

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 615**

51 Int. Cl.:

A61K 31/223 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2011 PCT/KR2011/004676**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12002687**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2011 E 11801093 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2590645**

54 Título: **Compuestos de carbamato para el tratamiento del trastorno bipolar**

30 Prioridad:

30.06.2010 US 827505

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

14.02.2018

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99, Seorin-dong, Jongro-gu
Seoul 110-728, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, SUNG JAMES y
MELNICK, SUSAN MARIE**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 654 615 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

Compuestos de carbamato para el tratamiento del trastorno bipolar

5 CAMPO DE LA INVENCÓN

[0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maniaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar síntomas maníacos y depresivos en un sujeto que padece trastorno bipolar.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

[0002] El trastorno bipolar (DBP) es un trastorno psiquiátrico crónico y cíclico caracterizado por manía y depresión. El trastorno bipolar I está calificado por al menos un episodio maniaco o mixto de por vida (Miklowitz y Johnson, 2006). La manía debe durar al menos una semana o requerir hospitalización y los síntomas durante este período incluyen irritabilidad, euforia, disminución de la necesidad de dormir, ideas grandiosas, comportamiento impulsivo, mayor locuacidad, pensamientos acelerados, actividad incrementada y distracción. Un episodio mixto incluye síntomas maníacos junto con una depresión simultánea. El trastorno bipolar II consiste en períodos de hipomanía y depresión mayor. La hipomanía es similar a la manía pero se considera más leve en cuanto a que el paciente no está afectado social o vocacionalmente, pero muestra cambios en el funcionamiento (Miller y col., 2009). Durante la depresión mayor, el paciente experimenta sentimientos intensos de tristeza/inutilidad, pérdida de intereses, fatiga, insomnio, agitación, aumento/pérdida de peso e ideas/intentos suicidas. La tasa de prevalencia de por vida se estima en aproximadamente el 4 % según la replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (Kessler y col., 2005a). Existe una alta comorbilidad del trastorno bipolar con trastorno de atención con hiperactividad y abuso de sustancias, entre otros (Kessler y col., 2005b).

15

20

25

[0003] El tratamiento del trastorno bipolar está dirigido a tratar los síntomas maníacos, hipomaníacos y depresivos del trastorno, así como a mantener el tratamiento al reducir o prevenir la ciclotimia del trastorno. El litio se ha considerado durante mucho tiempo el tratamiento convencional del trastorno bipolar en base a unos pocos ensayos clínicos tempranos que desde entonces han sido altamente criticados por cuestiones metodológicas (Vieta y Rosa, 2007). Sin embargo, el litio es incuestionablemente eficaz para la manía, pero no tanto para el tratamiento de la depresión (Frye y col., 2004). Además, los pacientes tratados con litio pueden mostrar algunos signos de enfermedad, el cese abrupto del tratamiento puede inducir un episodio maniaco y además, no todos pueden tolerar el tratamiento (Vieta y Rosa, 2007). La carbamazepina y el valproato también pueden ser beneficiosos para el BPD, pero se necesitan estudios clínicos adicionales a largo plazo (Azorin y Kaladjian, 2009). Los antipsicóticos de segunda generación, que incluyen olanzapina, quetiapina, risperidona y clozapina, han demostrado ser prometedores en el tratamiento del DBP, pero los efectos secundarios como la sedación, el aumento de peso y los trastornos metabólicos son frecuentes (Vieta y Rosa, 2007). Los antidepresivos, la fluoxetina, la paroxetina y la venlafaxina muestran cierta eficacia en el tratamiento de la depresión bipolar (Harel y Levkovitz, 2008; Azorin y Kaladjian, 2009). Sin embargo, la tasa de cambio definida como el cambio de depresión a manía o hipomanía se incrementa para los antidepresivos, especialmente la venlafaxina, pero no hubo consistencia en qué constituyó un cambio y cómo se manejaron los abandonos de los grupos de placebo. La aceleración del ciclo o el ciclo rápido es otro riesgo asociado con el tratamiento antidepresivo en el BPD (Harel y Levkovitz, 2008). Similar a la velocidad de cambio, hay una falta de una definición consistente y datos controlados sobre la aceleración del ciclo. Por lo tanto, se necesitan estudios más controlados con medidas sistemáticas y objetivas para evaluar adecuadamente la incidencia de estos riesgos.

30

35

40

45

[0004] Parece haber una implicación de la dopamina en el trastorno bipolar (Cuellar y col., 2005; Cousins y col., 2009; Rapoport y col., 2009). Si bien el papel es complejo, el uso de estimulantes como la anfetamina tiende a imitar episodios de manía. Por otro lado, los agonistas dopaminérgicos alivian la aparente deficiencia de dopamina observada en la depresión inducida por la enfermedad de Parkinson. Los pacientes depresivos bipolares no tratados mostraron niveles reducidos del metabolito de dopamina, el ácido homovanílico (HVA), en el líquido cefalorraquídeo. Deben buscarse agentes dopaminérgicos para proporcionar un equilibrio en los neurosistemas dopaminérgicos con el fin de evitar el ciclo extremo entre la manía y la depresión en el BPD. También se ha informado que hay un desequilibrio de norepinefrina en el trastorno bipolar (Cuellar y col., 2005).

50

55

[0005] En una encuesta de psiquiatras en el Reino Unido y los Estados Unidos, se identificaron altas necesidades insatisfechas en el BPD (Chengappa y Williams, 2005). Subgrupos de BPD carentes de atención fueron aquellos pacientes que son cicladores rápidos y aquellos con abuso comórbido de sustancias. Se consideró que el DBP se beneficiaría con un tratamiento que fuera mejor tolerado y efectivo en todas las fases de la enfermedad con una frecuencia de recaída reducida y un inicio de acción rápido. El documento WO-A-2006/050037 describe compuestos de carbamato y un antidepresivo convencional para su uso en el tratamiento de la depresión mayor y trastornos relacionados con el ánimo. En consecuencia, existe la necesidad de tratar los episodios maníacos y depresivos y otras comorbilidades que incluyen el trastorno de atención con hiperactividad y el abuso de sustancias

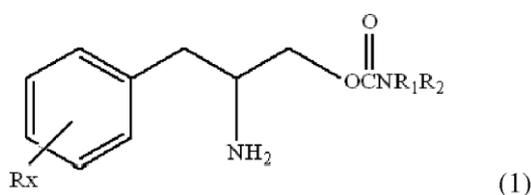
60

y reducir los perfiles de efectos secundarios.

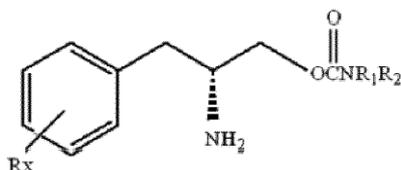
RESUMEN DE LA INVENCION

5 **[0006]** La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maniaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar síntomas maniacos y depresivos en un mamífero que padece trastorno bipolar que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es el enantiómero (R) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero (R).

15 **[0007]** Se describe una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maniaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar síntomas maniacos y depresivos en un sujeto que padece trastorno bipolar que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para un mamífero que necesita tratamiento:



20 en la que el compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica donde predomina un enantiómero y el enantiómero es (R) o (enantiómero D, como se representa por la Fórmula estructural (1b)



25 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado entre F, Cl, Br e I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

x es un número entero de 1 a 3, con la condición de que R pueden ser iguales o diferentes cuando x es 2 o 3;

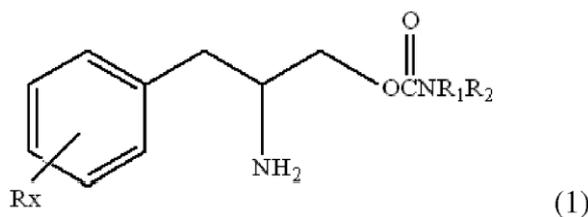
30 R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

35 R₁ y R₂ pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y arilo de 3 a 7 átomos de carbono, en el que el compuesto heterocíclico comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están directamente conectados entre sí o con el átomo de oxígeno.

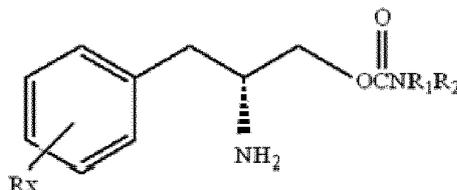
40 La invención también se refiere a un (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maniaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas maniacos y depresivos en un sujeto que padece trastorno bipolar,

en el que dicho compuesto es el enantiómero (R) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero (R).

45 **[0008]** También se describe un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maniaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar síntomas maniacos y depresivos en un sujeto que padece desorden bipolar:



5 en el que el compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero y el enantiómero es enantiómero (R) o (D), como se representa por la Fórmula estructural (1b)



10 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado entre F, Cl, Br e I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

x es un número entero de 1 a 3, con la condición de que R pueden ser iguales o diferentes cuando x es 2 o 3;

15 R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R₁ y R₂ pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y arilo de 3 a 7 átomos de carbono, en el que el compuesto heterocíclico comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están directamente conectados entre sí o con el átomo de oxígeno.

20 **[0009]** En un aspecto de la divulgación, se describe un método para tratar el trastorno bipolar que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesita el tratamiento.

25 **[0010]** En otro aspecto de la divulgación, se describe un método para mejorar los síntomas asociados con el trastorno bipolar en un sujeto, que comprende la etapa de la administración, a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 **[0011]** En otro aspecto de la divulgación, se describe un método para mejorar o eliminar los síntomas del trastorno bipolar en un sujeto, que comprende la etapa de administración, a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 **[0012]** En un aspecto adicional de la divulgación, se describe una composición farmacéutica para tratar el trastorno bipolar que comprende un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

40 **[0013]** En otro aspecto de la divulgación, se describe una composición farmacéutica para mejorar los síntomas asociados con el trastorno bipolar en un sujeto, que comprende un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

45 **[0014]** En un aspecto adicional de la divulgación, se describe una composición farmacéutica para mejorar o eliminar los síntomas del trastorno bipolar en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 **[0015]** En un aspecto adicional de la divulgación, se describe un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del trastorno bipolar o en la preparación de una composición farmacéutica para tratar el trastorno bipolar.

