

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 771**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 16201359 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3153171**

54 Título: **Samidorfano (ALKS 33) en combinación con buprenorfina para el tratamiento de trastornos depresivos**

30 Prioridad:

15.12.2011 US 201161576233 P

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

05.12.2018

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)
Connaught House, 1 Burlington Road
Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

**DEAVER, DANIEL y
EHRICH, ELLIOTT**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 692 771 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

Samidorfano (ALKS 33) en combinación con buprenorfina para el tratamiento de trastornos depresivos

5 **Antecedentes**

El sistema de los neuropéptidos opioides representa una parte importante en la regulación de los trastornos del estado de ánimo. [Machado-Viera R. et. al.; *Depression and Anxiety*, 28 (4) 2011,267-281]. Los péptidos opioides y sus receptores son candidatos potenciales para el desarrollo de un nuevo tratamiento antidepresivo. Las acciones de los opioides endógenos y opiáceos están mediadas por tres tipos de receptores (μ , δ y κ), que están acoplados a diferentes sistemas efectores intracelulares. [Berrocoso E. et. al., *Current Pharmaceutical Design*, 15(14) 2009, 1612-22]. Por tanto, los agentes que pueden modular las acciones de uno o más de los tipos de receptores opioides con selectividad y sensibilidad son importantes para tratar varias enfermedades y trastornos regulados por el sistema opioide.

El sistema opioide μ tiene un efecto profundo en el estado emocional y está modulado en el contexto de los trastornos depresivos mayores (TDM) y cambios en el estado emocional. Los receptores opioides μ están presentes y distribuidos densamente en las regiones del cerebro implicadas en la respuesta a los agentes estresantes y la regulación e integración de estímulos emocionalmente significativos. Estas incluyen regiones corticales, que incluyen la corteza prefrontal cingulada rostral anterior [Eisenberger, *Science* 302, 2003, 290-2; Kennedy *Arch Gen Psychiatry* 63(11), 2006, 1199-208; Zubieta, *Science*, 293 2001,311-5; Zubieta, *Arch Gen Psychiatry*, 60(11), 2003, 1145-53]. Subcorticalmente, el sistema opioide μ se conoce por tener una función reguladora prominente en la vía estriatopalidal (núcleo accumbens, pálido ventral) y circuitos asociados (por ejemplo, amígdala, tálamo, corteza insular) implicados en la evaluación y respuesta a estímulos relevantes, compensatorios y no compensatorios [Anderson AK, y Sobel N. *Neuron* 39(4) 2003, 581-3; Horvitz JC., *Behav Neurosci.* 114(5), 2000, 934-9; Koob y Le *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 2001 25(5 Suppl.) 2001, 144S-151S; Napier y Mitrovic, *Ann N Y Acad Sci.*, 1999, 176-201; Price 2000; Quirarte, *Brain Res.*, 808(2), 1998, 134-40.; Steiner y Gerfen, *Exp Brain Res.*, 60-76, 1998; Zubieta, *Science*, 293 2001,311-5]. La activación de los receptores opioides μ aumenta la dopamina que puede contribuir en los efectos antidepresivos incluida la potenciación del tono hedónico y la sensación de satisfacción, pero conducirá también al abuso cuando el aumento de dopamina para tratar los síntomas de la depresión es mayor que el requerido.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en seres humanos han mostrado efectos funcionales del sistema opioide μ en la regulación del estado de ánimo. Se ha encontrado que la disponibilidad de receptores opioides μ *in vivo* en la corteza temporal subamigdalal se correlaciona con las respuestas metabólicas de esta región para la presentación de un desafío emocional negativo [Liberzon, *Proc Natl Acad Sci.* 99(10): 2002, 7084-9]. En un estudio PET posterior, se demostró que los desafíos emocionales provocaban diferencias adicionales en la actividad μ cerebral entre los seres humanos normales, pacientes con TDM que responden a ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), y pacientes con depresión resistente al tratamiento [Kennedy, *Curr. Psychiatry Rep.* 8(6), 2006, 437-44].

Se ha planteado la hipótesis de que el bloqueo de la activación del receptor κ tendrá un efecto terapéutico beneficioso en el tratamiento de la depresión. La hipótesis se basa en la evidencia en seres humanos y animales generada principalmente durante las dos últimas décadas. La siguiente descripción está adaptada a partir de una revisión reciente por Knoll y Carlezon, Jr. [*Brain Res.* 2010, 56-73, 2010]. Mientras que la activación del receptor opioide μ produce una elevación del estado de ánimo en los seres humanos, la activación del receptor opioide κ se asocia con efectos adversos en el estado de ánimo, que incluyen disforia y anhedonia [Pfeiffer, *Horm Metab Res.*,18(12): 1986, 842-8].

Anatómicamente, el receptor opioide κ y la dinorfina, el ligando κ endógeno primario, se expresan a través de todas las áreas límbicas del cerebro implicadas en la patofisiología de la depresión. Además de la disforia y la anhedonia, algunos aspectos de los efectos aversivos de la activación κ parecen implicar una ansiedad aumentada. Los receptores opioides κ y la dinorfina se expresan por todas las áreas del cerebro implicadas en el miedo y la ansiedad, incluida la amígdala y la amígdala extendida (Alheid 2003; Fallon y Leslie 1986; Mansour, 1995b]. El efecto del bloqueo κ en los seres humanos todavía no se ha evaluado en seres humanos; una sonda aceptable farmacéuticamente ha eludido los esfuerzos de la química médica.

La depresión resistente al tratamiento (DRT), una enfermedad generalizada en la que los pacientes con TDM no consiguen una respuesta adecuada a la terapia antidepresiva inhibidora de la recaptación de monoaminas. A pesar de la aparición de múltiples nuevos agentes terapéuticos en las últimas décadas, la DRT continúa siendo un importante problema clínico y de la salud pública que produce consecuencias adversas significativas en pacientes, familias y en la sociedad en general [Gibson, J., *Manag. Care*, 16:370-377, 2010; Sackeim, *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 16:10-17, 2001]. Anteriormente a los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos (ATC), los opioides eran la modalidad terapéutica primaria para la depresión. La caracterización moderna del sistema opioide endógeno ha elaborado la función de los péptidos opioidérgicos en la regulación de los comportamientos de respuesta al estrés y del tono hedónico. Se ha informado que la buprenorfina, un agonista parcial opioide μ , es útil para tratar la depresión en pacientes en quienes no han funcionado las terapias disponibles. [Callaway, *Soc. Biol. Psychiatry*, 39, 1996, 989-990; Emrich et. al., *Neuropharmacology*, 22, 1983, 385-388; Bodkin et. al., *J. Clin. Psychopharmacology*, 15, 49-57,

1995].

