

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 845**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2013 PCT/US2013/061639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14052427**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2013 E 13773543 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 2906209**

54 Título: **D-metadona para el tratamiento de síntomas psiquiátricos**

30 Prioridad:

27.09.2012 US 201261706178 P
14.03.2013 US 201313803375

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2018

73 Titular/es:

INTURRISI, CHARLES, E. (50.0%)
444 East 82nd Street Apt 2-S
New York, NY 10028, US y
MANFREDI, PAOLO L. (50.0%)

72 Inventor/es:

INTURRISI, CHARLES, E. y
MANFREDI, PAOLO L.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 686 845 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

D-metadona para el tratamiento de síntomas psiquiátricos

5 **Referencia a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 13/803.375, titulada "d-metadona para el tratamiento de síntomas psiquiátricos presentada el 14 de marzo de 2013, y la solicitud de Patente de EE. UU. Serie N.º 61/706.178, titulada "d-metadona para el tratamiento de síntomas psiquiátricos", presentada el 27 de septiembre de 2012.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de afecciones psiquiátricas, y a compuestos para el tratamiento de afecciones psiquiátricas.

Antecedentes de la invención

Esta sección pretende introducir al lector en distintos aspectos de la técnica que pueden estar relacionadas con los distintos aspectos de la presente invención, que se describen y/o reivindican posteriormente. Se cree que esta exposición es útil para proporcionar al lector la información antecedente para facilitar un mejor entendimiento de distintos aspectos de la presente invención. En consecuencia, debería entenderse que estas declaraciones son para ser leídas a la luz de esto, y no como admisiones de la técnica anterior.

Muchas afecciones psicológicas y psiquiátricas (algunas de ellas pueden ser graves y debilitantes) afectan a los individuos. Estas afecciones incluyen, depresión, trastornos de ansiedad, y fatiga. La depresión es un trastorno mental caracterizado por episodios de bajo estado de ánimo que engloba todo acompañado por baja autoestima y pérdida de interés o placer en las actividades que se disfrutaban normalmente. El término "depresión" puede denotar este síndrome, pero puede referirse a otros trastornos del estado de ánimo o a estados de bajo estado de ánimo que carecen de significación clínica. El trastorno depresivo principal es una afección que se diagnostica clínicamente y una afección incapacitante que afecta adversamente el trabajo, familia y/o vida escolar, los hábitos de sueño y comida, la salud general de una persona y puede dar lugar a autolesiones.

Actualmente, los individuos que padecen depresión a menudo se tratan con medicación antidepresiva. El tratamiento de la depresión se revolucionó en los 50 mediante el descubrimiento de los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC). Lo que continuó en los 80 con la llegada del primer inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS).

Muchas medicaciones antidepresivas trabajan mediante mecanismos que en último término aumentan la cantidad y disponibilidad de neurotransmisores para la señalización entre las células nerviosas. En el cerebro, los mensajes pasan entre dos células nerviosas mediante una sinapsis química, un pequeño espacio entre las células. La célula presináptica libera neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, norepinefrina, etc.) en la sinapsis. Los neurotransmisores se reconocen entonces por los receptores de la superficie de la célula postsináptica (es decir, la célula receptora). A continuación de la terminación de este proceso, la gran mayoría de los neurotransmisores se liberan de los receptores y son captados por los transportadores de monoamina en la célula presináptica (un proceso llamado recaptación). Los IMAO, ATC, y ISRS funcionan influenciando en este proceso.

Como saben los expertos habitados en la técnica, los IMAO son agentes químicos que inhiben la actividad de la familia de enzimas monoamino oxidasa, evitando de esta manera la caída de los neurotransmisores monoamínicos y aumentan su disponibilidad. Anteriormente, los IMAO se prescribían para los resistentes a la terapia antidepresiva con tricíclicos. Sin embargo, debido a las interacciones potencialmente problemáticas de la dieta y fármacos, los IMAO se han utilizado históricamente solamente cuando otras clases de fármacos antidepresivos (por ejemplo, inhibidores de recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos) fallan.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son compuestos químicos heterocíclicos, la mayoría de los cuales actúan en primer lugar como inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) bloqueando el transportador de serotonina y transportador de norepinefrina (NE), respectivamente. Esto da como resultado la elevación de concentraciones sinápticas de estos neurotransmisores, y por lo tanto aumentan la neurotransmisión.

En tiempos recientes, los ATC se han sustituido ampliamente en el uso clínico por antidepresivos más nuevos tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), que normalmente tienen perfiles de efectos secundarios más favorables.

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) – tales como Prozac®, y Paxil® - son una clase de compuestos que aumentan el nivel extracelular del neurotransmisor serotonina inhibiendo su recaptación en la célula presináptica, aumentando el nivel de serotonina en la hendidura sináptica para unirse al receptor postsináptico.

Como resultado, la serotonina se mantiene en la hendidura sináptica más tiempo de lo que lo haría normalmente y puede estimular repetidamente los receptores de la célula receptora.

5 Aparte de los IMAO, ATC, y ISRS, se han desarrollado mediaciones antidepresivas adicionales. Sin embargo, desde la llegada de los ISRS en los años 80, las medicaciones más nuevas son sobre todo fármacos "yo también" que ejercen sus efectos bioquímicos primarios aumentando los niveles intra-sinápticos de monoaminas.

10 Normalmente, las medicaciones tales como los IMAO, ATC, y ISRS tarda semanas en alcanzar sus efectos plenos. Por ejemplo, los altos niveles de serotonina (debido a los efectos de algunas mediaciones antidepresivas, tales como los ISRS) no solo activarán los receptores postsinápticos, sino también autorreceptores presinápticos, que sirven como un sensor de retroactivo para la célula. La activación de los autorreceptores (por agonistas tales como la serotonina) desencadena una reducción de la producción de serotonina. La deficiencia de serotonina resultante persiste algún tiempo, aunque el cuerpo se adapta gradualmente a esta situación disminuyendo la sensibilidad de los autorreceptores.

15 Estas lentas adaptaciones neurofisiológicas del tejido cerebral son la razón de por qué es necesario en general varias semanas de uso continuo de ISRS para que se manifieste completamente el efecto antidepresivo, y por qué es común un efecto secundario de aumento de la ansiedad en los primeros días o semanas de uso.