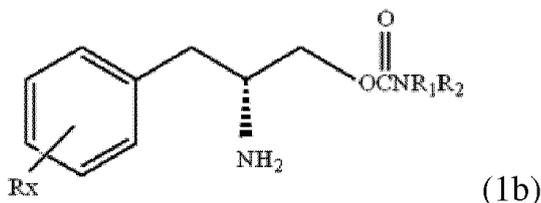
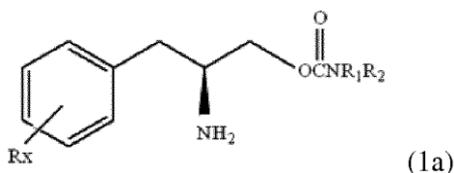
[0016] En otro aspecto de la divulgación, se describe un compuesto de la Fórmula (1) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la mejora de los síntomas asociados con el trastorno bipolar o en la preparación de una composición farmacéutica para mejorar los síntomas asociados con el trastorno bipolar.

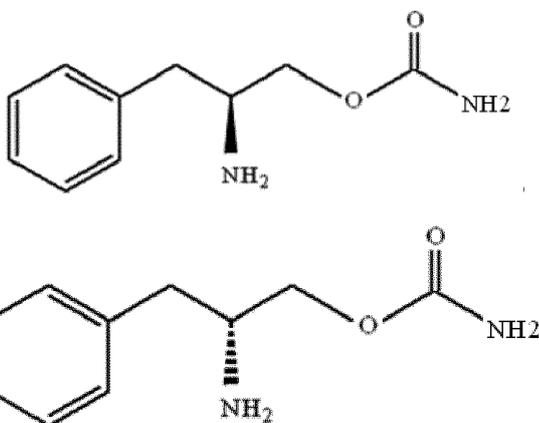
5 **[0017]** En otro aspecto de la divulgación, se describe un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la mejora o eliminación de los síntomas del trastorno bipolar o en la preparación de una composición farmacéutica para mejorar o eliminar los síntomas del trastorno bipolar.

10 **[0018]** El compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero del compuesto que tiene la Fórmula estructural (1). Un enantiómero predomina en la medida de aproximadamente el 90 % o superior, y preferentemente de aproximadamente el 98 % o superior.

15 **[0019]** El enantiómero es enantiómero (S) o (L) como se representa por la Fórmula estructural (1a) o enantiómero (R) o (D), como se representa por la Fórmula estructural (1b):



20 **[0020]** Preferentemente, R, R₁ y R₂ se seleccionan todos de hidrógeno, que se muestran en la siguiente fórmula:



25 **[0021]** También se describe un método para usar el enantiómero de Fórmula 1 sustancialmente libre de otros enantiómeros que es el enantiómero de Fórmula 1b o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero de Fórmula 1b. (Nota: en la fórmula estructural de la Fórmula 1b a continuación, el grupo amino unido al carbono beta se proyecta en el plano del papel. Este es el enantiómero dextrógiro (D) que tiene una configuración absoluta (R)).

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN

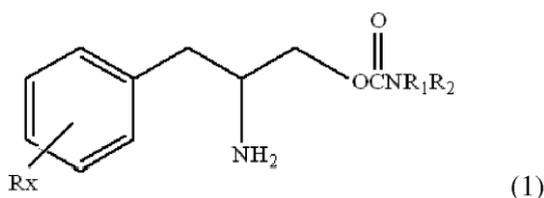
35 **[0022]** Estos y otros objetos de la invención se comprenderán más completamente a partir de la siguiente descripción de la invención y las reivindicaciones adjuntas a la misma.

40 **[0023]** La presente invención se dirige a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maníaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar síntomas maníacos y depresivos en un mamífero que padece trastorno bipolar que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de

(R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es el enantiómero (R) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero (R).

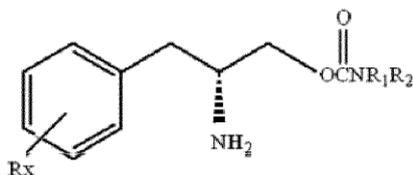
5 **[0024]** También se describe una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maníaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar síntomas maníacos y depresivos en un sujeto que padece trastorno bipolar que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesita tratamiento:

10



en la que el compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica donde predomina un enantiómero y el enantiómero es (R) o (enantiómero D, como se representa por la Fórmula estructural (1b)

15



R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado entre F, Cl, Br e I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

20

x es un número entero de 1 a 3, con la condición de que R pueden ser iguales o diferentes cuando x es 2 o 3;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

25

R₁ y R₂ pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y arilo de 3 a 7 átomos de carbono, en el que el compuesto heterocíclico comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están directamente conectados entre sí o con el átomo de oxígeno.

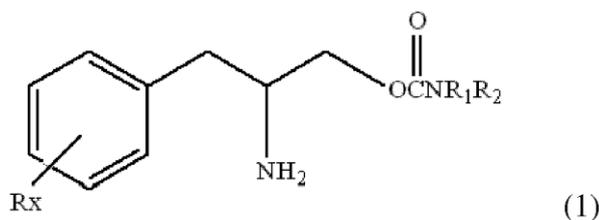
30

La invención también se refiere a (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maníaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas maníacos y depresivos en un sujeto que sufre de trastorno bipolar:

35 en el que dicho compuesto es el enantiómero (R) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero (R).

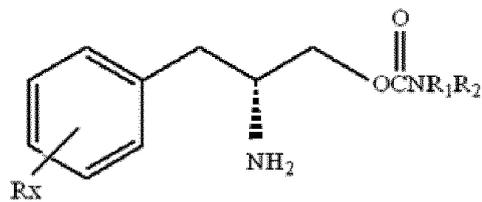
[0025] También se describe un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maníaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar síntomas maníacos y depresivos en un sujeto que padece desorden bipolar:

40



45 en el que el compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero y el enantiómero es enantiómero

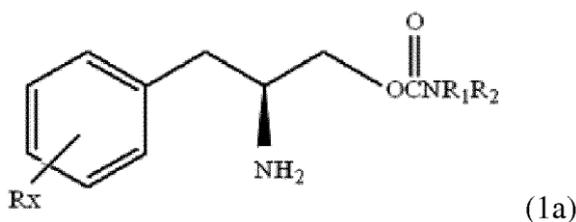
(R) o (D), como se representa por la Fórmula estructural (1b)



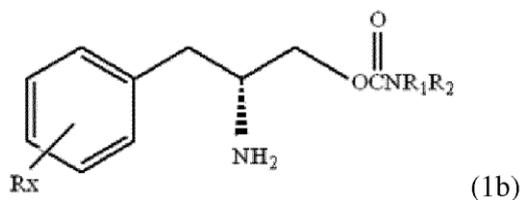
- 5 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado entre F, Cl, Br e I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;
- x es un número entero de 1 a 3, con la condición de que R pueden ser iguales o diferentes cuando x es 2 o 3;
- 10 R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;
- 15 R₁ y R₂ pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y arilo de 3 a 7 átomos de carbono, en el que el compuesto heterocíclico comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están directamente conectados entre sí o con el átomo de oxígeno,

[0026] También se describe el uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula 1a o 1b, o enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos y sales y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos:

20



o



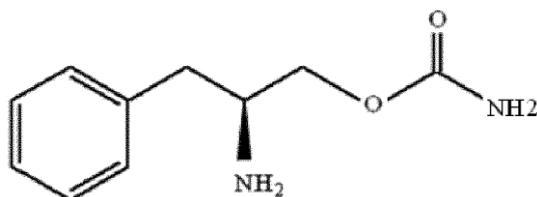
25 en la que R_x, R₁ y R₂ son los mismos que se han definido anteriormente.

[0027] El presente método, composición y/o uso también incluye preferentemente el uso del enantiómero D (o dextrógiro) (de configuración absoluta R) seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de Fórmula 1 o una mezcla enantiomérica de los mismos. En la fórmula estructural de la Fórmula 1b, el grupo amino unido al carbono beta se proyecta en el plano del papel. Este es el enantiómero dextrógiro (D) que tiene una configuración absoluta (R).

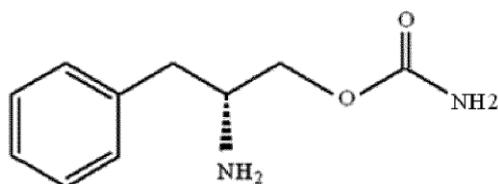
30

[0028] Preferentemente, en la Fórmula estructural 1, R, R₁ y R₂ son hidrógeno, representados por siguiente fórmula estructural:

35



o



5 **[0029]** El O-carbamoyl-(D)-fenilalaninol también se denomina ácido (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato monoclóridico. Para mezclas enantioméricas, en las que predomina el O-carbamoyl-(D)-fenilalaninol, preferentemente, en la medida de aproximadamente el 90 % o superior, y más preferentemente de aproximadamente el 98 % o superior.