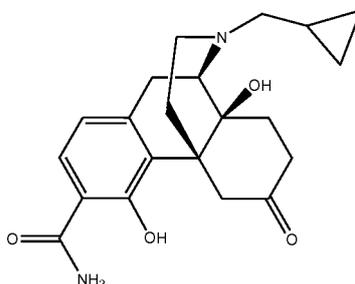
Mientras que los agonistas opioides tienen efectos antidepresivos, generalmente no se usan para tratar la depresión. El uso prolongado de un agonista completo opioide μ puede producir el desarrollo de dependencia a los opioides en los pacientes. Además, existen otros efectos secundarios indeseables que incluyen el potencial adictivo, la sedación, el descenso de la respiración, las náuseas y el estreñimiento que acompañarán al uso agudo y crónico de los opioides. La buprenorfina es un agonista parcial opioide μ que produce efectos típicos de los agonistas opioides μ y efectos secundarios tales como la depresión adictiva potencial y respiratoria mientras que producen efectos máximos que son inferiores a los de los agonistas completos como la heroína y la metadona. La buprenorfina produce un efecto agonista μ suficiente para permitir que los individuos adictos a los opioides interrumpan el mal uso de los opioides sin experimentar síntomas de abstinencia.

Si bien existen muchos compuestos de unión a receptores opioides bien conocidos, hay poca evidencia para guiar el manejo de la depresión que no haya respondido a un ciclo de antidepresivos. La depresión refractaria al tratamiento es un problema importante de salud pública y se necesitan grandes ensayos pragmáticos para informar a la práctica clínica. [Stimpson et al. *The British Journal of Psychiatry*, (2002) 181: 284-294]. Sigue existiendo la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces de los trastornos del estado de ánimo, en particular, de los trastornos depresivos mayores.

En "Alkermes comienza el estudio clínico de ALKS 5461 para la depresión resistente al tratamiento", URL: <http://www.pipelinereview.com/index.php/2011061543028/Neurology-and-Psychiatry/Alkermes-Initiates-Clinical-Study-of-ALKS-5461-for-Treatment-Resistant-Depression.html>, de fecha 15 de junio de 2011, Alkermes anunció el comienzo de un estudio de fase 1/2 de ALKS5461, una combinación de ALKS 33 y buprenorfina para la depresión resistente al tratamiento.

Sumario de la invención

La invención se refiere a una composición que comprende una relación en masa 1:1 de buprenorfina a Compuesto 1, donde el Compuesto 1 tiene la estructura:



En algunas realizaciones, la composición comprende de 2 mg a 50 mg de buprenorfina. En algunas realizaciones diferentes, la composición comprende de 1,0 a 25 mg de Compuesto 1. En algunas realizaciones diferentes, la composición comprende de 1,0 a 10 mg de Compuesto 1. En algunas realizaciones diferentes, la composición comprende de 1,0 a 8 mg de Compuesto 1. En algunas realizaciones diferentes, la composición comprende de 2 mg a 8 mg de buprenorfina. En algunas realizaciones diferentes, la composición comprende de 1,0 a 4 mg de Compuesto 1. En algunas realizaciones diferentes, la composición comprende de 2 mg a 4 mg de buprenorfina. En algunas realizaciones diferentes, la composición comprende 2 mg de buprenorfina.

La invención se refiere además a la composición como se ha definido anteriormente para el uso en un método para tratar un trastorno depresivo.

En algunas realizaciones, el trastorno depresivo se selecciona entre el trastorno depresivo mayor, depresión crónica, episodios depresivos mayores recurrentes unipolares severos, trastorno distímico, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión reactiva, depresión resistente al tratamiento, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, sofocos, trastornos bipolares o depresión maníaca, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. En una realización, el trastorno depresivo es el trastorno depresivo mayor.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos en los que caracteres con la misma referencia se refieren a las mismas partes a lo largo de las diversas vistas. Los dibujos

no están necesariamente a escala, en su lugar se pone énfasis en ilustrar los principios de la invención.

Figura 1: Salida de dopamina en la corteza del núcleo accumbens después de la administración de buprenorfina a 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg y 1 mg/kg de dosis después de la administración subcutánea (SC).

Figura 2: Salida de dopamina promedio después de la administración (SC) de buprenorfina con dosis crecientes.

Figura 3: Reducción en la descarga de dopamina en la corteza del núcleo accumbens después de la administración del Compuesto 1, y compuestos de referencia Compuesto 10, naltrexona y nalmeveno con buprenorfina (0,1 mg/kg).

Figura 4: Índice logarítmico de actividad (Log AAnAI) contra salida de dopamina para el Compuesto 1, y compuestos de referencia Compuesto 10, naltrexona y nalmeveno con buprenorfina (0,1 mg/kg).

Figura 5: Aumento en inmovilidad después de las concentraciones de Compuesto 1 en la prueba de natación forzada en ratas WKY tratadas con buprenorfina (0,1 mg/kg).

Figura 6: El efecto del Compuesto 1 sobre la descarga de dopamina en ratas WKY que se someten a la prueba de natación forzada después del tratamiento con buprenorfina (0,1 mg/kg).

Figura 7: La descarga del Compuesto 1 sobre la liberación del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en ratas WKY sometidas a la prueba de natación forzada después del tratamiento con buprenorfina (0,1 mg/kg).

Descripción detallada de la invención

La invención es tal como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

También se divulga en el presente documento una composición que comprende buprenorfina y otro compuesto de unión al receptor opioide, donde el compuesto de unión al receptor opioide es un antagonista del receptor opioide μ , y la composición tiene un índice de actividad Agonista:Antagonista (AAnAI) de entre aproximadamente 0,70 y aproximadamente 2,2; en la que;

$$AAnAI = \frac{[C_{\text{máx.}(BUP)}/EC_{50}]}{[C_{\text{máx.}(ANTAGONISTA)}/IC_{50}]}$$

en la que, EC_{50} representa la mitad de la concentración sérica eficaz máxima de buprenorfina, expresada como nM;

IC_{50} representa la mitad de la concentración inhibitoria máxima del antagonista opioide μ en los seres humanos, expresada como nM;

$C_{\text{máx.}(BUP)}$ representa la concentración máxima sérica o plasmática de buprenorfina y/o un metabolito agonista de los receptores opioides μ de buprenorfina, expresada como nM; y $C_{\text{máx.}(ANTAGONISTA)}$ representa la concentración sérica máxima del antagonista opioide μ y/o un metabolito antagonista de los receptores opioides μ de dicho antagonista opioide μ , expresada como nM.