20 Desafortunadamente durante este tiempo de retraso, los pacientes continúan sufriendo síntomas de depresión. Además, este periodo de retraso en la aparición de la acción de los antidepresivos tradicionales (de hasta varias semanas) resulta en un riesgo de autolesiones, así como de dañar la vida de los profesionales y personal del paciente, especialmente en los primeros días después del tratamiento antidepresivo. Además, no todos los pacientes responden a los fármacos que aumentan los niveles intra-sinápticos de las monoaminas (tal como la serotonina).

Sumario de la invención

30 La invención se define en la reivindicación independiente 1. Se incluyen características preferidas u opcionales en las reivindicaciones dependientes.

35 Se exponen posteriormente ciertos aspectos ejemplares de la invención y aspectos de la divulgación. De debería entender que estos aspectos se presentan simplemente para proporcionar al lector un breve sumario de ciertas formas que pueda tomar la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención. Además, la invención puede englobar una variedad de aspectos que pueden no estar expuestos explícitamente a continuación.

40 Como se ha descrito anteriormente, las mediaciones actuales para la depresión tienen varios inconvenientes (por ejemplo, que se toman largos periodos de tiempo para alcanzar sus efectos completos). Además, los antidepresivos disponibles son ineficaces en un porcentaje relativamente alto de pacientes deprimidos. Además, varios síntomas psiquiátricos, además de la depresión, tales como los trastornos de ansiedad, fatiga, síntomas psicológicos asociados con la retirada de distintas sustancias, se tratan inadecuadamente con los fármacos psiquiátricos disponibles, que incluyen ansiolíticos, neurolepticos, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo. Y, aunque se han desarrollado y utilizado las mediaciones para tratar afecciones tales como la depresión, no todos los pacientes responden a los fármacos que aumentan los niveles intra-sinápticos de monoaminas.

45 En vista de los inconvenientes enumerados anteriormente, las estrategias farmacológicas que (1) tengan una rápida aparición de efectos antidepresivos (en horas o incluso pocos días), (2) se mantengan, tendrían un enorme impacto en la salud pública, y (3) sean eficaces en pacientes refractarios a los tratamientos disponibles.

50 Distintos aspectos de la presente invención y aspectos de la presente divulgación se basan en el descubrimiento por los presentes inventores de que dichos pacientes pueden responder a antagonistas del receptor de NMDA (sustancias que se unen al receptor de N-metil-D-aspartato), o a un fármaco tipo d-metadona, que combina el antagonismo del receptor NMDA con la inhibición de la recaptación de NE, sola o en combinación con la terapia convencional. Previamente, los expertos habituados en la técnica no habían considerado a los antagonistas del receptor NMDA tal como la d-metadona, como compuestos candidatos al tratamiento de afecciones psiquiátricas por muchas razones, incluyendo (pero sin limitarse a) la connotación de que la metadona (y por tanto la d-metadona) como un fármaco opioide adictivo. Además, la falta de entendimiento entre la actividad de NMDA de la d-metadona combinada con esta falta de actividad opioide sustancial, como muestra Inturrisi [véase Gorman, A.L., Elliott, K.J. e Inturrisi, C.E., The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord, *NeurosciLett*, 223 (1997) 5-8; Shimoyama, N. et. al, "d-methadone is Antinociceptive in the Rat Formalin Test," *J Pharma and ExperTherap*, 293 (1997) pp. 648-652; Davis, A.M. e Inturrisi, C.E., "d-methadone Blocks Morphine Tolerance and N-Methyl-D-Aspartate-Induced Hyperalgesia," *J Pharma and ExperTherap*, 289 (1999) pp. 1048-1053]. Además, incluso aunque las medicaciones tales como antidepresivos siguen siendo un área de necesidad médica principal, Forbes señaló en mayo de 2012 que compañías tales como Novartis, GSK, y AstraZeneca han suspendido sus esfuerzos de investigación en neurociencia y otras grandes compañías farmacéuticas tales como Merck, Pfizer y Sanofi ha reducido drásticamente

la escala de sus investigaciones, debido a razones que incluyen las altas tasas de éxito con placebos. (Véase LaMattina, John, "Will Lundbeck's New Antidepressant Be a Major New Drug?" Forbes online, Pharma & Healthcare, May 22, 2012).

5 Por lo tanto, un aspecto de la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de síntomas psicológicos y psiquiátricos en un sujeto que tiene un receptor NMDA. El método incluye la administración de una sustancia antagonista del receptor del NMDA (tal como d-metadona, d-metadol, d-alfa-acetilmetadol, l-alfa-acetilmetadol, d-alfa-normetadol, l-alfa-normetadol, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos) a un sujeto en condiciones eficaces para que la sustancia se una al receptor de NMDA del sujeto y de esta
10 manera aliviar los síntomas psicológicos del sujeto tales como la depresión, ansiedad, fatiga, inestabilidad del estado de ánimo, incluyendo la afectación pseudo-bulbar.

Un segundo aspecto de la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de síntomas psicológicos y psiquiátricos en un sujeto que tiene un receptor de la NE. El método incluye la administración de una sustancia (tal como d-metadona, d-metadol, d-alfa-acetilmetadol, l-alfa-acetilmetadol, d-alfa-normetadol, l-alfa-normetadol, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos) a un sujeto en condiciones eficaces para que la sustancia se una al receptor de la NE del sujeto y de esta manera aliviar los síntomas psicológicos del sujeto tales como la depresión, ansiedad, fatiga, inestabilidad del estado de ánimo incluyendo la afectación pseudo-bulbar. La sustancia se puede asilar de su enantiómero o sintetizarse *de novo*.
15
20

Por lo tanto, distintos aspectos de la presente divulgación incluyen el uso de d-metadona para el tratamiento de la depresión. También incluyen el uso de d-metadona para el tratamiento agudo/rápido de depresión. La d-metadona se puede utilizar sola para el tratamiento agudo o crónico de la depresión, o en combinación con otros antidepresivos y otros antagonistas del NMDA.
25

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de la ansiedad, fatiga, o inestabilidad del estado de ánimo (incluyendo la afectación pseudo-bulbar).