10 **[0030]** Los compuestos de Fórmula 1 pueden sintetizarse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica. Algunos esquemas de reacción para sintetizar compuestos de Fórmula (1) se han descrito en publicaciones; la Patente de Estados Unidos n.º 5.705.640, la Patente de Estados Unidos n.º 5.756.817, la Patente de Estados Unidos n.º 5.955.499 y la Patente de Estados Unidos n.º 6.140.532. Los detalles de los esquemas de reacciones anteriores así como ejemplos representativos sobre la preparación de compuestos específicos se han descrito en publicaciones; la Patente de Estados Unidos n.º 5.705.640, la Patente de Estados Unidos n.º 5.756.817, la Patente de Estados Unidos n.º 5.955.499, la Patente de Estados Unidos n.º 6.140.532, todos incorporados en su totalidad en este documento como referencia.

[0031] Las sales y amidas de los compuestos de Fórmula (1) pueden producirse tratando el compuesto con un ácido (HX) en un disolvente adecuado o por medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

20 **[0032]** A partir de la Fórmula estructural 1, es evidente que algunos de los compuestos de la invención tienen al menos uno y posiblemente más átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos así como sus racematos. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros pueden separarse por métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros pueden separarse uno del otro mediante la cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o mediante el uso de reacciones estereoselectivas.

30 **[0033]** Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

40 **[0034]** La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los fenilalquilaminocarbamatos de Fórmula 1 descritos anteriormente tienen propiedades farmacológicas nuevas y únicas. Se ha demostrado que estos compuestos en varios modelos animales tienen la capacidad de tratar el trastorno bipolar y mejorar o eliminar los síntomas asociados con el trastorno bipolar.

45 **[0035]** Aunque el mecanismo de acción preciso no se entiende completamente, se sabe que estos compuestos no funcionan por los mismos mecanismos que la mayoría de los otros tratamientos conocidos para el trastorno bipolar. Por estas razones, los compuestos de Fórmula 1 son especialmente adecuados para su uso como tratamiento único o adyuvante para el trastorno bipolar y la mejora o eliminación de los síntomas asociados con el trastorno bipolar.

50 **[0036]** Por lo tanto, estos compuestos se pueden usar de forma segura solos o en combinación con otros medicamentos útiles para proporcionar una mayor eficacia y efectos secundarios reducidos debido a que se pueden usar dosis más pequeñas de cada fármaco.

55 **[0037]** En un aspecto, se describen métodos para tratar el trastorno bipolar, el método que comprende administrar a un sujeto que padece trastorno bipolar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de carbamato de la invención o una de sus sales o amidas farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El método puede comprender además la etapa de identificar a un sujeto que padece trastorno bipolar antes de la etapa de administración.

[0038] En otro aspecto, también se describe un método para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas

asociados con el trastorno bipolar, incluyendo los maníacos (por ejemplo, planes poco realistas, gastos excesivos, imprudencia, disminución de la necesidad de dormir, habla apresurada, autoestima exagerada, juicio inusualmente pobre, indiferencia al aseo personal y deseo sexual inusual) y depresivos (tristeza y llanto, hipersomnolencia, insomnio, anorexia, comer excesivamente y posibilidad de aumento de peso, soledad, autodesprecio, apatía o indiferencia, despersonalización, pérdida de interés en la actividad sexual, timidez o ansiedad social, dolor crónico, falta de motivación, ideación mórbida/suicida, irritabilidad o inquietud) en un sujeto que padece trastorno bipolar que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de compuestos de carbamato de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable, o sus amidas para disminuir, inhibir o eliminar dichos síntomas; una composición farmacéutica para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas asociados con el trastorno bipolar, incluyendo los maníacos (por ejemplo, planes poco realistas, gastos excesivos, imprudencia, disminución de la necesidad de dormir, habla apresurada, autoestima exagerada, juicio inusualmente pobre, indiferencia al aseo personal y deseo sexual inusual) y depresivos (tristeza y llanto, hipersomnolencia, insomnio, anorexia, comer excesivamente y posibilidad de aumento de peso, soledad, autodesprecio, apatía o indiferencia, despersonalización, pérdida de interés en la actividad sexual, timidez o ansiedad social, dolor crónico, falta de motivación, ideación mórbida/suicida, irritabilidad o inquietud), que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato de la invención o sus sales o amidas farmacéuticamente aceptables; y/o los compuestos de carbamato de la invención o sus sales o amidas farmacéuticamente aceptables para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas asociados con el trastorno bipolar, incluidos los maníacos (por ejemplo, planes poco realistas, gastos excesivos, imprudencia, disminución de la necesidad de dormir, habla apresurada, autoestima exagerada, juicio inusualmente pobre, indiferencia al aseo personal y deseo sexual inusual) y depresivos (tristeza y llanto, hipersomnolencia, insomnio, anorexia, comer excesivamente y posibilidad de aumento de peso, soledad, autodesprecio, apatía o indiferencia, despersonalización, pérdida de interés en la actividad sexual, timidez o ansiedad social, dolor crónico, falta de motivación, ideación mórbida/suicida, irritabilidad o inquietud) o en la preparación de una composición farmacéutica para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas asociados con el trastorno bipolar incluyendo los maníacos (por ejemplo, planes poco realistas, gastos excesivos, imprudencia, disminución de la necesidad de dormir, habla apresurada, autoestima exagerada, juicio inusualmente pobre, indiferencia al aseo personal y deseo sexual inusual) y depresivos (tristeza y llanto, hipersomnolencia, insomnio, anorexia, comer excesivamente y posibilidad de aumento de peso, soledad, autodesprecio, apatía o indiferencia, despersonalización, pérdida de interés en la actividad sexual, timidez o ansiedad social, dolor crónico, falta de motivación, ideación mórbida/suicida, irritabilidad o inquietud).

Definiciones

[0039] Por conveniencia, en este documento se recopilan ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

[0040] Debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano tanto masculino como femenino, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

[0041] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en este documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de uno o más de los signos o síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

[0042] El término "cantidad profilácticamente efectiva" significa la cantidad de un medicamento farmacéutico que evitará o reducirá el riesgo de ocurrencia del evento biológico o médico que se pretenda evitar de un tejido, sistema, animal o ser humano buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

[0043] El término "sales o amidas farmacéuticamente aceptables" significará sales o amidas no tóxicas de los compuestos empleados en esta invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada. Ejemplos de dichas sales incluyen, pero no están limitados a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarnosanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaptoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro, valerato.

[0044] Por lo tanto, el término "un paciente que necesita tratamiento" como se usa en este documento se referirá a cualquier sujeto o paciente que actualmente tenga o pueda desarrollar cualquiera de los síndromes o trastornos anteriores, incluyendo cualquier trastorno del estado de ánimo que pueda tratarse con medicamentos antidepresivos o cualquier otro trastorno en el que el estado clínico o pronóstico actual del paciente podría

beneficiarse de la administración de uno o más compuestos de Fórmula (1) solos o en combinación con otra intervención terapéutica que incluye, pero no se limita a, otro medicamento.

5 [0045] El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en este documento, se refiere a cualquier indicio de éxito en la prevención o mejora de una lesión, patología o afección del trastorno bipolar y la modificación de los síntomas del trastorno bipolar, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como disminución; remisión; reducción de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentización en la tasa de degeneración u ocaso o empeoramiento de la enfermedad; haciendo que el punto final de empeoramiento sea menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto. El tratamiento o la mejora de los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, examen neurológico y/o evaluaciones psiquiátricas. Por consiguiente, el término "tratar" o "tratamiento" incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención para el tratamiento de cualquier forma de trastorno bipolar tanto en hombres como en mujeres. En algunos casos, el tratamiento con los compuestos de la presente invención se realizará en combinación con otros compuestos para prevenir, inhibir o detener la progresión del trastorno bipolar.

10 [0046] El término "efecto terapéutico" como se usa en el presente documento, se refiere a la mejora o reducción efectiva de los síntomas del trastorno bipolar. El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento significa una cantidad suficiente de uno o más de los compuestos de la invención para producir un efecto terapéutico, como se ha definido anteriormente, en un sujeto o paciente que necesita dicho tratamiento del trastorno bipolar.

15 [0047] Los términos "sujeto" o "paciente" se usan en este documento indistintamente y como se usa en la presente memoria significa cualquier mamífero que incluye pero no se limita a seres humanos que incluyen un paciente humano o sujeto al que se pueden administrar las composiciones de la invención. El término mamíferos incluye pacientes humanos, tanto hombres como mujeres y primates no humanos, así como animales de experimentación tales como conejos, ratas, ratones y otros animales.

20 [0048] Se conocen métodos en la técnica para determinar dosis terapéutica y profilácticamente efectivas para la presente composición farmacéutica. Por ejemplo, el compuesto puede emplearse a una dosis diaria en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 400 mg, habitualmente en un régimen de varias veces, por ejemplo, de 1 a 2 veces por día, para un ser humano adulto promedio. La cantidad efectiva, sin embargo, puede variarse dependiendo del compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

25 [0049] El compuesto se puede administrar a un sujeto por cualquier vía de administración convencional, que incluye, pero no se limita a, vía intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. Dependiendo de la vía de administración, los compuestos de Fórmula (1) se pueden constituir de cualquier forma. Por ejemplo, las formas adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, cápsulas de gel, comprimidos, cápsulas recubiertas, cápsulas (incluyendo cada una una liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada y de liberación sostenida), gránulos y polvos. Las formas adecuadas para la administración oral también incluyen formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Además, las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

30 [0050] Para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, uno o más compuestos de fórmula (1) o una sal del mismo como principio activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. Son necesarios vehículos y excipientes farmacéuticos inertes, que incluyen, entre otros, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y revestimientos. En la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los vehículos farmacéuticos habituales. Por ejemplo, para preparaciones orales líquidas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Para su uso parenteral, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o a la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

35 [0051] Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o recubrirse entéricamente por técnicas convencionales. Se pueden preparar supositorios, en cuyo caso se puede usar manteca de cacao como vehículo. Los comprimidos o

píldoras se pueden recubrir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, los comprimidos o píldoras pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de envoltura sobre la primera. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación.