Se estudió la buprenorfina (BUP) en combinación con cantidades variables de un antagonista opioide, Compuesto 1. Este estudio utilizó dos relaciones del antagonista de los receptores opioides μ Compuesto 1 y buprenorfina, con las relaciones definidas por la cantidad de cada fármaco administrado (en mg): a) 1:8 y b) 1:1 para evaluar la seguridad y la tolerabilidad en los pacientes. La relación 1:8 (Compuesto1-BUP) mostró un efecto antidepresivo, sin embargo, el cambio con respecto al placebo no fue estadísticamente significativo. La relación 1:1 no solo demostró ser mejor tolerada, sino que también proporcionó inesperadamente una mejoría evidente (estadísticamente significativa y con significado clínico contra placebo) en la depresión durante la duración de este ensayo. Sin desear quedar sujeto por teoría particular alguna, se ha considerado que en la relación más baja (1:8), la actividad agonista μ mayor produciría mayor mejoría en los efectos antidepresivos. Un descubrimiento inesperado fue que menos actividad de μ según se ejemplificó por la relación más alta (1:1), no solo era adecuada para ejercer un efecto antidepresivo, sino que los efectos fueron mayores que los observados con la relación 1:8. Si bien las relaciones anteriores se basaban en la masa de fármaco administrada, cuando se evaluaron la farmacología molecular, las concentraciones sistémicas conseguidas (una función de la biodisponibilidad por la vía prevista y eliminación) y el grado relativo de actividad agonista:antagonista, fue evidente que una actividad agonista opioide neta estaba presente tanto en las relaciones 1:8 como 1:1. Este enfoque permitió la determinación del grado preferido entre la actividad agonista y antagonista para la manifestación de un antidepresivo eliminando a la vez los efectos indeseados, por ejemplo, la sensación de sentirse drogado asociada con el potencial adictivo de los opioides. La relación 1:8 de Compuesto 1:BUP no produjo una mejoría significativa estadística o clínicamente en la depresión, y en esta relación, los pacientes todavía indicaron una sensación de "sentirse drogado" y de sedación; el "índice de actividad agonista:antagonista" (AAnAI) calculado fue 13,4. Por el contrario, para la relación 1:1, el AAnAI fue 1,3. Como se usa en el presente documento, la expresión "potencial adictivo" se refiere a la definición actual del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) para la dependencia de sustancias, se define como: la capacidad de un compuesto o sustancia para la dependencia fisiológica ilícita, evidencia de tolerancia o retirada. Sin pretender quedar vinculado a teoría particular alguna, se considera que para conseguir el efecto antidepresivo deseado, el AAnAI preferido está entre los valores de aproximadamente 0,5 y 5,0, preferentemente, aproximadamente 0,7 y aproximadamente 2,2. El índice AAnAI puede estar entre aproximadamente 0,6 y 4,0. El índice AAnAI puede estar entre aproximadamente 0,7 y 3,0. El AAnAI puede

estar entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 2,1, preferentemente entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,0, preferentemente entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,8, preferentemente entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,6, preferentemente entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 1,4, lo más preferentemente aproximadamente 1,3.

Se puede determinar un AAnAI para la buprenorfina y cualquier compuesto caracterizado como un antagonista del receptor μ . La siguiente información se requiere para el antagonista del receptor μ : 1) IC_{50} basada en el ensayo GTP γ S; y 2) Concentración $C_{m\acute{a}x}$ después de la dosificación. Para la buprenorfina, se requiere lo siguiente: 1) EC_{50} basada en el ensayo GTP γ S; y 2) Concentraciones $C_{m\acute{a}x}$ después de la dosificación. También podrían usarse otros ensayos funcionales basados en cAMP u otros criterios de valoración posteriores a la activación del receptor; sin embargo, el GTP γ S es el enfoque preferido. La dosis que produce un valor $C_{m\acute{a}x}$ para buprenorfina o el antagonista del receptor opioide μ puede variar con la vía de administración. Puesto que AAnAI se basa en $C_{m\acute{a}x}$ puede calcularse para cualquier vía de administración para la combinación. Por tanto, AAnAI es la relación entre las actividades de buprenorfina y un antagonista del receptor μ como se muestra a continuación:

$$AAnAI = \frac{[C_{m\acute{a}x(BUP)}/EC_{50}]}{[C_{m\acute{a}x(ANTAGONISTA)}/IC_{50}]}$$

Los valores EC_{50} y IC_{50} para buprenorfina (BUP) y Compuesto 1 están indicados en la Tabla 1 a continuación. Estos valores se determinaron usando el ensayo funcional de GTP γ S.

Tabla 1

Buprenorfina		Compuesto 1	
CE_{50} (nM)	Em $\acute{a}x$	IC_{50} (nM)	Im $\acute{a}x$
0,11	32 %	0,9	> 95 %

Las concentraciones plasmáticas de buprenorfina y Compuesto 1 se determinaron en pacientes siguiendo los distintos paradigmas de dosificación. (Tabla 2) Los valores $C_{m\acute{a}x}$ se indican a continuación para cada fármaco. Los valores $C_{m\acute{a}x}$ se indican típicamente como masa/ml. Estos parámetros reflejan la potencia de la buprenorfina y el antagonista del receptor opioide μ .

Tabla 2

Fármaco	Dosis (mg)	$C_{m\acute{a}x}$ observada (ng/ml)	nM a $C_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{a}x}/IC$ o EC_{50}	Índice AAnA
Compuesto 1	0,5	1,4	3,8	4,4	13,4
BUP	4	3,0	6,4	58,3	
Compuesto 1	8	25,8	69,6	79,1	1,3
BUP	8	5,2	11,1	101,1	

$C_{m\acute{a}x}$ del Compuesto 1 varía de 3,7 a 77X su valor IC_{50} para inhibir el receptor opioide μ , mientras que la buprenorfina $C_{m\acute{a}x}$ varía de aproximadamente 57-99X su EC_{50} como un agonista parcial. En la relación más baja (1:8) dominará la actividad agonista μ parcial. Mientras que en la relación más alta (1:1) la señalización μ disminuiría considerablemente. Esto concuerda con los datos clínicos observados. También establece la relación deseada que se requeriría para cualquier antagonista μ en combinación con BUP para tratar la depresión mientras que se elimina la sensación de "sentirse drogado" y el desarrollo de dependencia. En intervalo deseado para esta relación, definido en este documento como el AAnAI, sería aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5 para cualquier fármaco que presente actividad antagonista en el receptor μ , que incluye el Compuesto 1, naltrexona y nalmefeno. En estas relaciones, la señalización de μ adecuada para ejercer un efecto antidepresivo, sin que el paciente experimente señales de estar asociado con el potencial adictivo de opioides, En particular, la buprenorfina.

El AAnAI puede calcularse para cualquier antagonista opioide μ . La naltrexona y nalmefeno son dos antagonistas opioides μ comunes. En el ejemplo a continuación, el AAnAI para la naltrexona se muestra para un intervalo de valores $C_{m\acute{a}x}$ basados en una dosis de buprenorfina d 8 mg. Puesto que el valor de IC_{50} funcional es 4,8 nM para la naltrexona, se requieren valores de $C_{m\acute{a}x}$ más altos para conseguir el mismo AAnAI que con el Compuesto 1. (Tabla 3) El intervalo de dosis estimado de naltrexona estaría entre 350 y 1050 mg para cubrir las relaciones de la relación "actividad agonista:antagonista de BUP" de entre 1 y 2.