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de síntomas psicológicos (depresión, inestabilidad del estado de ánimo, afectación pseudo-bulbar, disforia, ansiedad, fatiga, y otros) asociados con dolor crónico, incluyendo el dolor por cáncer.
30

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de síntomas psicológicos (depresión, inestabilidad del estado de ánimo, afectación pseudo-bulbar, disforia, ansiedad, fatiga y otros) asociados con el cáncer.
35

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de síntomas psicológicos (depresión, inestabilidad del estado de ánimo, afectación pseudo-bulbar, disforia, ansiedad, fatiga, otros) asociados con la terapia con opioides.
40

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de síntomas psicológicos (incluyendo depresión, inestabilidad del ánimo, afectación pseudo-bulbar, disforia, ansiedad, fatiga y otros) asociados con la retirada de distintas sustancias, incluyendo el alcohol, tabaco, opioides, antidepresivos, benzodiazepinas, sola o en combinación con nicotina o con antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, litio, estimulantes, antagonistas del NMDA, y/o analgésicos.
45

La d-metadona puede ser útil clínicamente para algunas o todas las indicaciones anteriores sola o en combinación con antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, estabilizantes del estado de ánimo, litio, estimulantes, antagonistas de NMDA, y analgésicos.
50

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona por vía oral o intravenosa, para el tratamiento agudo de la depresión en pacientes al inicio de la terapia antidepresiva para una aparición terapéutica más rápida: los antidepresivos disponibles necesitan varias semanas para la aparición de los efectos mientras que la d-metadona puede ser eficaz más rápidamente, evitando o reduciendo de esta manera el aumento de riesgo de suicidio que se ve en los pacientes durante estas primeras pocas semanas de tratamiento con los antidepresivos disponibles.
55

Breve descripción de los dibujos

60 Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de la presente memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la invención, y junto con la descripción general de la invención que se da anteriormente y la descripción detallada de las realizaciones que se dan posteriormente, sirven para explicar los principios de la presente invención.

65 La Figura muestra la estructura de la d-metadona.

Descripción detallada

Una o más realizaciones específicas de la presente invención o aspectos de la presente divulgación se describirán posteriormente. En un esfuerzo para proporcionar una descripción concisa de estas realizaciones y aspectos, no se pueden describir todas las características de una implementación actual en la memoria descriptiva. Debería apreciarse que, en el desarrollo de cualquiera de dichas implementaciones actuales, como en cualquier proyecto de ingeniería o diseño, se deben hacer numerosas decisiones específicas de la implementación para conseguir los objetivos específicos de los desarrolladores, tales como la conformidad con las restricciones relativas al sistema y relacionadas con la economía, que pueden variar de una implementación a otra. Además, se debería apreciar que dicho esfuerzo de desarrollo puede ser complejo y cuenta mucho tiempo, pero no obstante sería una tarea rutinaria de diseño, fabricación, y manufacturación para los expertos habituados que tienen el beneficio de la presente divulgación.

Como se ha descrito anteriormente, las medicaciones actuales sufren varios inconvenientes (tales como que se toma largos periodos de tiempo para alcanzar sus efectos completos). Además, los antidepresivos disponibles son ineficaces en un relativamente alto porcentaje de pacientes con depresión. Además, varios síntomas psiquiátricos, además de la depresión, tales como trastornos de ansiedad, fatiga, síntomas psicológicos asociados con la retirada de distintas sustancias, se tratan adecuadamente por los fármacos psiquiátricos disponible, que incluyen, ansiolíticos, neurolépticos, antidepresivos, estabilizantes el estado de ánimo. Y, aunque se han desarrollado y utilizado las mediaciones para tratar la depresión, no todos los pacientes responden a los fármacos que aumentan los niveles intra-sinápticos de monoaminas.

Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que dichos pacientes pueden responder a su vez a antagonistas de NMDA, o un fármaco como la d-metadona, que combina antagonistas de NMDA con la inhibición de la recaptación de NE, sola o en combinación con una terapia convencional.

Por lo tanto, un aspecto de la presente divulgación proporciona un método de tratamiento los síntomas psicológicos y psiquiátricos en un sujeto que tiene un receptor de NMDA. El método incluye la administración de una sustancia antagonista del receptor de NMDA (tal como la d-metadona, d-metadol, d-alfa acetilmetadol, l-alfa-acetilmetadol, d-alfa-normetadol, l-alfa-normetadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos) a un sujeto en condiciones eficaces para que se una la sustancia al receptor de NMDA del sujeto y aliviar de esta manera al sujeto de síntomas psicológico tales como la depresión, ansiedad, fatiga, inestabilidad del ánimo incluyendo afectación pseudo-bulbar. La sustancia se puede aislar de su enantiómero o sintetizarse *de novo*.

Como se ha descrito anteriormente, los antagonistas del receptor NMDA son una clase de anestésicos que antagonizan, o inhiben la acción del receptor de NMDA. El receptor del NMDA, un receptor de glutamato es el dispositivo molecular predominante para controlar la plasticidad sináptica y la función de memoria y permite la transferencia de señales eléctricas entre las neuronas en el cerebro y en la médula espinal. Para que pasen las señales eléctricas, el receptor de NMDA debe estar abierto. Para mantenerse abierto (activado), el glutamato y glicina deben unirse al receptor NMDA.

Los agentes químicos que desactivan el receptor de NMDA se llaman antagonistas. Los antagonistas del receptor de NMDA se encuentran en cuatro categorías: (1) antagonistas competitivos, que se unen y bloquean el sitio de unión del neurotransmisor glutamato; (2) los antagonistas de glicina, que se unen y bloquean el sitio de la glicina; (3) antagonistas no competitivos, que inhiben los receptores de NMDA uniéndose a sitios alostéricos; y (4) antagonistas incompetivos, que bloquean el canal iónico uniéndose al sitio con él. Varios opioides sintéticos funcionan como antagonistas del receptor NMDA, tal como la metadona, meperidina, dextropropoxifeno, tramadol, levorfanol, y ketobemidona.

Además, (1) los receptores de NMDA se alteran adaptativamente en áreas circunscritas del sistema nervioso central (SNC) después de la terapia antidepresiva (DA) crónica, y (2) los estudios de comportamiento demuestran acciones tipo AD de varios antagonistas funcionales del NMDA. Los estudios neuroquímicos han demostrado que la administración crónica de antagonistas del NMDA a roedores da lugar a una regulación negativa de los β -adrenorreceptores corticales. La administración crónica de AD a ratones produce cambios adaptativos en la unión de un radioligando a los receptores de NMDA. Los estudios con Imipramina, choque electroconvulsivo (ECS), y citalopram demuestran que estos cambios se desarrollan lentamente y persisten durante algún tiempo después del cese del tratamiento. Los cambios debidos a estos fármacos son dependientes de la dosis y restringidos a la corteza cerebral. [Para lo anterior, véase Skolnick, P.; Layer, R. T.; Popik, P.; Nowak, G.; et al. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: Implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*, Vol. 29 (1), Jan 1996, 23-26]. Además, la unión del radioligando al receptor de NMDA se altera en el córtex frontal de víctimas de suicidio. Ay entonces, la posición de los presentes inventores es que los receptores de NMDA pueden estar implicados en la patofisiología de la depresión. Por tanto, los presentes inventores han determinado que un fármaco como la d-metadona, que combina una actividad antagonista de NMDA e inhibición de recaptación de NE, puede ofrecer ventajas únicas para el tratamiento de síntomas psiquiátricos, incluyendo la depresión.