[0052] El fármaco activo también se puede administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

[0053] El fármaco activo también se puede administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. El fármaco activo también puede acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilspartamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con restos de palmitoilo. Además, el fármaco activo se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

[0054] Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados o aerosoles líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para su administración por vía oral, parenteral, intranasal, sublingual o administración rectal, o para su administración por inhalación o insuflación.

[0055] Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

[0056] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, supositorio y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener, por unidad de dosificación unitaria, de aproximadamente 25 a aproximadamente 400 mg del principio activo. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg del principio activo.

[0057] En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos de carbamato adecuados para usar en la práctica de esta invención se administrarán solos o de forma concomitante con al menos uno o más compuestos o agentes terapéuticos. En algunos aspectos, se proporcionan métodos para tratar el trastorno bipolar y la modificación de los síntomas asociados con el trastorno bipolar en un paciente. El método incluye la etapa de administrar a un paciente que necesita tratamiento, una cantidad eficaz de uno de los compuestos de carbamato descritos en la presente memoria en combinación con una cantidad eficaz de uno o más compuestos o agentes terapéuticos distintos.

[0058] Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente descripción pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como los métodos proporcionados en este documento.

[0059] La presente divulgación incluye el uso de enantiómeros aislados de Fórmula 1. En un aspecto preferido, una composición farmacéutica que comprende el enantiómero S aislado de Fórmula 1 se usa para proporcionar el tratamiento del trastorno bipolar en un sujeto. En otro aspecto preferido, una composición farmacéutica que comprende el enantiómero R aislado de Fórmula 1 se usa para proporcionar un tratamiento de trastorno bipolar a un sujeto.

[0060] La presente divulgación también incluye el uso de mezclas de enantiómeros de Fórmula 1. En un aspecto de la presente divulgación, predominará un enantiómero. Un enantiómero que predomina en la mezcla es uno que está presente en la mezcla en una cantidad mayor que cualquiera de los otros enantiómeros presentes en la mezcla, por ejemplo, en una cantidad superior al 50 %. En un aspecto, un enantiómero predominará hasta un grado del 90 % o hasta un grado del 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % o 98 % o superior. En un aspecto preferido, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 es el

enantiómero S de Fórmula 1.

[0061] Se describen métodos para usar enantiómeros y mezclas enantioméricas de compuestos representados por la Fórmula 1, para tratar el trastorno bipolar. Un enantiómero de carbamato de Fórmula 1 contiene un carbono quiral asimétrico en la posición bencílica, que es el segundo carbono alifático adyacente al anillo de fenilo.

[0062] Un enantiómero que está aislado es uno que está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero. Por lo tanto, un enantiómero aislado se refiere a un compuesto que se separa mediante técnicas de separación o se prepara sin el enantiómero correspondiente. El término "sustancialmente libre", tal como se usa en la presente memoria, significa que el compuesto está constituido por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En realizaciones preferidas, el compuesto incluye al menos aproximadamente el 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones de la invención, el compuesto incluye al menos aproximadamente el 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, que incluyen la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales, o los enantiómeros preferidos se pueden preparar mediante los métodos descritos en este documento.

Compuestos de carbamato como productos farmacéuticos:

[0063] Se describen mezclas racémicas, mezclas enantioméricas y enantiómeros aislados de Fórmula 1 como productos farmacéuticos. Los compuestos de carbamato se formulan como productos farmacéuticos para proporcionar acción contra el trastorno bipolar en un sujeto.

[0064] En general, los compuestos de carbamato descritos en este documento se pueden administrar como composiciones farmacéuticas mediante cualquier método conocido en la técnica para administrar fármacos que incluyen administración oral, bucal, tópica, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa). La administración de los compuestos directamente al sistema nervioso puede incluir, por ejemplo, administración por vías de administración intracerebral, intraventricular, intacerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o peri-espinal mediante agujas o catéteres de administración intracraneal o intravertebral con o sin dispositivos de bombeo.

[0065] Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada; y comprende al menos un compuesto de esta invención en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen bien los excipientes adecuados, y ellos y los métodos para formular las composiciones se pueden encontrar en referencias convencionales tales como Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton PA., 1985, cuya descripción se incorpora en su totalidad en este documento como referencia y para todos los propósitos. Los vehículos líquidos adecuados, especialmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución acuosa de dextrosa y glicoles.

[0066] Los compuestos de carbamato pueden proporcionarse como suspensiones acuosas. Las suspensiones acuosas de la invención pueden contener un compuesto de carbamato en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetileno oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán).

[0067] La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar para la osmolaridad.

[0068] Las suspensiones oleosas para su uso en los presentes métodos se pueden formular suspendiendo un compuesto de carbamato en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones de aceite pueden contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico. Como ejemplo

de un vehículo de aceite inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. El r. 281: 93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descritos anteriormente, o una mezcla de estos.

5 **[0069]** Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como goma arábica y goma de tragacanto, fosfátidos naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos parciales ésteres con óxido de etileno, como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también
10 pueden contener un emoliente, un conservante o un agente colorante.

[0070] El compuesto elegido, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede preparar en formulaciones en aerosol (es decir, se pueden "nebulizar") para administrar por inhalación. Las formulaciones en aerosol pueden ponerse en propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano,
15 nitrógeno y similares.

[0071] Las formulaciones descritas en este documento adecuadas para su administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vía intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, pueden incluir soluciones de inyección isotónicas estériles acuosas y no acuosas, que
20 pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua y la solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se pueden emplear aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este
25 propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables igualmente se pueden usar ácidos grasos tales como el ácido oleico. Estas soluciones son estériles y generalmente no contienen materia indeseable.

[0072] Cuando los compuestos son suficientemente solubles, se pueden disolver directamente en solución salina normal con o sin el uso de disolventes orgánicos adecuados, tales como propilenglicol o polietilenglicol. Las dispersiones de los compuestos finamente divididos pueden prepararse en almidón acuoso o solución de carboximetilcelulosa sódica, o en un aceite adecuado, tal como aceite de cacahuete. Estas formulaciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales y bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera a condiciones fisiológicas aproximadas tales
30 como agentes de tamponantes y ajuste del pH, agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares.

[0073] La concentración de un compuesto de carbamato en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente en base a los volúmenes de fluido, las viscosidades, el peso corporal y similares, de acuerdo con el modo de administración particular seleccionado y las necesidades del paciente. Para la administración intravenosa, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril
40 también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables, tal como una solución de 1,3-butanodiol. Las formulaciones recomendadas se pueden presentar en envases sellados de dosis unitaria o multidosis, como ampollas y viales.

[0074] Un compuesto de carbamato adecuado para usar en la práctica de esta invención se puede administrar, y preferentemente se administra por vía oral. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de composición, el tamaño de una dosis unitaria, el tipo de excipientes y otros factores bien conocidos por los expertos en la técnica. En general, la composición final puede comprender, por ejemplo, del 0,000001 por ciento en peso (% en p) al 50 % en peso del compuesto de carbamato, preferentemente del 0,00001 % en peso al 25 % en peso, siendo el resto el excipiente o excipientes.
50

[0075] Las formulaciones farmacéuticas para administración oral pueden formularse usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosis adecuadas para administración oral. Dichos vehículos permiten que las formulaciones farmacéuticas se formulen en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, suspensiones, etc., adecuados para la ingestión por parte del paciente.
55

[0076] Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) una solución líquida, tal como una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica suspendida en diluyentes, tales como agua, solución salina o polietilenglicol (PEG) 400; (b) cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada una que contiene una cantidad predeterminada del principio activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido
60

apropiado; y (d) emulsiones adecuadas.

[0077] Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse mediante la combinación de los compuestos de la presente invención con un excipiente sólido, opcionalmente triturando una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes sólidos adecuados son cargas de carbohidratos o proteínas e incluyen, pero sin limitación, azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa o carboximetil celulosa sódica; y gomas incluyendo goma arábica y de tragacanto; así como proteínas como la gelatina y el colágeno.

[0078] Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Las formas de comprimido pueden incluir una o más de lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos de calcio, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, cargas, aglutinantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes, agentes disgregantes y vehículos farmacéuticamente compatibles. Las formas de losanges pueden comprender el principio activo en un sabor, por ejemplo, sacarosa, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y emulsiones de goma arábica, geles, y similares que contienen, además del principio activo, vehículos conocidos en la técnica.

[0079] Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas formulaciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a las temperaturas rectales y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

[0080] Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar también por vía intranasal, intraocular, intravaginal e intrarrectal incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones en aerosol (para ejemplos de inhalantes de esteroides, véase Rohatagi, J. Clin. Pharmacol., 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol., 75: 107-111, 1995).

[0081] Los compuestos descritos en este documento se pueden administrar por vía transdérmica, por vía tópica, formulados como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles.

[0082] Los materiales de encapsulación también pueden emplearse con compuestos de la presente invención y el término "composición" puede incluir el principio activo en combinación con un material de encapsulación como formulación, con o sin otros vehículos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar como microesferas para liberación lenta en el cuerpo. En una realización, las microesferas se pueden administrar mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco (por ejemplo, mifepristona), que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995); como formulaciones de gel inyectables y biodegradables (véase, por ejemplo, Gao) o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol., 49: 669-674, 1997). Ambas vías transdérmicas e intradérmicas permiten la administración constante durante semanas o meses. También se pueden usar sellos en la administración de los compuestos de la presente invención.