Tabla 3

Fármaco	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$C_{m\acute{a}x}$ (nM)	$C_{m\acute{a}x}/IC_{50}$	AAnAI
naltrexona	10	29	6,1	16,6
	50	146	30,5	3,3
	100	293	61,0	1,7

Fármaco	C _{máx} (ng/ml)	C _{máx} (nM)	C _{máx} /IC ₅₀	AAnAI
	150	439	91,5	1,1
	200	586	122	0,8

Además de las diferencias en potencia de los antagonistas, las propiedades ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) del compuesto ilustran por qué una relación simple basada en la dosis administrada no puede usarse para predecir la capacidad de la combinación de buprenorfina y un antagonista opiode para tratar la depresión. Nuevamente, usando la naltrexona como ejemplo, se ilustran las concentraciones plasmáticas conseguidas con una dosis de 50 mg de naltrexona. La C_{máx} para la naltrexona es aproximadamente 10 ng/ml. La naltrexona presenta una farmacocinética bastante proporcional a la dosis. Por consiguiente, la dosis oral de naltrexona necesitada para conseguir el AAnAI deseado estaría entre aproximadamente 350 y 750 mg. De manera importante, para conseguir el mismo AAnAI que ha demostrado tener un claro beneficio clínico para la combinación buprenorfina-Compuesto 1, la dosis de naltrexona requerida sería aproximadamente 625 mg y la relación simple basada en la dosis oral sería de casi 80:1.

Se pueden realizar cálculos similares para nalmefeno (Tabla 4) basados en los valores de la bibliografía publicada para la IC₅₀ (13 nM) y las concentraciones plasmáticas indicadas después de la administración oral. Con base en la bibliografía disponible para conseguir el AAnAI deseado, se requieren concentraciones plasmáticas de aproximadamente 210 a 400 ng/ml.

Tabla 4

Fármaco	C _{máx} (ng/ml)	C _{máx} (nM)	C _{máx} /IC ₅₀	AAnAI
Nalmefeno	25	74	5,7	17,8
	100	295	22,7	4,5
	200	589	45,3	2,2
	300	884	68,0	1,5
	400	1178	90,7	1,1
	500	1473	113,3	0,9

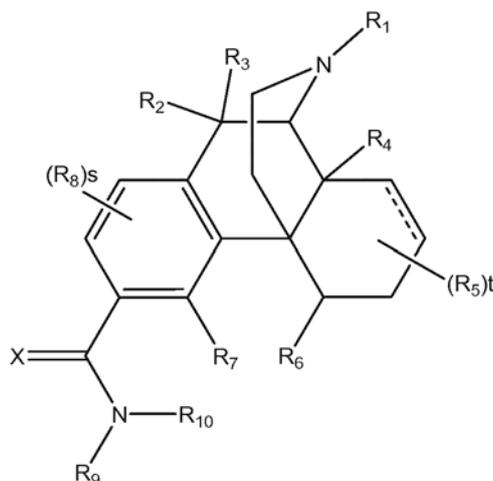
La IC₅₀ para nalmefeno se determinó usando los métodos descritos en el presente documento y se ha descubierto que es más potente que la que se ha descrito previamente en la bibliografía. Los valores de AAnAI basados en una IC₅₀ de 2,2 nM se proporcionan a continuación en la Tabla 4A.

Tabla 4A

Fármaco	C _{máx} (ng/ml)	C _{máx} (nM)	C _{máx} /IC ₅₀	AAnAI
Nalmefeno	6,25	18,5	8,4	12,0
	12,5	37	16,8	6,0
	25	74	33,6	3,0
	100	295	134	0,75
	200	589	267	0,38

La administración de un antagonista que produce un AAnAI de entre aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5,0, preferentemente entre aproximadamente 0,7 a 2,2, puede modular la liberación de la dopamina. La administración de una combinación de buprenorfina y un antagonista de la invención puede producir una disminución en la producción de dopamina en la corteza del núcleo accumbens en comparación con la administración de buprenorfina sola. La administración de una combinación de buprenorfina y Compuesto 1 que tiene un índice de actividad de entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 2,2 puede producir una reducción en la liberación de dopamina en comparación con la administración de buprenorfina sola. La combinación de buprenorfina y un antagonista divulgada en el presente documento puede producir un nivel promedio de dopamina de entre aproximadamente 1 pg/muestra a aproximadamente 2 pg/muestra mientras que la administración de buprenorfina sola (0,1 mg/kg) puede producir aproximadamente 3 pg/muestra después de 2 horas. La combinación de buprenorfina y un antagonista divulgada en el presente documento que tiene un AAnAI de entre aproximadamente 0,7 hasta aproximadamente 2,2, puede producir una reducción en la liberación de dopamina de entre aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % en comparación con la administración de buprenorfina sola en una prueba de salida de dopamina estimulada. Sin pretender quedar vinculado a teoría particular alguna, la reducción en la liberación de dopamina se postula útil para reducir el gusto por los fármacos y el potencial adictivo de la buprenorfina, mientras que retiene las propiedades que contribuyen a un efecto antidepresivo. De manera importante, la atenuación de la señalización del opiode μ consiguiendo además un AAnAI inferior a 0,5 sería indeseable con una pérdida de efecto antidepresivo.

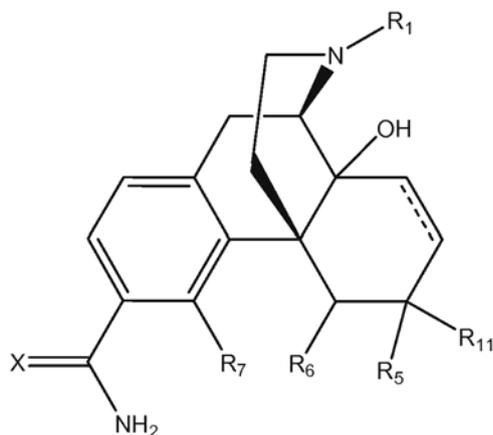
El antagonista del receptor opioide μ divulgado en el presente documento puede ser un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I,

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo en el que;
s es 0, 1 o 2;
t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
X es S u O;
- 10 R₁ se selecciona entre alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;
cada R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se selecciona independientemente entre ausente, hidrógeno, halógeno, -OR₂₀, -SR₂₀,
-NR₂₀R₂₁, -C(O)R₂₀, -C(O)OR₂₀, -C(O)NR₂₀R₂₁, -N(R₂₀)C(O)R₂₁, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, acilo, alcoxi, alcoxi sustituido,
15 alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;
cada R₉ y R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;
- 20 como alternativa, dos de R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido; alternativamente R₂ y R₃ junto con el carbono al que están unidos para formar un grupo C=X;
donde cada R₂₀ y R₂₁ se selecciona independientemente entre ausente, hidrógeno, halógeno, -OH, -SH, -NH₂, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, acilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido,
25 dialquilamino, dialquilamino sustituido, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; y
como alternativa, R₉ y R₁₀ junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido;
como alternativa, dos grupos R₅, o un grupo R₅ y uno R₆, junto con el carbono al que están unidos para formar un grupo C=X.

- 30 El antagonista del receptor μ puede ser un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II,

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo en el que;

X es S u O;

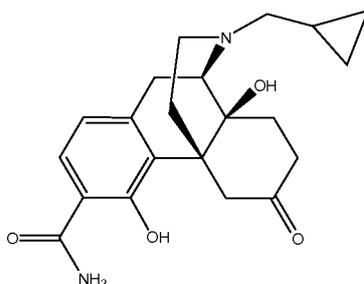
R₁ es -(CH₂)_n-C-C₃H₅, -(CH₂)_n-C-C₄H₇, -(CH₂)_n-C-C₅H₉, -(CH₂)_n-CH=CH₂ o -(CH₂)_n-CH=C(CH₃)₂ donde n y m son independientemente 0, 1, 2 o 3;

5 R₆ y R₇ son independientemente H, -OH o junto con R₆ y R₇ forman un grupo -O- o -S-; y

R₅ y R₁₁ son independientemente H, -OH, OCH₃ o junto con R₅ y R₁ forman un grupo =O o =CH₂.