Un segundo aspecto de la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de síntomas psicológicos y psiquiátricos en un sujeto que tiene un receptor de NE. El método incluye la administración de una sustancia tal como la d-metadona, d-metadol, d-alfa acetilmetadol, l-alfa-acetilmetadol, d-alfa-normetadol, l-alfa-normetadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos a un sujeto en condiciones eficaces para que la sustancia se una al receptor de NE del sujeto y de esta manera aliviar los síntomas psicológicos del sujeto tal como la depresión, ansiedad, fatiga, inestabilidad del ánimo, incluyendo la afectación pseudo-bulbar. La sustancia puede aislarse de su enantiómero o sintetizarse *de novo*.

El receptor de NE es un receptor adrenérgico. Como saben los expertos habituados en la técnica, los receptores adrenérgicos (o adrenerreceptores) son una clase de receptores acoplados a la proteína G que son dianas de catecolaminas, especialmente norepinefrina y epinefrina. Muchas células poseen estos receptores, y la unión de una catecolamina al receptor estimulará generalmente el sistema nervioso simpático. Por lo tanto, distintos aspectos de la presente divulgación incluyen el uso de d-metadona para el tratamiento de la depresión. También incluyen el uso de d-metadona para el tratamiento agudo/rápido de depresión. La d-metadona se puede utilizar sola para el tratamiento agudo y crónico de depresión, o en combinación con otros antidepresivos y/u otros antagonistas de NMDA.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de síntomas psicológicos (depresión, inestabilidad del estado de ánimo, afectación pseudo-bulbar, disforia, ansiedad, fatiga y otros) asociados con el cáncer.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de síntomas psicológicos (depresión, inestabilidad del estado de ánimo, afectación pseudo-bulbar, disforia, ansiedad, fatiga y otros) asociados con la terapia con opioides.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de síntomas psicológicos (incluyendo depresión, inestabilidad del ánimo, afectación pseudo-bulbar, disforia, ansiedad, fatiga y otros) asociados con la retirada de distintas sustancias, que incluyen alcohol, tabaco, opioides, antidepresivos, benzodiacepinas, sola o en combinación con nicotina, o con antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, litio, estimulantes, antagonistas de NMDA, analgésicos.

La d-metadona puede ser clínicamente útil para algunas o todas las indicaciones anteriores sola o en combinación con antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, litio, estimulantes, antagonistas de NMDA, y analgésicos.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona por vía oral o intravenosa, para el tratamiento agudo de la depresión en pacientes al comienzo de la terapia antidepresiva para una aparición terapéutica más rápida: los antidepresivos disponibles necesitan varias semanas para la aparición de los efectos mientras que la d-metadona puede ser eficaz más rápidamente, evitando o reduciendo de esta manera el aumento de riesgo de suicidio visto en los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento con los antidepresivos disponibles.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye el uso de d-metadona para el tratamiento de síntomas psicológicos a unas dosificaciones diarias totales de 1 mg a 5000 mg.

La metadona es un opioide sintético. Se utiliza médicamente como un analgésico y como mantenimiento anti-adictivo y preparación reductora para su uso en pacientes con dependencia a opioides. Debido a que es un análogo acíclico de la morfina, la metadona actúa sobre los mismos receptores opioides y por lo tanto tiene muchos de los mismos efectos. La metadona también se utiliza en el manejo del dolor crónico severo, debido su larga duración de acción, efectos extremadamente poderosos, y coste muy bajo. El término d-metadona indica la sal isomérica óptica dextrógira de metadona, (+)-metadona HCl.

La metadona actúa uniéndose al receptor m-opioide, por también tiene algo de afinidad para el receptor NMDA. La d-metadona es un antagonista de NMDA y un inhibidor de recaptación de NE con muy baja o ninguna actividad opioide.

Como se ha descrito anteriormente, los aspectos de la presente divulgación se dirigen a la administración de sustancias a un sujeto para afectar a la presencia de neurotransmisores (bloqueando receptores y/o la recaptación de neurotransmisores). Por lo tanto, el receptor de NMDA es capaz de la acción biológica, y la administración de la sustancia en la presente divulgación se eficaz para bloquear la acción biológica del receptor de NMDA. El receptor de NMDA se puede localizar en el sistema nervioso central del sujeto.

De manera alternativa, o adicionalmente, el sujeto puede tener un receptor NE que es capaz de una acción biológica, y la administración de la sustancia en la presente divulgación es eficaz para inhibir la recaptación de NE en el receptor de NE. El receptor de NE se puede localizar en el sistema nervioso del sujeto.

En otro ejemplo de la presente divulgación, el método puede incluir la administración de una sustancia a un sujeto. Por ejemplo, el método puede comprender adicionalmente la administración de un fármaco psiquiátrico al sujeto en combinación con la administración de d-metadona. En distintos ejemplos, este fármaco psiquiátrico se puede escoger de entre un antidepresivo, un ansiolítico, un estimulante del SNC, un neuroléptico, un opioide, nicotina, u otro antagonista de NMDA.

En distintos aspectos y realizaciones de la presente divulgación, la administración del fármaco psiquiátrico y la d-metadona se lleva a cabo por vía oral, nasal, rectal, transdérmica, parenteral, o tópica.

En distintos aspectos y realizaciones, la presente divulgación puede comprender adicionalmente la administración de al menos un d-isómero de un análogo de d-metadona en combinación con la administración de d-metadona.

