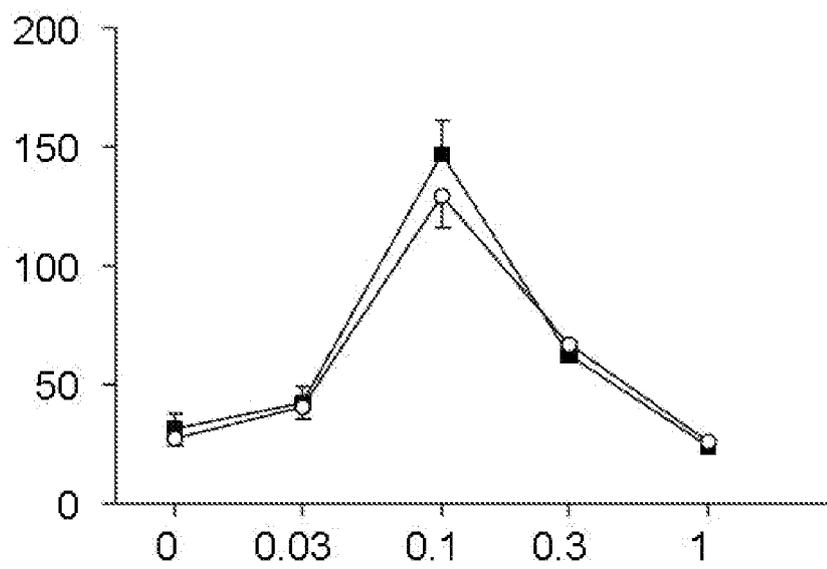


Figura 7

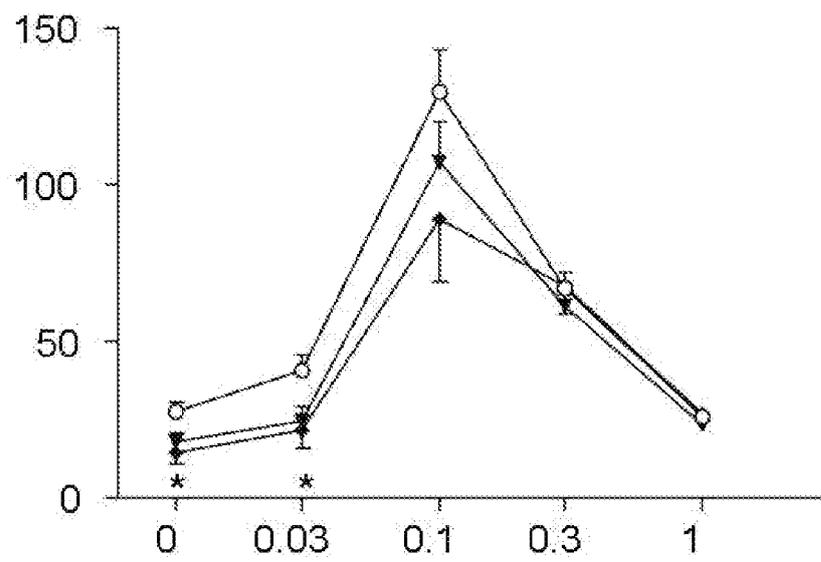


Figura 8