De acuerdo con la invención, el antagonista del receptor μ es:

10



1.

La invención se refiere además a una composición de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno depresivo. En una realización preferida, el trastorno depresivo se selecciona entre el trastorno depresivo mayor, depresión crónica, episodios depresivos mayores recurrentes unipolares severos, trastorno distímico, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión reactiva, depresión resistente al tratamiento, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, sofocos, trastornos bipolares o depresión maníaca, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. En una realización preferida, el trastorno depresivo es un trastorno depresivo mayor. En una realización más preferida, el trastorno depresivo es la depresión resistente al tratamiento.

También se divulga en el presente documento el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, bulimia nerviosa, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno disfórico premenstrual (TDPM), trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

25

Definiciones

A continuación se presentan definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que se limiten de otro modo en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más grande.

30

La expresión "grupo alifático" o "alifático" se refiere a un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo, enlace simple) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o sin sustituir. Además de grupos de hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir grupos alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido y cicloalquilo sustituido o sin sustituir, como se describe en el presente documento.

40

El término "acilo" se refiere a un carbonilo sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo o heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como (C₁-C₆) alcanilo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-ona-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), arilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroarilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, uranil-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y porción heteroarilo del grupo acilo pueden ser uno cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas. Cuando se indica como que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes enumerados más adelante en la definición para "sustituido" o el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y porción heteroarilo del grupo acilo pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente en la lista de

50

sustituyentes preferidos y más preferidos, respectivamente.

5 El término "alquilo" pretende incluir la cadena ramificada y la lineal, los radicales/grupos de hidrocarburos alifáticos saturados sustituidos o sin sustituir que tienen el número especificado de carbonos. Los grupos alquilo preferidos comprenden aproximadamente de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₁-C₂₄"). Otros grupos alquilo preferidos comprenden aproximadamente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono ("C₁-C₈") tal como aproximadamente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₁-C₆"), o tal como aproximadamente de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono ("C₁-C₃"). Ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo y *n*-hexilo.

10 El término "alquenilo" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄"). Otros radicales alquenilo preferidos son radicales "alquenilo inferiores" que tienen hasta aproximadamente diez átomos de carbono ("C₂-C₁₀") tal como etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alquenilo inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆"). Las expresiones "alquenilo" y "alquenilo inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z".

15 El término "alquinilo" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄"). Otros radicales alquinilo preferidos son radicales "alquinilo inferiores" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono tal como propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo. Los radicales alquinilo inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆").

20 El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono ("C₃-C₁₂"). El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 El término "cicloalquenilo" se refiere a radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquenilo que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos dobles enlaces (que pueden estar conjugados o no) pueden llamarse "cicloalquidienilo". Son radicales cicloalquenilo más preferidos, radicales "cicloalquenilo inferiores" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

30 El término "alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada de cadena lineal o ramificada que tienen números especificados de átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, butileno, 3-metil-pentileno y 5-etil-hexileno.

35 El término "alquenileno", como se usa en el presente documento, representa un grupo divalente derivado de un resto hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenileno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-metil-2-buten-1-ileno y similares.

40 El término "alquinileno", como se usa en el presente documento, representa un grupo divalente derivado de un resto hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinileno representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, propinileno, 1-butinileno, 2-metil-3-hexinileno y similares.

45 El término "alcoxi" se refiere a radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, teniendo cada uno porciones de alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alcoxi más preferidos, radicales "alcoxi inferiores" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferentemente que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y *terc*-butoxi.

50 El término "alcoxialquilo" se refiere a radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, forman radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

55 El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos anillos pueden estar unidos entre sí de manera pendiente o pueden estar fusionados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano furanilo, quinazolinilo, pirridilo y bifenilo.

Los términos "heterociclilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a radicales en forma de anillo que contienen heteroátomos saturados, insaturados y parcialmente insaturados, que también pueden llamarse "heterociclilo", "heterocicloalquenilo" y "heteroarilo" correspondientemente, donde los heteroátomos pueden seleccionarse entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales de heterociclilo saturado incluyen un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.). Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Los radicales heterociclilo pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tal como en radicales tetrazolio y piridinio. El término "heterociclo" también abarca radicales donde los radicales heterociclilo están fusionados con radicales arilo o cicloalquilo. Los ejemplos de tales radicales bicíclicos fusionados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a radicales heterociclilo aromáticos insaturados. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; un grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; un grupo heterociclilo monocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.) etc.; un grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a radicales alquilo heterociclo sustituidos. Son radicales heterocicloalquilo más preferidos, los radicales "heterocicloalquilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono en el radical heterociclo.

El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos que tienen radicales alquilo son radicales "alquiltio inferiores" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferiores de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquiltio inferiores incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a radicales alquilo, arilo sustituidos, tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales.

Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" se refieren a radicales aralquilo unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales aminoalquilo más preferidos son "aminoalquilo inferiores" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y similares.

El término "alquilamino" representa grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilamino más preferidos son "alquilamino inferiores" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquilamino que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. El alquilamino inferior adecuado puede ser N-alquilamino monosustituido o N,N-alquilamino disustituido, tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero sin limitación: halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

Por simplicidad, los restos químicos que se definen y a los que se hace referencia a lo largo del documento pueden ser restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes en las circunstancias estructurales adecuadas claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, un resto "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo, CH₃-CH₂-), o en otros casos, un resto enlazador bivalente puede ser "alquilo," en cuyo caso, los expertos en la materia comprenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, -CH₂-CH₂-), que es equivalente al término "alquileno". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se indican como que son "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la materia comprenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren al resto divalente correspondiente.

Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Los términos "compuesto", "fármaco", y "profármaco" como se usan en el presente documento incluyen todos sales farmacéuticamente aceptables, cocristales, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diaestereoisómeros, racematos y similares de los compuestos, fármacos y profármacos que tienen las fórmulas según se expone en el presente documento.

Los sustituyentes indicados como unidos mediante puntos de unión variables pueden estar unidos a cualquier posición disponible en la estructura de anillo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos objeto", con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad del compuesto objeto que, cuando se libera como parte de una pauta posológica deseada, lleva al manejo de la enfermedad o trastorno a estándares clínicamente aceptables.

"Tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados en un paciente. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: alivio de los síntomas, disminución del grado de una enfermedad, estabilización (es decir, sin empeoramiento) de un estado de enfermedad, prevenir la aparición o recidiva de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total).

Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno depresivo mayor" (TDM) se usa como se entiende en la técnica, y se refiere a un diagnóstico que está guiado por los criterios de diagnóstico enumerados en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, Cuarta edición (DSM-IV) o ICD-10, o en nomenclaturas similares.