Como se ha descrito anteriormente, (1) los receptores de NMDA se alteran adaptativamente en áreas circunscritas del SNC después de la terapia crónica con antidepresivos (AD), y (2) los estudios de comportamiento demuestran acciones tipo AD de varios antagonistas del NMDA funcionales. Los estudios neuroquímicos han demostrado que la administración crónica de antagonistas de NMDA a roedores da lugar a una regulación negativa de β -adrenorreceptores corticales. La administración crónica de AD a ratones produce cambios adaptativos en la unión de radioligandos a los receptores de NMDA. Los estudios con imipramina, choque electroconvulsivo (ECS), y citalopram demuestran que estos cambios se desarrollan lentamente y persisten durante algún tiempo después del cese del tratamiento. Los cambios debidos a estos fármacos son dependientes de la dosis y está restringido a la corteza cerebral. [Véase Skolnick, P.; Layer, R. T.; Popik, P.; Nowak, G.; et al. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: Implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*, Vol. 29(1), Jan 1996, 23-26]. Además, la unión de una radioligando al receptor de NMDA está alterado en el córtex frontal de las víctimas de suicidio. Por lo tanto, los receptores de NMDA pueden estar implicados en la patofisiología de la depresión.

Los antagonistas de NMDA tiene efectos antidepresivos en muchos modelos animales de depresión, incluyendo la aplicación de estresantes sin escape, natación forzada, y ensayos de inmovilidad inducida por la suspensión por la cola; en modelos de indefensión aprendida de depresión; y en animales expuestos a un procedimiento de estrés medio crónico. Una única dosis del antagonista de NMDA hidrocloreuro de ketamina en ratas Wistar macho interfiere la inducción de desesperación comportamental durante hasta 10 días después de su administración. De manera adicional, la administración repetida de diferentes clases de antidepresivos - en un espacio de tiempo consistente con los efectos terapéuticos retardados - trae consigo alteraciones en la expresión del ARN mensajero de la subunidad de NMDA y la unión del radioligando a estos receptores en regiones del cerebro implicados en la patofisiología de la depresión. (Véase Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*. 1990;185:1-10; Yilmaz A, Schulz D, Aksoy A, Canbeyli R. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. *PharmacolBiochemBehav*. 2002;71:341-344; y Boyer PA, Skolnick P, Fossom LH. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain: a quantitative in situ hybridization study. *J MolNeurosci*. 1998;10:219-233).

Como conocen los expertos habituados en la técnica, la ketamina es un fármaco utilizado en medicina humana y veterinaria, primariamente para la inducción y mantenimiento de anestesia general, habitualmente en combinación con un sedante. Otros usos incluyen la sedación en cuidados intensivos, analgesia (particularmente en medicina de emergencia), y el tratamiento del broncoespasmo. La ketamina tiene un amplio intervalo de efectos en seres humanos, incluyendo la analgesia, anestesia, alucinaciones, elevación de la presión sanguínea, y broncodilatación.

Farmacológicamente, la ketamina se clasifica como un antagonista del receptor de NMDA. A dosis altas de nivel completamente anestésico, también se ha descubierto que la ketamina se une a receptores m-opioides tipo 2 en células de neuroblastoma humano cultivadas - sin embargo, sin actividad agonista - y a los receptores sigma en ratas. También, la ketamina interactúa con receptores muscarínicos, disminuyendo las rutas de dolor monoaminérgicas y los canales de calcio regulados por voltaje.

Varias líneas de evidencias de los estudios también sugieren que la disfunción del sistema glutamatérgico puede tener un importante papel en la patofisiología de la depresión. Como saben los expertos en la técnica, el ácido glutámico es uno de los 20-22 aminoácidos proteínogénicos, y los aniones carboxilato y sales de ácido glutámico se conocen como glutamatos. En neurociencia, el glutamato es un importante neurotransmisor. El receptor de NMDA es un receptor de glutamato. Los impulsos nerviosos desencadenan la liberación de glutamato por la célula presináptica. En la célula postsináptica opuesta, los receptores de glutamato, tal como el receptor NMDA, se unen al glutamato y se activa. En ensayos clínicos, los moduladores glutamatérgicos, lamotrigina y riluzol (ambos inhibidores de la liberación de glutamato) se descubrió que tenían propiedades antidepresivas. Adicionalmente, un reciente estudio de Sacacora et al. demostró que los niveles de glutamato en el córtex occipital estaban significativamente elevados en 29 sujetos sin medicación con depresión principal unipolar en comparación con controles sanos de 28 años de edad - y agrupados por sexo (Sanacora G, Gueorguieva R et al., Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression., *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61:705-713). En conjunto, estos datos apoyan la hipótesis de las alteraciones regionales en la señalización glutamatérgica en

trastornos del estado de ánimo.

Basándose en los estudios clínicos preliminares y preclínicos, el complejo de receptor de NMDA puede mediar en el retraso de los efectos terapéuticos de antidepresivos basados en monoaminérgicos tradicionales y, además, que se dirigen directamente al receptor de NMDA puede conllevar efectos antidepresivos rápidos. Además, primero en un estudio preliminar de 8 sujetos con depresión principal, se informó que una única dosis del antagonista no competitivo del receptor de NMDA, la ketamina, daba como resultado un efecto antidepresivo de vida corta. (Véase, Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:351-354).

Este primer ensayo continuó con un segundo ensayo (un ensayo con doble ocultación) en una población relativamente refractaria. Este segundo ensayo confirmó una rápida (110 minutos), y relativamente sostenida (1 semana) la respuesta antidepresiva a una única dosis del antagonista de NMDA ketamina. (Véase Zarate, CA Jr, Singh JB et al., Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Arch Gen Psy* 2006; 63: 856-864).

Sin embargo, como se ha señalado anteriormente, existen muchos inconvenientes con los antagonistas del receptor de NMDA actuales, tales como la ketamina. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que un compuesto tal como la d-metadona puede no tener estos inconvenientes. Como observó Manfredi (uno de los presentes inventores), los pacientes con dolor severo por cáncer que no se aliviaba con altas dosis de opioides conseguía aliviarse con dosis muy bajas de metadona, menos de una veinteaava parte de la dosis de opioide equianalgésica esperada (Manfredi PL, Borsook D, Chandler SW, Payne R. Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone. *Pain* 1997; 70: 99-101). La actividad antagonista de NMDA de la d-metadona afecta directamente las rutas de dolor, como demostró Inturrisi (uno de los presentes inventores) [Véase Gorman, A.L., Elliott, K.J. e Inturrisi, C.E., The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N- methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord, *NeurosciLett*, 223 (1997) 5-8]. pero como han demostrado los inventores en el estudio en fase I descrito posteriormente, la d-metadona puede también tener un efecto sobre el dolor afectando directamente síntomas psiquiátricos. Manfredi observó también que los pacientes con historia de abuso de opioides respondían mejor a la metadona en comparación con otros opioides (Manfredi PL, Gonzales GR, Chevillie AL, Kornick C y Payne R. Methadone analgesia in cancer pain patients on chronic methadone maintenance therapy. *J Pain Sympt Manag*. Febrero 2001; 21(2):169-174). Esto puede ser debido a la mejora de la analgesia, pero también a la mejora de los síntomas psiquiátricos que a menudo afectan a estos pacientes y tienen influencia en la percepción de la intensidad del dolor. Además, la escala del dolor severo señalado por Manfredi en pacientes cuando la metadona se sustituía por otros opioides puede ser debido a una ansiedad sin tratar por la falta repentina del bloqueo de NMDA (Moryl N, Santiago-Palma J, MD, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R y Manfredi P. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in the treatment of cancer pain. *Pain* 2002; 96 (3): 325-328).