[0083] En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, empleando ligandos unidos al liposoma que se unen a los receptores proteicos de la membrana superficial de la célula dando como resultado endocitosis. Mediante el uso de liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para las células diana, o se dirige preferentemente de otro modo a un órgano específico, se puede enfocar la administración del compuesto de carbamato en las células diana in vivo. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul., 13: 293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol., 6: 698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

[0084] Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden proporcionar como una sal y se pueden formar con muchos ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en agua u otros disolventes protónicos que las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo liofilizado que puede contener, por ejemplo, cualquiera o todos de los siguientes: 1 mM-50 mM de histidina, 0,1 %-2 % de sacarosa, 2 %-7 % de manitol, a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con el tampón antes de su uso.

[0085] Las sales farmacéuticamente aceptables se refieren a sales que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Dichas sales incluyen sales que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con los metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen las formadas con bases orgánicas tales como las bases de amina, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de restos amina en el compuesto original con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico e bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, y los ácidos alcano y arenosulfónico tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfoniloxi y fosfonoxi presentes en los compuestos. Cuando haya dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-ácido-mono-sal o éster o una di-sal o éster; y de manera similar cuando haya más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos estos grupos se pueden salificar o esterificar.

[0086] Los compuestos nombrados en esta invención pueden estar presentes en forma no salinizada o no esterificada, o en forma salificada y/o esterificada, y la denominación de dichos compuestos pretende incluir tanto el compuesto original (no salificado y no esterificado) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. La presente divulgación incluye formas de sal y éster farmacéuticamente aceptables de Fórmula (1). Puede existir más de una forma cristalina de un enantiómero de Fórmula 1 y, como tales, también se incluyen en la presente invención.

[0087] Una composición farmacéutica descrita en este documento opcionalmente puede contener, además de un compuesto de carbamato, al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento del trastorno bipolar. Por ejemplo, los compuestos de carbamato de Fórmula 1 se pueden combinar físicamente con otros tratamientos de trastorno bipolar en combinaciones de dosis fijas para simplificar su administración.

[0088] Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Segunda edición. Revisado y expandido. Volúmenes 1-3, editado por Lieberman y col.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volúmenes 1-2, editado por Avis y col.; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volúmenes 1-2, editado por Lieberman y col.; publicado por Marcel Dekker, Inc. Las composiciones farmacéuticas generalmente se formulan como composiciones estériles sustancialmente isotónicas y en total conformidad con todas las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE.UU.

Regímenes de dosificación

[0089] Se describen métodos para proporcionar una acción contra el trastorno bipolar en un mamífero usando compuestos de carbamato. La cantidad del compuesto de carbamato necesario para reducir o tratar el trastorno bipolar se define como una dosis terapéutica o farmacéuticamente efectiva. El programa de dosificación y las cantidades efectivas para este uso, es decir, la dosificación o el régimen de dosificación dependerán de una variedad de factores que incluyen la etapa de la enfermedad, el estado físico del paciente, la edad y similares. Al calcular el régimen de dosificación para un paciente, también se tiene en cuenta el modo de administración.

[0090] Una persona medianamente experta en la técnica podrá, sin excesiva experimentación, teniendo en cuenta esa habilidad y esta descripción, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato sustituido particular para la práctica de esta invención (véase, por ejemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (Volúmenes 1-3, 1992), Lloyd, 1999, The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding; y Pickar, 1999, Dosage Calculations). Una dosis terapéuticamente efectiva también es aquella en la que los efectos secundarios tóxicos o perjudiciales del agente activo son superados en términos clínicos por efectos terapéuticamente beneficiosos. Además, se debe observar que para cada sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben evaluarse y ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de los compuestos.

[0091] Para fines de tratamiento, las composiciones o compuestos descritos en este documento se pueden administrar al sujeto en una única administración en bolo, mediante administración continua durante un período de tiempo prolongado, o en un protocolo de administración repetida (por ejemplo, mediante protocolo de administración repetida por hora, diaria o semanal). Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, una o más veces al día, 3 veces por semana o semanalmente. En una realización de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran oralmente una o dos veces al día.

[0092] En este contexto, una dosificación terapéuticamente efectiva de los compuestos de carbamato puede incluir dosis repetidas dentro de un régimen de tratamiento prolongado que producirá resultados clínicamente significativos para tratar el trastorno bipolar. La determinación de dosificaciones efectivas en este contexto

normalmente se basa en estudios de modelos animales seguidos por ensayos clínicos en seres humanos y se guía determinando dosis efectivas y protocolos de administración que reducen significativamente la ocurrencia o gravedad de los síntomas o condiciones de exposición específicos en el sujeto. Los modelos adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, animales murinos, de rata, porcinos, felinos, primates no humanos y otros sujetos animales modelo aceptados conocidos en la técnica. Como alternativa, las dosificaciones efectivas se pueden determinar usando modelos in vitro (por ejemplo, ensayos inmunológicos e histopatológicos). Usando tales modelos, por lo general, solo se requieren cálculos y ajustes ordinarios para determinar una concentración y dosis apropiadas para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los agentes biológicamente activos (por ejemplo, cantidades que son intranasalmente efectivas, transdérmicamente efectivas, intravenosamente efectivas o intramuscularmente efectivas para provocar una respuesta deseada).

[0093] En una realización ejemplar, las formas de dosificación unitaria de los compuestos se preparan para regímenes de administración convencionales. De esta manera, la composición puede subdividirse fácilmente en dosis más pequeñas a la discreción del médico. Por ejemplo, las dosis unitarias pueden prepararse en polvos, viales o ampollas envasados y preferentemente en forma de cápsulas o comprimidos.

[0094] El compuesto activo presente en estas formas de dosificación unitaria de la composición puede estar presente en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente un gramo o más, para administración diaria única o múltiple, de acuerdo con la necesidad particular del paciente. Al iniciar el régimen de tratamiento con una dosis diaria mínima de aproximadamente un gramo, se pueden usar los niveles en sangre de los compuestos de carbamato para determinar si está indicada una dosis mayor o menor.

[0095] La administración eficaz de los compuestos de carbamato de esta invención se puede administrar, por ejemplo, a una dosis oral o parenteral de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 150 mg/kg/dosis. Preferentemente, la administración será de aproximadamente 0,1 mg/kg/dosis a aproximadamente 25 mg/kg/dosis, más preferentemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 18 mg/kg/dosis. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo contenido por unidad de dosificación como se describe en este documento puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 7000 mg/día para un sujeto que tiene, por ejemplo, un peso promedio de 70 kg.

[0096] Los métodos descritos en este documento proporcionan kits para su uso en el suministro de tratamiento del trastorno bipolar. Después de que se haya formulado una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de carbamato de esta invención en un vehículo adecuado, con la posible adición de uno o más de otros compuestos de beneficio terapéutico, se puede poner en un recipiente apropiado y etiquetar para proporcionar tratamiento del trastorno bipolar. Adicionalmente, otro medicamento que comprende al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento del trastorno bipolar también puede ponerse en el recipiente y etiquetarse para el tratamiento de la enfermedad indicada. Dicho etiquetado puede incluir, por ejemplo, instrucciones relativas a la cantidad, frecuencia y método de administración de cada producto farmacéutico. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar aspectos específicos de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0097] La Figura 1 muestra la influencia del compuesto probado sobre la actividad espontánea (distancia recorrida) en ratones.

EJEMPLO

EJEMPLO 1

[0098] Se analizó O-carbamoil-(D)-fenilalaninol (en lo sucesivo, referido como "compuesto de ensayo") para los efectos sobre el ensayo de natación forzada, un modelo animal de depresión, tanto en ratones como en ratas. Después de dosis únicas del compuesto de ensayo la duración media de la inmovilidad se redujo con una DE₅₀ (dosis eficaz media) de 16,6 mg/kg PO (per os) en ratones y 18,5 mg/kg PO en ratas. El compuesto de ensayo fue incluso más potente después de dosificación múltiple en ratones con una DE₅₀ de 5,5 mg/kg PO. Estos datos sugieren que el compuesto de ensayo muestra propiedades antidepresivas.

(Métodos)

[0099] Se usaron ratones CD-1 machos (16-24 g) y ratas Wistar macho (90-125 g) en estos experimentos. El compuesto de ensayo (10, 15 y 30 mg/kg) se disolvió en solución salina fisiológica (0,9 %) y se administró por vía oral en un volumen de 1 ml/100 g de peso corporal.

[0100] Ratones y ratas se pusieron en cilindros de vidrio de vasos de precipitados de 1000 ml (altura 14 cm, diámetro 11,5 cm) y vasos de precipitados de 4000 ml (altura 24,5 cm, diámetro 18,0 cm), respectivamente, que

5 contenían agua (25 grados Celsius) hasta una altura de 9,0 cm para ratones y 19,0 cm para ratas. Cada ratón o rata se puso en el cilindro de vidrio y se dejó nadar durante 2 minutos, después de lo cual se observó durante 4 minutos signos de inmovilidad. La inmovilidad se ha definido como falta de movimiento, como flotar en el agua con poco o ningún movimiento de las patas traseras. La duración de la inmovilidad se cronometró con un cronómetro y se registró. En algunos experimentos, a los ratones o ratas se les permitió nadar durante 6 o 10 minutos, respectivamente, un día antes del experimento de natación forzada.

10 **[0101]** En el ensayo de dosis única, a los ratones o ratas se les dio compuesto de ensayo o NaCl al 0,9 % y se pusieron en cilindros de vidrio 1 hora o 4 horas después del tratamiento, respectivamente. En los experimentos de dosis múltiples, los ratones se dosificaron dos veces al día durante 3 días y se les administró una dosis adicional el Día 4. Además, los ratones se pusieron en los cilindros de vidrio que contenían agua a 25 grados Celsius y se les permitió nadar durante seis minutos el Día 3. La evaluación estadística se realizó usando un programa de ordenador (The Pharmacological Calculation System of Tallarida and Murray (# 425475-04-7-1992)) basado en el análisis probit. La significancia estadística se determinó usando el ensayo t de Student a un valor P de <0,05.