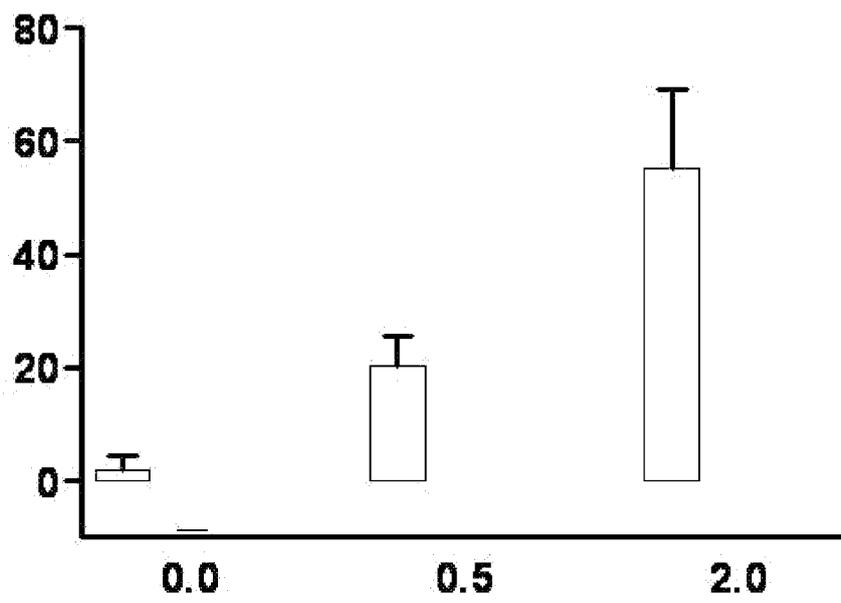


Figura 9

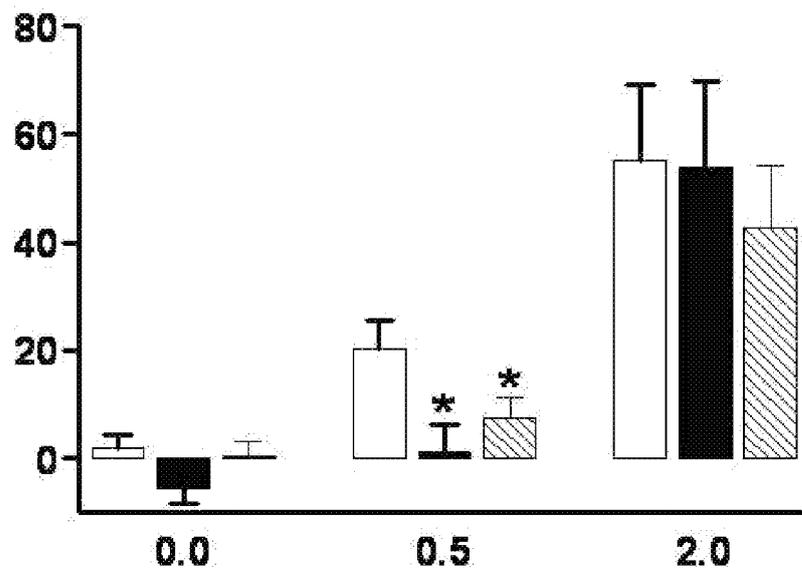
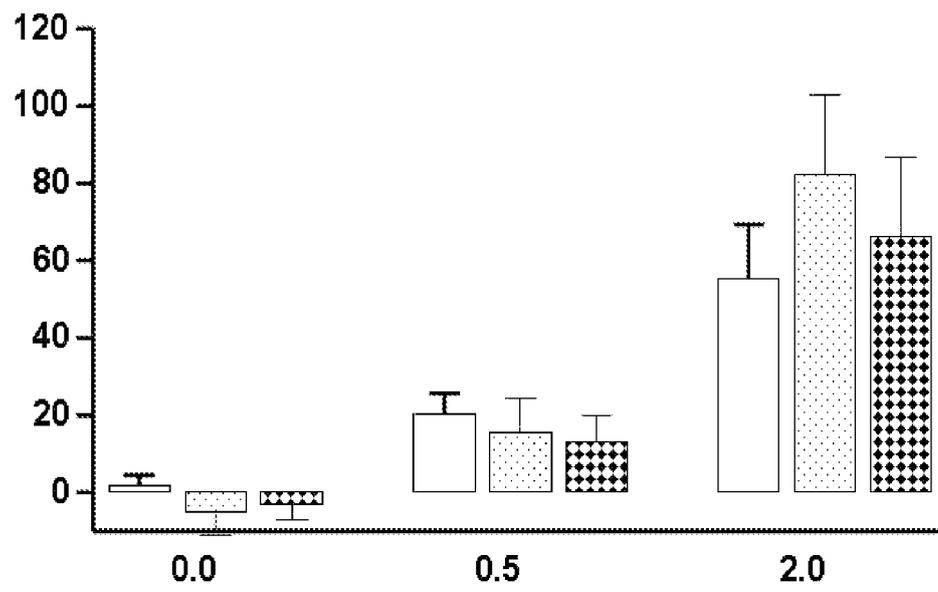