Los pacientes que padecen de "depresión resistente al tratamiento" incluyen (1) aquellos que no responden a las dosis estándares (es decir, significativamente superiores al placebo en estudios doble ciego) de antidepresivos (tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC), antidepresivos tetracíclicos (ATeC), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), e inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN)) administrados continuamente durante una duración mínima de 6 semanas, y (2) aquellos que no responden a las dosis estándares de un antidepresivo (tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC), antidepresivos tetracíclicos (ATeC), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), e inhibidores de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina (IRSN)) (monoterapia) administrados continuamente durante una duración mínima de 12 semanas. Un criterio para determinar si la depresión de un paciente es resistente al tratamiento a un antidepresivo es si en la Escala de Impresión Clínica Global de Mejoría (CGI-I) no se alcanza una puntuación de 1 (muy mejorada) o 2 (bastante mejorada) al final de un ensayo de 6, 8 o 12 semanas. La escala CGI-I se define en Guy, W. (ed.): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revisado, DHEW Pub. n.º (ADM) 76-338, Rockville, Md., National Institute of Mental Health, 1976. EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo evaluando la seguridad y tolerabilidad de una combinación de buprenorfina con Compuesto 1. El estudio se realizó en 32 adultos con trastorno depresivo mayor que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia con antidepresivos. En este estudio, los sujetos recibieron una dosis diaria sublingual de placebo o Compuesto 1-BUP a relaciones de dosis de 1:8 o 1:1 con dosis crecientes correspondientes de 0,25:2 mg/0,5:4 mg y 4:4 mg/8:8 mg, respectivamente, durante 7 días.

Entre los efectos adversos más comunes se hallaban mareo, náuseas, vómitos y sedación (todos ellos informados más frecuentemente por los sujetos en el grupo de la relación 1:8 (Cohorte A) contra los sujetos en la relación 1:1 (Cohorte B) o grupos con placebo). Por ejemplo, mientras que aproximadamente el 28,5 % de la Cohorte A informó sedación o somnolencia, solo el 7 % de la Cohorte B informó sedación o somnolencia. La aparición de mareo también fue significativamente más alta en la Cohorte A (57 %) en comparación con la Cohorte B (29 %). En la Tabla A se proporciona un resumen de los efectos adversos más comunes (es decir, aquellos informados por ≥ 10 % de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento):

10 Tabla A: Comparación de los efectos adversos más comunes (>10 % en cualquier grupo) entre placebo, Cohorte A y Cohorte B

Término preferido del efecto adverso (N, %)	Placebo (N=4)	Cohorte A (N=14)	Cohorte B (N=14)
Mareo	0	8(57)	4(29)
Náuseas	1(25)	4(29)	3(21)
Vómitos	0	4(29)*	2(14)*
Hiperhidrosis	1(25)	2(14)	0
Menorragia	1(25)	0	0
Dolor en extremidad	1(25)	0	1(7)
Estreñimiento	0	2(14)	3(21)
Sedación o somnolencia	0	4(28,5)	1(7)
Fatiga	0	2(14)	1(7)
Sentimiento anormal	0	0	2(14)
Enrojecimiento	0	2(14)	0

*Un sujeto de cada grupo activo interrumpió debido a los vómitos.
 Cohorte A: relación 1:8 de Compuesto 1: buprenorfina (0,25 mg:2 mg para los días 1 a 3 y 0,5 mg:4 mg para los días 4 a 7)
 Cohorte B: relación 1:1 de Compuesto 1: buprenorfina (4 mg:4 mg para los días 1 a 3 y 8 mg:8 mg para los días 4 a 7)

Se midió la eficacia por los cambios desde el valor inicial hasta el Día 7 en la Escala de evaluación de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17) y la Escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). Para sujetos con el Compuesto 1- BUP en las relaciones de dosis 1:8 y 1:1 o placebo, los cambios medios (desviación estándar) desde el valor inicial hasta el día 7 en las puntuaciones totales de HAM-D-17 fueron -5,0 (6,1), -6,7 (3,4), y -1,0 (4,2), respectivamente ($p=0,032$ para la relación 1:1 contra placebo) y los cambios medios (SD) desde el valor inicial hasta el día 7 en las puntuaciones totales de MADRS fueron -8,5 (0,4), -11,4 (6,6), y -3,5 (5,8), respectivamente. Véanse Tablas B y C.

20 TABLA B: Comparación de la eficacia del tratamiento entre placebo, Cohorte A y Cohorte B evaluada por la Escala de puntuación 17 de la depresión de Hamilton (Puntuación Total)

Parámetro		Placebo (PBO)	Cohorte A (1:8)	Cohorte B (1:1)
Puntuación inicial	# sujetos	N=4	N=14	N=14
	media (SD)	19,0 (3,2)	17,5 (2,0)	19,4 (2,7)
	media	18,5	17,5	19,0
Cambio desde el valor inicial en el Día 7	# sujetos	N=4	N=13	N=13
	media (SD)	-1,0 (4,2)	-5,0 (6,1)	-6,7 (3,4)
	media	0	-4,0	-6,0
Comparación de cambios desde el valor inicial			Cohorte A contra PBO	Cohorte B contra PBO
	media (SD) valor P*		-4 (5,78) 0,337	-5,69 (3,57) 0,032

* valor p desde la prueba exacta de Wilcoxon
 Cohorte A: relación 1:8 de Compuesto 1: buprenorfina (0,25 mg:2 mg para los días 1 a 3 y 0,5 mg:4 mg para los días 4 a 7)
 Cohorte B: relación 1:1 de Compuesto 1: buprenorfina (4 mg:4 mg para los días 1 a 3 y 8 mg:8 mg para los días 4 a 7)

25 TABLA C: Comparación de la eficacia del tratamiento entre placebo, Cohorte A y Cohorte B evaluada por la Escala de puntuación de la depresión de Montgomery-Asberg (Puntuación Total)

Parámetro		Placebo	Cohorte A (1:8)	Cohorte B (1:1)
Puntuación inicial	# sujetos	N=4	N=14	N=14
	media (SD)	24,5 (7,9)	23,3 (4,1)	26,4 (4,4)
	Media	26,0	23,5	26,0
Cambio desde el valor inicial en el Día 7	# sujetos	N=4	N=13	N=13
	media (SD)	-3,5 (5,8)	-8,5 (7,4)	-11,4 (6,6)
	media	-2,5	-9,0	-13,0
Comparación de cambios desde el valor inicial			Cohorte A contra PBO	Cohorte B contra PBO
	media (SD) valor P*		-4,96 (7,10) 0,256	-7,88 (6,41) 0,054
Cohorte A: relación 1:8 de Compuesto 1: buprenorfina (0,25 mg:2 mg para los días 1 a 3 y 0,5 mg:4 mg para los días 4 a 7)				
Cohorte B: relación 1:1 de Compuesto 1: buprenorfina (4 mg:4 mg para los días 1 a 3 y 8 mg:8 mg para los días 4 a 7)				

Se usaron escalas visuales analógicas (EVA) para evaluar el gusto por los fármacos y otros efectos de los fármacos subjetivos. Los sujetos con fármaco activo en la relación 1:8 experimentaron mayores experiencias subjetivas de "Sentirse drogado" (Tabla D) y "Sentirse sedado" (Tabla E) en comparación con la relación 1:1. Los resultados de EVA se informan como puntuaciones antes de la dosis y después de la dosis demostrando la magnitud de la diferencia en las experiencias subjetivas. Por ejemplo, en el Día 7, la puntuación EVA de la Cohorte A antes de la dosis para "Sentirse drogado" fue 5,8 y la puntuación después de la dosis fue 32,9, mostrando una diferencia de puntuación de 27,1 antes y después de la dosis. En el caso de la Cohorte B, la puntuación EVA antes de la dosificación fue 14,5 y después de la dosificación fue 19,6 demostrando solo un aumento de 5,1. La comparación entre las dos cohortes muestra que la Cohorte A experimentó un aumento significativo en "Sentirse drogado" después de la dosificación en comparación con la Cohorte B.