15 (Resultados)

20 **[0102]** El compuesto de ensayo, administrado en una sola dosis, a ratones redujo la duración media de la inmovilidad de una manera dependiente de la dosis para dosis de 10, 15 y 30 mg/kg PO. 10 mg/kg del compuesto de ensayo redujeron la duración media de la inmovilidad a 101 segundos en comparación con los 131 segundos para el control (con solo 0,9 % de NaCl). Las dosis de 15 y 30 mg/kg produjeron reducciones significativas del tiempo de inmovilidad media de 154 segundos (control) a 80 segundos y de 132 segundos (control) a 30 segundos, respectivamente. El valor DE₅₀ (50 % de reducción en el tiempo medio de inmovilidad) para el compuesto de ensayo fue de 16,6 mg/kg.

25 **[0103]** El compuesto de ensayo, después de la dosificación múltiple, a ratones redujo la duración media de la inmovilidad de una manera dependiente de la dosis para dosis de 3, 5 y 8 mg/kg PO. Con 3 mg/kg de compuesto de ensayo, la duración media de la inmovilidad se redujo a 63 segundos desde 85 segundos para el control. Las dosis de 5 y 8 mg/kg produjeron reducciones significativas del tiempo de inmovilidad media de 136 segundos (control) a 73 segundos y de 114 segundos (control) a 39 segundos, respectivamente. El valor DE₅₀ para el compuesto de ensayo fue de 5,5 mg/kg PO.

35 **[0104]** En ratas, el compuesto de ensayo administrado a 30 mg/kg redujo significativamente la duración media de la inmovilidad desde 38 segundos (control) hasta 9 segundos a las 4 horas después del tratamiento. Las dosis del compuesto de ensayo a 10 y 15 mg/kg también redujeron la duración de la inmovilidad de 74 segundos (control) a 62 segundos y 65 segundos (control) a 39 segundos, respectivamente, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La DE₅₀ era de 18,5 mg/kg PO que es similar al valor DE₅₀ en los ratones anteriores.

40 **[0105]** Los compuestos antidepresivos administrados por los ratones muestran una reducción de la duración media de la inmovilidad en comparación con el control medido en el ensayo de natación forzada. Por lo tanto, los compuestos que están activos en el ensayo de natación forzada del ratón pueden mostrar propiedades antidepresivas y podrían aliviar los síntomas depresivos del trastorno bipolar.

45 EJEMPLO 2

50 **[0106]** El compuesto de ensayo se analizó para determinar la unión a los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina y los efectos sobre la recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina. El compuesto de ensayo mostró una unión débil al transportador de dopamina y norepinefrina y efectos débiles sobre la recaptación de dopamina y norepinefrina en comparación con la cocaína.

(Métodos)

55 **[0107]** El compuesto de ensayo se pesó y se disolvió en DMSO (dimetilsulfóxido) para obtener una solución madre de 10 o 100 mM. Se realizó una dilución inicial a 50 o 500 µM en tampón de ensayo para la unión, o a 1 o 10 mM en tampón de ensayo para la captación. Las diluciones posteriores se realizaron con tampón de ensayo suplementado con DMSO, manteniendo una concentración final de DMSO al 0,1 %. El pipeteo se realizó utilizando una estación de trabajo robótica Biomek 2000. Las concentraciones de los compuestos de ensayo se muestran en la siguiente Tabla 1.

[Tabla 1] Concentraciones de compuesto de ensayo evaluadas

Ensayo	Intervalo de concentración	
Unión	hDAT (transportador de dopamina humano)	21,6 nM-100 µM
	hSERT (transportador de serotonina humano)	21,6 nM-100 µM
	hNET (transportador de norepinefrina humano)	21,6 nM-10 µM
Captación	hDAT (transportador de dopamina humano)	31,6 nM-10 µM
	hSERT (transportador de serotonina humano)	31,6 nM-100 µM
	hNET (transportador de norepinefrina humano)	31,6 nM-100 µM

Inhibición de la unión de radioligando de [¹²⁵I]RTI-55 a hDAT, hSERT o hNET en células clonales:

5

[0108] Preparación de células: Células HEK293 (American Type Culture Collection, ATCC) que expresan insertos hDAT, hSERT o hNET se cultivan al 80 % de confluencia en placas de cultivo tisular de 150 mm de diámetro en un ambiente humidificado al 10 % de CO₂ a 37 °C y sirvió como fuente de tejido. Las células HEK-hDAT y HEK-hSERT se incubaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco suplementado con el 5 % de suero bovino fetal, el 5 % de suero bovino, 0,05 U de penicilina/estreptomicina y puromicina (2 µg/ml). Las células HEK-hNET se incubaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con el 10 % de suero bovino fetal, 0,05 U de penicilina/estreptomicina y geneticina (300 µg/ml). Las membranas celulares se preparan de la siguiente manera. El medio se vierte fuera de la placa y la placa se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato libre de calcio y magnesio. Se añadió tampón de lisis (10 ml, HEPES 2 mM con EDTA 1 mM). Después de 10 minutos, las células se raspan de las placas, se vierten en tubos de centrífuga y se centrifugan a 30.000 x g durante 20 minutos. El líquido sobrenadante se elimina y el sedimento se resuspende en 12-32 ml de sacarosa 0,32 M usando un Polytron a un ajuste de 7 durante 10 segundos. El volumen de resuspensión depende de la densidad de los sitios de unión dentro de una línea celular y se selecciona para reflejar la unión del 10 % o menos de la radioactividad total.

10

15

20

25

30

35

[0109] Condiciones del ensayo: Cada tubo de ensayo contiene 50 µl de preparación de membrana (aproximadamente 10-15 µg de proteína) preparada como se indica anteriormente, 25 µl de compuesto de ensayo, compuesto utilizado para definir la unión no específica (mazindol o imipramina), o tampón (Krebs-HEPES, pH7,4; NaCl 122 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, pargilina 10 µM, tropolona 100 µM, glucosa al 0,2 % y ácido ascórbico al 0,02 %, tamponado con HEPES 25 mM), 25 µl de [¹²⁵I]RTI-55 ((-)-2β-carbometoxi-3β-(4-yodofenil) tropano, yometopano, concentración final de 40-80 pM) y tampón adicional (Krebs-HEPES) suficiente para elevar el volumen final a 250 µl. Las membranas se preincubaron con el compuesto de ensayo durante 10 minutos a 25 °C antes de la adición de [¹²⁵I]RTI-55. Los tubos de ensayo se incuban a 25 °C durante 90 min. La unión se termina por filtración sobre filtros GF/C usando una cosechadora de células Tomtec de 96 pocillos. Los filtros se lavan durante seis segundos con solución salina helada. Se añade fluido de centelleo a cada cuadrado y la radioactividad que queda en el filtro se determina usando un lector de placas µ o beta de Wallac. La unión específica se define como la diferencia en la unión observada en presencia y ausencia de mazindol 5 µM (HEK-hDAT y HEK-hNET) o imipramina 5 µM (HEK-hSERT). Se realizan dos o tres experimentos de competición independiente con determinaciones duplicadas. Se usa GraphPAD Prism para analizar los datos resultantes, con los valores CI₅₀ convertidos a valores K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = CI_{50}/(1 + ([RTI-55]/K_d RTI-55))$).

Ensayo de filtración para la inhibición de la captación de [³H] por neurotransmisores en células HEK293 que expresan transportadores de aminas biogénicas recombinantes:

40

45

[0110] Preparación de células: Las células se cultivan hasta confluencia como se ha descrito anteriormente. El medio se elimina y las células se lavan dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente. Después de la adición de 3 ml de tampón de Krebs-HEPES, las placas se calientan en un baño de agua a 25 °C durante 5 min. Las células se raspan suavemente y luego se trituran con una pipeta. Las células de múltiples placas se combinan. Una placa proporciona suficientes células para 48 pocillos, que se requiere para generar datos en dos curvas completas para el compuesto de ensayo.

50

55

[0111] Condiciones de ensayo de inhibición de la captación: El ensayo se realiza en 96 viales de 1 ml. Se añaden Krebs-HEPES (350 µl) y el compuesto de ensayo, los compuestos utilizados para definir la captación no específica o el tampón (50 µl) a los viales y se ponen en un baño de agua a 25 °C. La captación específica se define como la diferencia en la captación observada en presencia y en ausencia de 5 µM de mazindol (HEK-hDAT y HEK-hNET) o 5 µM de imipramina (HEK-hSERT). Se añaden células (50 µl) y se preincuban con el compuesto de ensayo durante 10 minutos. El ensayo se inicia mediante la adición de [³H] dopamina, [³H] serotonina, o [³H] norepinefrina (50 µl, 20 nM de concentración final). Se usa la filtración a través de filtros Whatman GF/C previamente empapados en polietilimina al 0,05 % para terminar la captación después de 10 minutos. Se calculan las CI₅₀ aplicando el programa GraphPAD Prism a curvas por triplicado compuestas de 6 concentraciones de fármaco cada una. Se hacen dos o tres determinaciones independientes de cada curva.

(Resultados)

[0112] El compuesto de ensayo se analizó para determinar sus efectos sobre la unión al radioligando ($[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$) y la captación de $[^3\text{H}]$ dopamina por las células HEK que expresan eADN para el transportador de dopamina humana (células HEK-hDAT), sus efectos sobre la unión al radioligando ($[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$) y la captación de $[^3\text{H}]$ serotonina por células HEK que expresan eADN para el transportador de serotonina humano (células HEK-hSERT), y sus efectos sobre la unión al radioligando ($[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$) y la captación de $[^3\text{H}]$ norepinefrina por células HEK que expresan eADN para el transportador de norepinefrina humana (células HEK-hNET).