Además, se ha demostrado que la d-metadona es segura en estudios clínicos que datan de los 50, y cuando se utilizan junto con su isómero como metadona racémica. Esta seguridad se demostró a dosis mucho mayores que las que se esperaba que fueran eficaces para el dolor. Además, la d-metadona no es adictiva y no se reconoce como un opioide por los adictos a heroína y no trabaja como un sustituto de opioides en esta población de pacientes. Sin embargo, el hecho de que se haya utilizado satisfactoriamente la metadona racémica para el tratamiento de la adicción puede ser debido en parte a la actividad de la d-metadona en el receptor de NMDA. En otras palabras, la d-metadona no funciona como un opioide que sustituye la vía de metadona racémica, que es un potente opioide, que lo hace, sino que la d-metadona puede ser eficaz para el tratamiento de síntomas psicológicos que comúnmente perduran y persisten más allá de la fase de retirada aguda del opioide. A menudo los pacientes detoxicados de opioides después de que haya pasado el síndrome de abstinencia del opioide, se tratan con fármacos antidepresivos, anti-ansiedad, y estabilizantes del estado de ánimo. Basándose en los hallazgos del estudio en fase I-II descrito posteriormente, las observaciones clínicas del uso de metadona de Manfredi citado anteriormente [Manfredi PL, Gonzales GR, Chevillie AL, Kornick C y Payne R. Methadone analgesia in cancer pain patients on chronic methadone maintenance therapy. *J Pain Sympt Manag*. February 2001; 21(2):169-174], y los estudios experimentales de Inturrisi, también citado anteriormente (Gorman, A.L., Elliott, K.J. e Inturrisi, C.E., The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N- methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord, *NeurosciLett*, 223 (1997) 5-8), la d-metadona puede ser más eficaz que los fármacos psiquiátricos convencionales para tratar la depresión, ansiedad y otros síntomas psiquiátricos, incluyendo los síntomas subagudos y crónicos que siguen o son concomitantes con eventos estresantes tales como el dolor, cáncer, tratamiento con opioides y retirada de los opioides.

En el estudio en fase I desarrollado por los presentes inventores y llevado a cabo por investigadores (Dr. Natalie Moryl, Dana Tarcatu, y Eugenie Obbens) en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY (que se describe con más detalle posteriormente) en pacientes muy enfermos con dolor severo por cáncer, la d-metadona no solo era bien tolerada, sino que les gustaba a los pacientes que reconocían que era un analgésico eficaz.

Por lo tanto, basándose en estos resultados, los presentes inventores han determinado que la d-metadona no solo es segura, sino que se prueba como analgésica (en el estudio en fase II). El estudio más adecuado sería

probablemente en pacientes con neuropatía diabética, de manera similar a lo que se hizo con otros analgésicos no opioides. Esta ruta de aprobación conduciría probablemente a un uso amplio en muchos síndromes dolorosos: los clínicos que tratan pacientes con dolor por cáncer y dolor neuropático, además de los que tratan el dolor crónico no maligno están esperando analgésicos seguros, no adictivos, que se utilicen solos o en combinación con opioides y otros analgésicos.

Los antagonistas del receptor de NMDA han recibido mucha atención de los científicos y la industria debido a sus efectos sobre un circuito de dolor crónico crucial. Lamentablemente, diseñar fármacos de alta afinidad tales como el MK-801 no es seguro. Los antagonistas de NMDA en el mercado tiene problemas conocidos. La ketamina produce alucinaciones, el dextrometorfano tiene una semivida muy corta y la memantina una muy larga que depende sobre todo de la excreción renal. También, los efectos del dextrometorfano y la memantina pueden ser demasiado débiles para producir analgesia.

Por otra parte, se ha probado que la d-metadona es segura y, como han determinado los presentes inventores, tiene una afinidad óptima para ser eficaz para analgesia. Su semivida y metabolismo hepático son otras ventajas.

Además de la actividad antagonista de NMDA, la d-metadona es un débil inhibidor de la recaptación de NE. Codd EE, Shank RP, et al. Serotonin and Norepinephrine activity of centrally acting analgesics: Structural determinants and role in antinociception. *IPET* 1995; 274 (3):1263-1269. Por lo tanto, esto también puede contribuir a aliviar síntomas psiquiátricos, especialmente la depresión.

Adicionalmente, Krystal et al. [Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, Abi-Saab W, Madonick S., NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders., *Harv Rev Psychiatry*. 1999 Sep-Oct;7(3):125-43] sugieren que el grado con el que los antagonistas de NMDA producen efectos en un dominio determinado se relaciona con la extensión de la estimulación ambiental en ese dominio. Este particular modo de acción puede ser importante cuando los receptores de NMDA de los pacientes se estimulan normalmente como puede ocurrir con la depresión, situaciones que provocan estrés y trastornos de ansiedad, incluyendo los que se producen con la retirada de una sustancia.

30 Ejemplo

A continuación, se describe el estudio en fase I (al que se hizo referencia anteriormente) de la d-metadona administrada a pacientes con dolor crónico. En particular, los investigadores en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (de Nueva York, NY) llevaron a cabo un estudio de d-metadona administrada a pacientes con dolor crónico a una dosis de 40 mg cada 12 horas durante 12 días. A continuación, se detallan los resultados de la parte de fase I de ese estudio.

Sumario del protocolo

El estudio era un estudio en fase I marcado abierto de d-metadona en pacientes con dolor crónico y múltiples comorbilidades. Siete de ocho pacientes que completaron el estudio tenían un cáncer avanzado. Los pacientes tomaron una media de 5 fármacos diferentes. y todos los pacientes tenían dolor persistente a pesar de fuertes opioides y otros analgésicos titulados según efecto. El objetivo del estudio era determinar si 40 mg de d-metadona administrada cada 12 horas a pacientes enfermos crónicamente con dolor crónico era segura y bien tolerada.