TABLA D: Resultados de la Escala visual analógica (EVA) para "sentirse drogado"

Punto de tiempo		Placebo (media[SD])	Cohorte A (1:8) (media[SD])	Cohorte B (1:1) (media[SD])
Día 1	Antes de la dosis	18,0 (20,98)	8,6 (19,58)	9,1 (13,70)
	Después de la dosis	48,0 (32,04)	54,4 (36,63)	29,4 (30,87)
Día 2	Antes de la dosis	6,8 (4,65)	14,8 (16,97)	22,5 (23,63)
	Después de la dosis	9,0 (8,76)	39,3 (29,40)	31,5 (29,02)
Día 3	Antes de la dosis	7,3 (2,63)	7,2 (11,35)	22,7 (27,21)
	Después de la dosis	6,3 (8,66)	41,8 (30,31)	35,5 (32,42)
Día 4	Antes de la dosis	6,3 (4,92)	10,2 (9,94)	17,5 (22,92)
	Después de la dosis	7,8 (10,97)	57,1 (30,21)	19,1 (23,19)
Día 5	Antes de la dosis	7,3 (10,59)	6,3 (4,52)	15,7 (20,68)
	Después de la dosis	23,8 (33,05)	35,1 (34,95)	19,5 (27,58)
Día 6	Antes de la dosis	22,8 (25,68)	4,6 (3,29)	15,5 (21,99)
	Después de la dosis	29,3 (32,35)	43,7 (30,21)	22,1 (30,36)
Día 7	Antes de la dosis	24,5 (26,85)	5,8 (5,37)	14,5 (23,57)
	Después de la dosis	9,0 (8,76)	32,9 (30,14)	19,6 (29,51)

TABLA E: Resultados de la Escala visual analógica (EVA) para "sentirse sedado"

Punto de tiempo		Placebo (media[SD])	Cohorte A (1:8) (media[SD])	Cohorte B (1:1) (media[SD])
Día 1	Antes de la dosis	5,3 (9,24)	17,5 (26,98)	3,0 (4,96)
	Después de la dosis	36,5 (38,73)	60,4 (28,73)	34,3 (31,51)
Día 2	Antes de la dosis	5,5 (6,61)	11,5 (12,80)	13,8 (15,42)
	Después de la dosis	6,3 (6,75)	48,9 (28,69)	37,8 (31,21)
Día 3	Antes de la dosis	5,5 (5,32)	8,2 (8,64)	21,6 (27,76)
	Después de la dosis	4,5 (3,87)	49,0 (32,63)	31,2 (29,48)
Día 4	Antes de la dosis	5,8 (6,02)	12,2 (15,80)	22,4 (25,55)
	Después de la dosis	2,8 (2,22)	38,4 (34,01)	22,2 (24,54)
Día 5	Antes de la dosis	4,0 (3,56)	9,5 (13,69)	13,9 (18,05)

Punto de tiempo		Placebo (media[SD])	Cohorte A (1:8) (media[SD])	Cohorte B (1:1) (media[SD])
	Después de la dosis	30,0 (34,55)	37,0 (31,65)	20,2 (23,79)
Día 6	Antes de la dosis	9,8 (14,93)	6,5 (5,68)	10,6 (14,65)
	Después de la dosis	21,3 (25,62)	44,8 (31,26)	19,5 (24,77)
Día 7	Antes de la dosis	10,8 (10,53)	17,0 (21,21)	9,7 (12,91)
	Después de la dosis	5,3 (3,77)	30,3 (25,12)	14,5 (24,22)

Método bioanalítico usado para determinar la $C_{m\acute{a}x}$ para el Compuesto 1: Se validó un método para medir el Compuesto 1 en el plasma humano (K2EDTA). Se analizaron las muestras usando un volumen alícuota de 50 μ l y un procedimiento de extracción por precipitación de proteínas seguido de la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Las concentraciones de Compuesto 1 se calcularon con una regresión lineal $1/x^2$ en un intervalo de concentración de 0,250 a 100 ng/ml usando naltrexona-d3 como estándar interno. Una dilución de diez veces se evaluó con éxito a 400 ng/ml para ambos analitos. Se operó el API 5000 en el modo Monitorización de reacción seleccionada (SRM) en condiciones optimizadas para la detección del Compuesto 1, Los iones positivos en naltrexona-d3 formados por ionización por electronebulización.

Método bioanalítico usado para determinar la $C_{m\acute{a}x}$ para la buprenorfina: Se validó un método para medir la buprenorfina en el plasma humano (K2EDTA). Se analizaron las muestras usando un volumen alícuota de 400 μ l y un procedimiento de extracción por precipitación de proteínas en fase sólida seguido de la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Las concentraciones de buprenorfina se calcularon con una regresión lineal $1/x^2$ en un intervalo de concentración de 0,250 a 100 ng/ml. Se operó el API 5000 en el modo Monitorización de reacción seleccionada (SRM) en condiciones optimizadas para la detección de buprenorfina y buprenorfina-iones positivos d_4 formados por ionización por electronebulización.

El ensayo [35 S]GTP γ S mide las propiedades funcionales de un compuesto cuantificando el nivel de activación de la proteína G después de la unión del agonista en estudios que usan células transfectadas de manera estable, y se considera como una medida de la eficacia de un compuesto. En los experimentos, se usaron las membranas de células de CHO (Ovario de hámster chino) que expresaron de manera estable el receptor opioide μ clonado humano. En un volumen final de 0,5 ml, 12 concentraciones diferentes de Compuesto 1 se incubaron con 7,5 μ g de membranas de células de CHO que expresaron de manera estable el receptor opioide μ humano. El tampón de ensayo consistió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl $_2$ 3 mM, EGTA 0,2 mM, GDP 3 μ M y NaCl 100 mM. La concentración final de [35 S]GTP γ S fue 0,080 nM. La unión no específica se midió por inclusión de GTP γ S 10 μ M. La unión se inició por la adición de las membranas. Después de una incubación de 60 min a 30 $^{\circ}$ C, se filtraron las muestras a través de filtros de fibra de vidrio n.º 32 de Schleicher & Schuell. Se lavaron los filtros tres veces con Tris-HCl frío 50 mM, pH 7,5, y se contaron en 2 ml de líquido de centelleo Ecoscint. Los datos son los valores medios $E_{m\acute{a}x}$ y $EC_{50} \pm$ S.E.M. Para el cálculo de los valores $E_{m\acute{a}x}$, la unión de [35 S]GTP γ S basal se estableció al 0 %, y el 100 % del nivel de unión de [35 S]GTP γ S se estableció en la unión máxima conseguida con DAMGO.