[0113] En las células HEK-hDAT, la afinidad del compuesto por el sitio de unión fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto de referencia, por el mismo sitio o sitios. El valor K_i para el desplazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ por el compuesto de ensayo fue de 14.200 nM, y el valor K_i para el desplazamiento de la cocaína de la unión de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ fue de 236 nM. En los ensayos de captación, el compuesto de ensayo fue menos potente en el bloqueo de la captación de $[^3\text{H}]$ dopamina, con un valor CI_{50} de 2900 nM, en comparación con la potencia de la cocaína ($\text{CI}_{50} = 385$ nM). Un coeficiente de Hill distinto de uno sugiere interacciones complejas con los sitios de unión o captación.

[0114] En las células HEK-hSERT, la afinidad del compuesto por el sitio de unión fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto de referencia, por el mismo sitio o sitios. El valor K_i para el desplazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ por el compuesto de ensayo fue de 81.500 nM, y el valor K_i para el desplazamiento de la cocaína de la unión de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ fue de 361 nM. En los ensayos de captación, 31.827 fue menos potente en el bloqueo de la captación de $[^3\text{H}]$ serotonina, con un valor CI_{50} superior a 100 μM , en comparación con la potencia de la cocaína ($\text{CI}_{50} = 355$ nM).

[0115] En las células HEK-hNET, la afinidad del compuesto de ensayo por el sitio de unión fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto de referencia, por el mismo sitio o sitios. El valor K_i para el desplazamiento del compuesto de ensayo $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ fue de 3700 nM, y el valor K_i para el desplazamiento de la cocaína de la unión de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ fue de 505 nM. En los ensayos de captación, el compuesto de ensayo fue menos potente en el bloqueo de la captación de $[^3\text{H}]$ norepinefrina, con un valor CI_{50} de 4400 nM, en comparación con la potencia de la cocaína ($\text{CI}_{50} = 194$ nM). Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 2:

[Tabla 2] Efectos del compuesto de ensayo en células HEK-hDAT, HEK-hSERT y HEK-hNET

Células HEK-hDAT	Compuesto de ensayo	Cocaína
K_i de unión de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ (nM)	14.200 \pm 3500	236 \pm 58
Coeficiente de Hill	-0,77 \pm 0,12	-0,83 \pm 0,04
CI_{50} de captación de $[^3\text{H}]$ dopamina (nM)	2900 \pm 920	385 \pm 54
Células HEK-hSERT	Compuesto de ensayo	Cocaína
K_i de unión de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ (nM)	81.500 \pm 2900	361 \pm 65
Coeficiente de Hill	-2,28 \pm 0,05	-0,77 \pm 0,04
CI_{50} de captación de $[^3\text{H}]$ serotonina (nM)	> 100 μM	355 \pm 39
Celdas HEK-hNET	Compuesto de ensayo	Cocaína
K_i de unión de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ (nM)	3700 \pm 1000	505 \pm 67
Coeficiente de Hill	-1,45 \pm 0,34	-0,67 \pm 0,07
CI_{50} de captación de $[^3\text{H}]$ NE (nM)	4400 \pm 1100	194 \pm 29

[0116] Los números representan las medias \pm SEM de al menos tres experimentos independientes, cada uno realizado con determinaciones duplicadas (para ensayos de unión) o triplicadas (para ensayos de captación). Cuando la K_i o la CI_{50} para el compuesto de ensayo es mayor que 10 μM , solo se llevan a cabo dos experimentos y no se informa ningún error típico.

EJEMPLO 3

[0117] El compuesto de ensayo administrado a 10, 30 y 100 mg/kg por vía subcutánea (SC) se evaluó para determinar la influencia sobre la actividad espontánea de ratones *knockout* (KO) mutantes de tipo silvestre y homocigotos mutante. El compuesto de ensayo redujo selectivamente la actividad de los ratones KO de una manera dependiente de la dosis, lo que sugiere que el compuesto de ensayo fue altamente eficaz para deprimir la actividad hipermotora en ratones KO para el transportador de dopamina.

(Métodos)

[0118] Ratones macho y hembra KO para el transportador de dopamina mutante homocigotos y de tipo silvestre (ratones n~10/genotipo/agente, producidos por recombinación homóloga in vivo y criados en el Centro

Médico de la Universidad de Duke, Durham, NC) se probaron para actividad espontánea en campo abierto después de una sola inyección del vehículo o compuesto. Los ratones se pusieron en campo abierto durante 30 minutos y se les administró SC el vehículo (agua estéril), 2 mg/kg de anfetamina o tres concentraciones del compuesto de ensayo (10, 30, 100 mg/kg). Todos los medicamentos se administraron en un volumen de 5 ml/kg. Los animales se devolvieron al campo abierto durante 90 minutos adicionales. La actividad espontánea se evaluó en un aparato automatizado Omnitech Digiscan (Accuscan Instruments, Columbus, OH). La actividad se sumó en intervalos de 5 min durante el período de ensayo de 2 h. La actividad o locomoción horizontal se midió en términos de la distancia total cubierta en cm, la actividad vertical o elevación sobre las patas se expresó en términos del número total de roturas verticales del haz, y la estereotipia se cuantificó en términos de roturas repetitivas de un haz o haces determinados con intervalos de menos de 1 s. Para los análisis, se procesaron 10 ratones WT y 10 KO en cada uno de los grupos de tratamiento con aproximadamente el mismo número de machos y hembras asignados a cada grupo. Los datos fueron analizados por el paquete Statistical Package for Social Sciences (versión 11.0 para Windows, SPSS Science, Chicago, IL). Los resultados para cada variable dependiente se analizaron mediante análisis de varianza repetidos (RMANOVA) para los efectos dentro de los sujetos (diferencias de grupo a lo largo del tiempo) y los efectos entre los sujetos (pruebas de los efectos e interacciones principales). Las comparaciones corregidas por pares de Bonferroni se usaron como pruebas post hoc. Una $p < 0,05$ se consideró significativa.

(Resultados)

[0119] Línea de base: los ratones KO mostraron mayores niveles de actividades locomotoras, de elevación sobre las patas y estereotípicas en comparación con los ratones WT.

[0120] Tratamiento farmacológico: La anfetamina a 2 mg/kg SC aumentó las actividades locomotoras, reproductivas y estereotípicas en ratones WT y las disminuyó en animales KO en relación con los respectivos controles del vehículo. El compuesto de ensayo redujo las actividades de una manera dependiente de la dosis y la dosis de 100 mg/kg suprimió las actividades de manera más eficiente que la anfetamina. Consulte la figura representativa a continuación para ver la actividad locomotora (distancia recorrida en cm) colapsada durante el período posterior a la inyección de 90 minutos para la anfetamina (AMPH) y el compuesto de ensayo. La elevación sobre las patas y el comportamiento estereotipado mostraron resultados similares.

[0121] Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1.

EJEMPLO 4

[0122] Se examinaron los efectos del compuesto de ensayo (15-30 mg/kg, IP) sobre la capacidad de antagonizar el comportamiento agresivo en ratones aislados. El compuesto de ensayo mostró una DE_{50} ligeramente más potente en comparación con la imipramina en la reducción de la agresión inducida por aislamiento.

(Métodos)

[0123] Se usaron ratones CD-1 machos (15-20 g) en este experimento. El compuesto de ensayo (15, 22 y 30 mg/kg) se disolvió en solución salina fisiológica (0,9 %) y se administró por vía oral (PO) en un volumen de 1 ml/100 g de peso corporal.

[0124] Los ratones se aislaron durante hasta 8 semanas en jaulas de alambre de paredes sólidas individuales (24 x 20 x 17 cm). Los animales no fueron molestados, excepto para reponer la comida. La agresión se probó colocando un ratón intruso en la jaula del animal residente. La agresión se caracterizó por un ataque al "intruso" durante un período de tres minutos. Para la experimentación, después de la demostración del comportamiento de lucha, cada ratón residente recibió compuesto de ensayo. Solo se seleccionaron los ratones residentes que muestran el comportamiento de lucha. Sesenta minutos más tarde, el "intruso" se reintrodujo en la jaula y se observó a los pares por la presencia o ausencia de un comportamiento de lucha. Se calculan valores DE_{50} a partir del porcentaje de inhibición de la lucha en el programa de ordenador basado en el análisis probit.

(Resultados)

[0125] La tabla a continuación muestra los efectos del compuesto de ensayo a dosis de 15, 22 y 30 mg/kg sobre el comportamiento de lucha. Hubo inhibición de la conducta de lucha inducida por aislamiento relacionada con la dosis, con una DE_{50} de 25,9 mg/kg. En comparación, la imipramina (30 mg/kg PO) que inhibió el comportamiento de lucha en un 50 %.

[0126] Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 3.

[Tabla 3] Lucha inducida por aislamiento en ratones

Tratamiento	Dosis (mg/kg, PO)	n	Inhibición de la lucha (%)	DE ₅₀ (mg/kg, PO) (límites de confianza)
Compuesto de ensayo	15	18	28	
	22	18	44	25,9
	30	18	56	(17,7-37,9)
Imipramina	15	10	20	~30
	30	10	50	

EJEMPLO 5

5 **[0127]** El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia de 2 dosis objetivo del compuesto de ensayo (200 y 400 mg/día) en comparación con placebo durante 6 semanas de tratamiento en sujetos humanos adultos con depresión mayor moderada o grave sin características psicóticas. Se incluyó un comparador activo (paroxetina) para ayudar a distinguir un estudio negativo de un estudio fallido. Además, una entrevista de salida tenía como objetivo recopilar información sobre los beneficios inesperados del compuesto de ensayo con el fin de refinar el programa de desarrollo clínico. Una o ambas dosis del compuesto de ensayo demostraron una eficacia estadística significativamente mayor que el placebo en una amplia gama de variables secundarias de eficacia del estado de ánimo y bienestar, lo que sugiere actividad antidepresiva para el compuesto. Además, hay efectos positivos del compuesto de ensayo en las calificaciones de la energía/aptitud física, la reducción en la tristeza o la depresión y la energía mental o motivación.