Los antecedentes y razonamiento para el estudio eran los siguientes: (1) la tolerancia a la analgesia por opioides necesita una escalada de dosis, que puede dar como resultado un aumento de efectos adversos; (2) los antagonistas del receptor de NMDA atenúan el dolor crónico, especialmente el dolor neuropático; y (3) los antagonistas del receptor de NMDA atenúan e invierten la tolerancia analgésica de los opioides [Inturrisi, C.E. "Opioid Analgesic Therapy in Cancer Pain," *Advances in Pain Research and Therapy*, (K. M. Foley, J. J. Bonica, y V. Ventafridda, Eds.) pp. 133-154].

Tanto la d-metadona como la l-metadona son antagonistas de NMDA. Solamente la l-metadona se une a los receptores opioides. El tratamiento con d-metadona da como resultado el antagonismo de NMDA sin actividad de receptores opioides. [Véase Gorman, A.L., Elliott, K.J. e Inturrisi, C.E., The d- and l- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord, *Neurosci Lett*, 223 (1997) 5-8].

Por lo tanto, la d-metadona se podría utilizar como un analgésico no opioide independiente para pacientes con dolor crónico. Además, la d-metadona se podría añadir a los opioides para evitar la tolerancia y la escalada de dosis.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

Para considerarse elegible para el estudio, los individuos tenían que: (1) estar experimentando dolor crónico, y haber experimentado un dolor mayor o igual a 3 en una escala visual análoga de 0-10 (VAS) en las 24 horas anteriores; (2) tener más de 18 años de edad; (3) tener un KPS (Estatus de actuación de Karnofsky) mayor o igual a 80; (4) no

estar embarazada; y (5) tener un compañero responsable viviendo con ellos durante el estudio (12 días).

- 5 Cualquiera de los siguientes serviría para excluir un individuo del estudio: (1) tener una hipersensibilidad conocida a la metadona; (2) si el paciente estaba tomando metadona o un tratamiento con metadona previo un mes antes de la inscripción; (3) cualquier cambio en la dosis de las siguientes medicaciones 2 semanas antes de la inscripción en el estudio: Abacavir, Benzodiacepinas, Carbamacepina, Efavirmnez, Fluconazol, Fluvoxamina, Neltrexona, Nelfinavir, Nevirapina, Fenitoína, Risperidona, Ritonavir, AZT, aceite de hierba de San Juan; o (4) una línea basal QTc > 0,440/año.
- 10 Una vez seleccionados los individuos, se les hizo un examen pretratamiento, para diagnosticar y determinar: (1) diagnóstico del dolor, (2) régimen de analgésicos y terapias farmacológicas concurrentes, (3) existencia de efectos secundarios, (4) la Hoja de Evaluación de síntomas – línea base del EKG, (5) examen del estado mini-mental (MMSE), y (6) ensayos de la función hepática y renal.
- 15 Se exploraron 305 individuos para la participación en el estudio. Se excluyeron 295 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión u otras razones (por ejemplo, decidieron no participar). 10 pacientes firmaron un consentimiento para participar en el estudio. Sin embargo un paciente se volvió inelegible antes de comenzar el estudio, y un paciente se eliminó del estudio basándose en la solicitud del paciente. 8 pacientes completaron el estudio.

20 Métodos

La administración de d-metadona fue a 40 mg VO cada 12 h durante 12 días. Los pacientes visitaban la clínica los días 1, 8 y 12. Los pacientes también mantenían un diario al día (concerniente a los efectos secundarios y la analgesia. Los médicos implicados en el estudio también mantenían un diario al día (basándose en las entrevistas telefónicas diarias con los pacientes). El nivel de d-metadona en el suero de cada paciente se midió 6 horas después de la dosis de la mañana el día 12. Se tomaron los EKG de cada paciente los días 1, 8 y 12. Se determinó un MMSE a cada paciente los días 1 y 12. Y se determinó una evaluación global para el dolor y una Evaluación Global para el estado de ánimo para cada paciente el día 12.

30 Resultados

Los resultados se muestran en las Tablas 1-3 (a continuación) y la conclusión después.

Tabla 1: Resultados – demografía

35

Paciente nº	Raza	Género	Diagnóstico	Diagnóstico del dolor
01	WNH	f	meningioma	Dolor posterior debido a enfermedad metastática
56	WNH	m	carcinoma de células renales	Dolor posterior/ dolor post-toracotomía
117	WNH	m	linfoma	Dolor posterior debido a estenosis espinal, neuropatía
224	WH	f	linfoma	Dolor de cuello/dolor de hombro después de resección de linfoma
258	WNH	m	Leucemia aguda	Dolor de cadera debido a necrosis avascular
300	BNH	f	Cáncer de mama	Neuropatía inducida por quimioterapia
301	WNH	m	Enfermedad articular degenerativa	Enfermedad articular degenerativa
302	WNH	f	Cáncer de tiroides	artralgia/ neuropatía después de quimioterapia
303	WNH	f	Cáncer de mama	Dolor post-mastectomía, síndrome de túnel carpiano
305	WH	f	cistoadenoma	Dolor de tórax debido a metástasis en la pared torácica

Tabla 2: Resultados – Escala de evaluación de síntomas de Edmonton Administrada el día 1 (línea base) y el día 12

Paciente	Dolor		Cansancio		Ansiedad		Adormecimiento		Bienestar (10-el peor)	
	Línea base	Día 12	Línea base	Día 12	Línea base	Día 12	Línea base	Día 12	Línea base	Día 12
1	4	5	4	5	4	3	2	0	5	0
56	7	2	9	4	1	4	0	1	0	2
117	5	5	8	7	0	0	0	0	0	0
258	1	5	8	6	0	0	3	3	4	3
301	3	3	0	0	3	1	0	0	6	1
302	6	9	5	5	0	0	2	5	2	1
303	4	4	6	0	5	2	0	0	6	9
305	3	0	7	2	7	2	0	1	10	7
	4,1	4,1	5,9	3,6	2,5	1,5	0,9	1,3	4,1	2,9

Tabla 3: Resultados – Sumario y atribución de efectos adversos documentados en los diarios

AE de acuerdo con CTCAE v3.0 para 8 pacientes que completaron el estudio y 1 paciente que se eliminó del estudio				
CTCAE v3.0	AE	N.º de pacientes	Grado (1-5)	Atribución
Neurología	Somnolencia	2	2	3
	Tremor	1	1	3
Dolor	Back	1	1	3
	De cabeza	1	1	3
	De cabeza	1	1	4

Sumario de los resultados

5 La d-metadona a la dosis de 40 mg VO cada 12 horas era bien tolerada en este grupo de pacientes con dolor crónico y múltiples comorbilidades, aunque puede que sean necesarios estudios en fase I y fase II adicionales para confirmar su seguridad y efectos analgésicos.