Figura 10





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931072

②② Fecha de presentación de la solicitud: 26.11.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WONG, C. L. et al. "The effects of L-histidine, and of specific histamine receptor agonists, on the expression of morphine tolerance and physical dependence in mice", AGENTS AND ACTIONS, vol. 6, no. 5, 1976, páginas 569-576, ISSN: 0065-4299. Página 570, columna 2, página 572, columna 2, tablas 1 y 7.	1-4
A		5
A	CHIIHIRO I. et al. "Effect of Cocaine on the Histaminergic Neuron System in the Rat Brain". JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 69, 1997, páginas 875-878, ISSN: 1471-4159.	5
A	US 4767778 A (ARRANG, J.M.) 30.08.1988	5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
02.11.2011

Examinador
M. Á. Martín-Falquina Garre

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/417 (2006.01)

A61K31/4172 (2006.01)

A61K31/4178 (2006.01)

A61K31/4164 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P25/30 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.11.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 5	SI
	Reivindicaciones 1-4	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 5	SI
	Reivindicaciones 1-4	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

Los documentos de la solicitud de patente sobre los que se basa esta Opinión Escrita son el resultado de las modificaciones efectuadas durante el proceso de examen formal y técnico de la solicitud de patente.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WONG, C. L. et al. "The effects of L-histidine, and of specific histamine receptor agonists, on the expression of morphine tolerance and physical dependence in mice", AGENTS AND ACTIONS, vol. 6, no. 5, 1976, páginas 569-576, ISSN: 0065-4299.	09.1976
D02	CHIIHIRO I. et al. "Effect of Cocaine on the Histaminergic Neuron System in the Rat Brain". JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 69, 1997, páginas 875-878, ISSN: 1471-4159.	08.1997
D03	US 4767778 A (ARRANG, J.M.)	30.08.1988

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Reivindicación independiente 1 y reivindicaciones dependientes 2-4:

El documento D1 se refiere a los efectos de los agonistas de los receptores de histamina y de la L-histidina sobre la dependencia física de la morfina en ratones que se encuentran en fase de extinción (ver página 570 columna 1, apartado (3)). El uso de metilhistamina y de L-histidina como inhibidores de la dependencia física está divulgado en la página 570, columna 2 y la tabla 1 y en la página 572, columna 2 y tabla 7, tratamiento 2 respectivamente. Por lo tanto, en vista de D1, las reivindicaciones 1-4 carecen de novedad. Puesto que carecen de novedad, también carecen de actividad inventiva.

Reivindicación dependiente 5:

En D1 la droga de abuso es la morfina, mientras que la reivindicación 5 se refiere a cocaína. Por lo tanto, la reivindicación 5 cumple el requisito de novedad.

D1 se considera el estado de la técnica más próximo en relación con la reivindicación 5. Como ya se ha dicho, la diferencia está en que en el documento D1 la metilhistamina y la L-histidina se utilizan contra la adicción a la morfina, mientras que la reivindicación 5 se refiere a cocaína. Por lo tanto la invención proporciona un uso alternativo de los agonistas de los receptores histaminérgicos H3.

D2 describe cómo la histamina reduce los efectos de la cocaína sobre la actividad locomotora en ratones, si bien no se trata de un tratamiento contra la adicción por dicha droga. Por otra parte, D3 divulga composiciones farmacéuticas que estimulan los receptores histaminérgicos H3 y poseen efecto sedante y antidepresivo, pero sin mención alguna al tratamiento de la adicción a drogas de abuso.

En consecuencia, no hay en el estado de la técnica disponible ninguna indicación que sugiera al experto en la materia el modificar lo descrito en D1 y utilizar agonistas histaminérgicos H3 o precursores de los mismos en el tratamiento de la adicción a cocaína. Por lo tanto la reivindicación 5 cumple el requisito de actividad inventiva.