(Métodos)

20 **[0128]** Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, activo y controlado con placebo, multicéntrico realizado en EE. UU. (23 centros) y Canadá (4 centros). Hubo 2 fases: una fase de pretratamiento (selección/lavado y una visita de referencia) y una fase de tratamiento doble ciego de 6 semanas. Se incluyó la paroxetina, un control positivo, para evaluar la sensibilidad del ensayo. Después del lavado (si es necesario) de las sustancias prohibidas, los sujetos fueron asignados aleatoriamente (1:1:1:1) para recibir el compuesto de ensayo titulado a una dosis objetivo de 200 mg/día o 400 mg/día, con placebo, o un dosis (20 mg/día) de paroxetina. El medicamento del estudio se administró dos veces al día durante 6 semanas. La eficacia y la seguridad se evaluaron semanalmente durante la fase doble ciego. Los sujetos que completaron el estudio se sometieron a una entrevista de salida ("Su salud y bienestar") y completaron un cuestionario de evaluación de beneficios del tratamiento farmacológico de ensayo clínico (ABCD) solo en los sitios de EE. UU.

(Resultados)

30 **[0129]** La siguiente tabla resume los resultados para el punto final primario de eficacia y muchos de los principales puntos finales secundarios para los grupos de análisis ITT (LOCF) y por protocolo (LOCF). Ni la dosis de 200 mg ni la de 400 mg del compuesto de ensayo fue estadísticamente superior de forma significativa al placebo en el punto final primario, cambio desde el inicio en la semana 6 en la puntuación total MADRS (conjunto de análisis ITC [LOCF]), aunque la paroxetina sí logró superioridad estadísticamente significativa al placebo, lo que confirma la sensibilidad del ensayo. Sin embargo, 1 o ambas dosis del compuesto de ensayo fueron estadísticamente superiores de forma significativa al placebo en varias variables clave de eficacia secundaria en la semana 6: CGI-I (200 y 400 mg), CGI-S (400 mg), respuesta MADRS (> 50 % de mejoría en la puntuación total MADRS) (400 mg), y la suma de los puntos de tristeza aparente y reportada (puntos 1 y 2) del MADRS (200 y 400 mg), sugiriendo actividad antidepresiva para el compuesto. La significación estadística se logró más a menudo en análisis secundarios (en los grupos de análisis ITT [LOCF], por protocolo [LOCF] e ITT [caso observado]) con el compuesto de ensayo a 400 mg, pero ambas dosis de compuesto lograron superioridad estadísticamente significativa al placebo en muchos análisis. En algunos análisis, la dosis de 200 mg alcanzó significación estadística cuando la dosis de 400 mg no lo hizo (1 punto del MADRS, 3 puntos del conjunto de análisis CDS-R, 1 conjunto de CDS-R [ITT (LOCF)]). Por lo tanto, no hubo pruebas sólidas para una relación dosis respuesta para el compuesto de ensayo. La paroxetina fue superior al placebo, basado en los grupos de análisis ITT (LOCF), por protocolo (LOCF) e ITT (caso observado) para casi todas las variables secundarias de eficacia. En el CDS-R autoevaluado, solo la paroxetina fue estadísticamente más efectiva de forma significativa que el placebo (para todos los grupos de análisis). Los resultados del compuesto de ensayo en el punto final primario variaron según el sexo: los hombres alcanzaron una superioridad nominalmente significativa estadísticamente al placebo a 200 mg, mientras que las mujeres lograron una superioridad estadísticamente significativa al placebo a 400 mg. Desde la perspectiva del sujeto, basada en la entrevista de salida y el cuestionario (ABCD) sobre los beneficios del tratamiento en el estudio (solo en los sitios de EE.UU.), se experimentaron con frecuencia mejoras en el estado de ánimo y el bienestar en los 4 grupos de tratamiento.

55 **[0130]** La paroxetina fue el medicamento que los sujetos prefirieron tomar nuevamente, seguido de cerca por

el compuesto de ensayo a 200 mg. Aunque hubo diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los tratamientos activos y el placebo en de 8 a 14 de los 51 puntos de ABCD, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la paroxetina y el compuesto de ensayo (combinado), o entre el compuesto de ensayo a 400 mg y el compuesto de ensayo a 200 mg, para cualquiera de los puntos en el cuestionario ABCD. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 4.

[Tabla 4]

Resultados de eficacia seleccionados (Conjuntos de análisis de intención de tratar [LOCF] y por protocolo [LOCF])								
Punto final ^a		Resultado medio				Valores p frente a placebo		
		Placebo (N = 117)	TC200 mg (N = 115)	TC400 mg (N = 120)	Paroxetina (N = 117)	TC200 mg	TC400 mg	Paroxetina
ITT (LOCF)	Primario:							
	Puntuación total de MADRS	-10,3	-12,1	-12,4	-14,1	0,118b	0,112b	0,001
	Secundario:							
	Puntuación CGI-S	-1,0	-1,2	-1,3	-1,5	0,061	0,035	0,002
	Puntuación CGI-I _c	- _c	- _c	- _c	- _c	0,035	0,030	<0,001
	Tasa de respuesta de MADRS	27 %	36 %	41 %	48 %	0,107	0,020	0,001
	Tasa de remisión de MADRS _d	11 %	15 %	19 %	26 %	0,358	0,066	0,001
	Tristeza de MADRS (Puntos 1 + 2)	-2,6	-3,2	-3,4	-3,9	0,026	0,012	<0,001
Por protocolo (LOCF)	Subescala de estado de ánimo de MADRS	-6,7	-8,6	-8,7	-9,7	0,024	0,022	0,001
	3 Puntos atípicos de HAM-D 31	-0,2	-0,4	-0,8	-0,6	0,834	0,078	0,762
	Puntuación total de MADRS	-10,7	-14,8	-15,0	-17,1	0,006b	0,010b	<0,001
	Puntuación CGI-S	-1,1	-1,5	-1,6	-1,9	0,016	0,022	<0,001
	Puntuación CGI-I _c	- _c	- _c	- _c	- _c	0,004	0,025	<0,001
	Tasa de respuesta de MADRS	29 %	40 %	50 %	60 %	0,055	0,011	<0,001
Tasa de remisión de MADRS _d	14 %	20 %	29 %	35 %	0,206	0,037	0,003	

CGI-S = Impresiones Clínicas Globales-Gravedad;

10 HAM-D 31 = Escala de Depresión de Hamilton de 31 puntos;

LOCF = última observación llevada adelante; MADRS = Escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg.

a Cambio desde el inicio en la Semana 6.

15 b Estos valores de p para el compuesto de ensayo frente al placebo se ajustan para comparaciones múltiples usando el procedimiento de Dunnett.

c Evaluación de la semana 6; análisis categórico.

d La remisión se ha definido como una puntuación total de MADRS inferior a 9.

20 **[0131]** Los resultados de los sitios de Estados Unidos de la entrevista de salida y el cuestionario ABCD autocalificado y ciego sobre los beneficios del tratamiento en el estudio proporcionaron un contexto para interpretar los resultados de TC-MDD-201 desde la perspectiva del sujeto. Los datos de la entrevista de salida indicaron que las experiencias positivas con mayor frecuencia incluyeron mejoras en el estado de ánimo y el bienestar en los 4 grupos de tratamiento. Esto fue respaldado por datos del cuestionario ABCD, en el que el aspecto más mejorado de la salud durante el ensayo fue "la reducción de la tristeza y la depresión". El estado de ánimo, en general, fue el primer

síntoma que mejoró, y la mejoría se notó principalmente en las primeras tres semanas después de recibir la medicación del estudio (datos de la entrevista de salida).

5 **[0132]** En general, hubo pocas diferencias entre los 4 grupos de tratamiento dentro de los 51 puntos en el cuestionario ABCD. Aquellos que fueron aparentes generalmente eran más robustos entre el placebo y los medicamentos activos (es decir, "energía/aptitud física", "reducción de la tristeza o depresión" y "energía mental o motivación") en lugar de entre los medicamentos activos en sí. En análisis post hoc, se observó superioridad estadísticamente significativa al placebo para el compuesto de ensayo a 200 mg, el compuesto de ensayo a 400 mg y la paroxetina en 14, 8 y 14 puntos, respectivamente, del cuestionario. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el compuesto de ensayo a 400 mg y el compuesto de ensayo a 200 mg, o entre la paroxetina y el compuesto de ensayo (puntuaciones combinadas para ambas dosis) para cualquiera de los 51 puntos en el cuestionario ABCD.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maníaco del trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas maníacos y depresivos en un mamífero que padece trastorno bipolar que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 en el que dicho compuesto es el enantiómero (R) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero (R).
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el enantiómero de (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato predomina en un grado de aproximadamente el 98 % o superior.
3. (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un episodio depresivo y un episodio maníaco de trastorno bipolar o para disminuir, inhibir o
15 eliminar los síntomas maníacos y depresivos en un sujeto que padece trastorno bipolar, en el que dicho compuesto es el enantiómero (R) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero (R)
- 20 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el enantiómero de (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato predomina en un grado de aproximadamente el 98 % o superior.

Fig. 1