10 Como la d-metadona probablemente es bien tolerada a las dosis que proporcionan un antagonismo del receptor NMDA clínicamente útil, es probable que sean útiles para el tratamiento de un amplio espectro de afecciones dolorosas.

15 Al revisar completamente los datos de este estudio, los inventores descubrieron que los pacientes que tomaban d-metadona experimentaban: (1) una mejora del bienestar: línea base 4,1 – después del tratamiento 2,0 (un menor número indica un estado de ánimo mejor); (2) menos ansiedad: línea base 2,5 – después del tratamiento 1,5; y (3) menos cansancio: línea base 5,9 – después del tratamiento 3,6.

20 Los números anteriores indican valoraciones medias de ocho pacientes en la parte de Escalas Visuales Análogas de la Valoración de Evaluación de Síntomas de Edmonton en la línea base y el día 12 de tratamiento con d-metadona a 40 mg cada 12 horas.

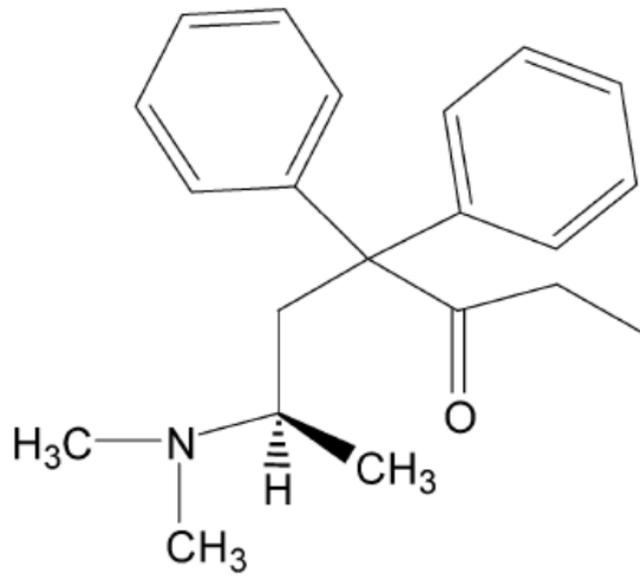
25 Estos datos señalan posibles beneficios terapéuticos de la d-metadona para el alivio de distintos síntomas psiquiátricos. Estos hallazgos están aumentados excluyendo pacientes con valoraciones de síntomas en la línea base insuficientes para ser susceptibles de una mejoría clínica relevante. Estos hallazgos no se correlacionan con cambios en las valoraciones de dolor y por lo tanto, los presentes inventores han determinado que esto sugiere indicaciones clínicas independientes de la analgesia.

30 Estos nuevos hallazgos, junto con el trabajo experimental llevado a cabo por el presente inventor Charles Inturrisi [descrito in Gorman, A.L. et. al, "The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord," Neuroscience Letters, 223 (1997) pp. 5-8; Shimoyama, N. et. al, "d-methadone Is Antinociceptive in the Rat Formalin Test," J Pharma and Exper Therap, 293 (1997) pp. 648-652; Davis, A.M. e Inturrisi, C.E., "d-methadone Blocks Morphine Tolerance and N-Methyl-D-Aspartate-Induced Hyperalgesia," J Pharma and Exper Therap, 289 (1999) pp. 1048-1053; e Inturrisi, C.E., "Pharmacology of methadone and its isomers," Minerva Anestesiol 71 (2005), pp. 435-437) y otra bibliografía citada en la presente solicitud sugieren un beneficio no reconocido anteriormente de la d-metadona en muchos síndromes y síntomas psiquiátricos. Además, el hecho de que la d-metadona, sería beneficiosa en el tratamiento de síntomas y afecciones psiquiátricas sugiere que fármacos similares, tales como el d-metadol, d-alfa-acetilmetadol, l-alfa-acetilmetadol, d-alfa-normetadol, l-alfa-normetadol, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también serían beneficiosas en dicho tratamiento.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sustancia seleccionada de entre el grupo que consiste en d-metadona, d-metadol, d-alfa-acetilmadol, d-
 alfa-normetadol, l-alfa-normetadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos
 para su uso en el tratamiento de síntomas psicológicos y psiquiátricos en un sujeto, donde los síntomas psicológicos
 incluyen depresión, ansiedad, fatiga, y/o inestabilidad del estado de ánimo incluyendo la afectación pseudo-bulbar;
 donde la sustancia se aísla de su enantiómero o se sintetiza *de novo*; y
 donde la sustancia es capaz de unirse a: un receptor del NMDA (N-metil-D-aspartato) del sujeto y/o un receptor de
 NE (norepinefrina) del sujeto.
- 10 2. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1.
3. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el receptor de NMDA es capaz de una acción
 biológica, y donde la sustancia es eficaz para bloquear la acción biológica del receptor de NMDA.
- 15 4. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde se administra un fármaco psiquiátrico al sujeto
 en combinación con la d-metadona.
- 20 5. D- metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el fármaco psiquiátrico es un antidepresivo,
 un ansiolítico, un estimulante del SNC, un neuroléptico, un opioide, nicotina, u otro antagonista del NMDA.
6. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto tiene un sistema nervioso central, y
 donde el receptor de NMDA está localizado en el sistema nervioso central.
- 25 7. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el sujeto es un mamífero.
8. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el mamífero es un ser humano.
- 30 9. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el fármaco psiquiátrico y la d-metadona se
 administran por vía oral, nasal, retal, transdérmica, parenteral, o tópica.
10. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la d-metadona está en forma de una sal
 farmacéuticamente aceptable.
- 35 11. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la d-metadona se administra por vía
 intravenosa.
- 40 12. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la d-metadona se suministra a una dosis
 diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5.000 mg.
13. D-metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el receptor NE es capaz de una acción
 biológica, y donde la d-metadona es eficaz para inhibir la recaptación de NE en el receptor de NE.
- 45 14. D- metadona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto tiene un sistema nervioso central y
 el receptor de NE se localiza en el sistema nervioso central.



d-Metadone