Ejemplo 2 - Se realizaron experimentos en ratas para evaluar la capacidad de los antagonistas opioides para modular la descarga de dopamina inducida por buprenorfina en la región de la corteza del Núcleo Accumbens (NAc-sh) de la región mesolímbica del cerebro. Para el estudio se usaron ratas macho que pesaban 300-400 gramos. Para medir la descarga de dopamina en la corteza del núcleo accumbens, se utilizó un método de microdiálisis *in vivo* en ratas en movimiento libre. Este método permite la toma de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) extracelular desde las regiones de interés específicas del cerebro y la medición de las concentraciones de neurotransmisores después del análisis de dializado de muestreo por HPLC-EC.

Cada rata experimentó la implantación de cánulas guía para microdiálisis (CMA 12, CMA Microdialysis) para facilitar la inserción de la sonda de microdiálisis más adelante. Las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilacina (80/6 mg/kg IP) y se colocaron en un aparato estereotáxico. Usando el bregma y el cráneo como puntos de referencia, las coordenadas finales se determinaron por The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates (Paxinos y Watson, 2006) para la corteza del núcleo accumbens (+1,7 A/P, +0,80 M/L, -7,8 D/V) y las cánulas guía se bajaron verticalmente hasta su posición (D/V = -5,8 desde el cráneo) y se fijaron al cráneo con acrílico dental con ionómero de vidrio. Unas cánulas guía se taparon con sondas falsas hasta la inserción de la sonda de microdiálisis. El día antes de la experimentación (3-4 días después de la cirugía), se pesaron los animales para determinar la dosis apropiada para los artículos de la prueba. Una sonda para microdiálisis (CMA 12, membrana de 2 mm, CMA Microdialysis) se insertó después a través de las cánulas guía. Las sondas para microdiálisis se conectaron a un sistema de fijación permitiendo el movimiento libre y se bombeó LCR artificial estéril (LCRa) (CMA microdialysis) mediante bombas de microjeringas a una velocidad de 0,25 μ l/min a través de la sonda durante la noche aproximadamente 16 horas antes de la experimentación. El día después de la inserción de la sonda, se aumentó la perfusión de LCRa estéril hasta 2,0 μ l/min y se estableció un período de equilibrio previo al inicio durante al menos 1,5 horas antes de iniciar la recogida continua de LCR. Después del período de equilibrio, se determinaron los niveles de neurotransmisores iniciales para cada animal durante 1,75 horas. Después de este período inicial, se administraron el antagonista más la buprenorfina (0,1 mg/kg, SC) y se realizó una toma de muestras continua del microdializado durante 4,25 horas adicionales. Mientras que se recogía continuamente, el LCR se fraccionó automáticamente en periodos de 15 minutos usando un colector de

microfracciones enfriadas para el periodo de recogida entero de 6,0 horas (fase inicial de 1,75 y fase de tratamiento de 4,25 horas). Cada muestra se analizó mediante HPLC-EC para determinar la concentración de neurotransmisores de dopamina basándose en una curva estándar de seis puntos. El promedio de dopamina por muestra durante la fase de tratamiento de 4,25 se usó en todas las comparaciones entre los grupos de tratamiento.

5 En las ratas, la buprenorfina produjo aumentos dependientes de la dosis en la descarga de dopamina de la corteza del núcleo accumbens entre dosis de 0,01 y 1 mg por kg (Figuras 1 y 2). En dosis de 0,1 y 1,0 mg por kg, se observaron efectos de comportamiento de la buprenorfina, que incluían sedación inicial seguida de hiperactividad. En consecuencia, todos los experimentos adicionales con antagonista opioide μ usaron una dosis de 0,1 mg por kg de buprenorfina puesto que esta representaba la dosis más baja asociada con efectos de comportamiento claros. Como se muestra en la Figura 3 cada uno de los cuatro antagonistas evaluados produjo disminuciones lineales dependientes de la dosis en la descarga de dopamina de la corteza del núcleo accumbens. Sin embargo, el intervalo en las potencias aparentes fue considerable. Con base en el concepto AAnAI, se esperaba este resultado puesto que no se tienen en cuenta ni las diferencias en potencia en el receptor opioide μ ni en las propiedades farmacocinéticas de los antagonistas.

15 **TABLA F: Valores de $C_{m\acute{a}x}$ para Compuesto 1, y compuestos de referencia Compuesto 10, naltrexona y nalmefeno con buprenorfina (0,1 mg/kg)**

Antagonista	0,03	Dosis de Antagonista mg por kg		
		0,1	0,3	1,0
Compuesto 1	---	---	11,8	75,5
Compuesto 10	2,24	18,1	29,5	---
naltrexona	---	19,27	76,9	169
Nalmefeno	---	14,13	25,6	162

20 **Ejemplo 3** - El concepto de AAnAI se aplicó a los resultados del estudio obtenidos donde la descarga de dopamina de la corteza del núcleo accumbens se atenuó con dosis crecientes de los cuatro antagonistas del receptor opioide μ . Debido al estrés menor inherente asociado con la toma de muestras de PK, y la sensibilidad de la química neural a este estrés, se requirieron distintos grupos de animales para establecer concentraciones circulantes de buprenorfina y se evaluaron los antagonistas en cada nivel de dosis. Las ratas macho que pesaban entre 300 - 400 gramos, el mismo intervalo de peso que se usó en los estudios de microdiálisis, se usaron para estos experimentos PK. Puesto que todos los animales recibieron una dosis fija de buprenorfina, se diluyó una formulación comercial de buprenorfina (Buprenex (Reckitt Benckiser)) hasta 0,1 mg/ml con solución salina estéril y después se usó como el vehículo para las dosis requeridas de Compuesto 1, Compuesto 10, naltrexona y nalmefeno. Este enfoque aseguró que en cada dosis del antagonista estudiado la dosis concomitante de buprenorfina sería 0,1 mg por kg. Todas las inyecciones se hicieron por la vía subcutánea en las dosis indicadas en la Tabla G. Las soluciones estériles de las formulaciones de prueba (combinación de antagonista con 0,1 mg/kg de buprenorfina) se administraron por vía subcutánea (designado como tiempo 0). Se recogieron muestras de sangre en 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la dosificación. Para cada punto de tiempo de la toma de muestras de sangre, las ratas se anestesiaron ligeramente usando anestesia de (3 %) isoflourano y aproximadamente 200 μ l de sangre se extrajeron de la vena lateral de la cola usando una aguja de 27,5 de calibre y se colocó en tubos enfriados de K2 EDTA. Los tubos de recogida se invirtieron 10-15 veces y después se mantuvieron en hielo antes de la centrifugación. Se obtuvo el plasma centrifugando las muestras durante 2 minutos a 14.000 X g (11.500 RPM usando un rotor centrífugo de Eppendorf 5417R) a 4 °C. Las muestras recogidas de plasma se congelaron a -80 °C hasta que se evaluaron la buprenorfina y los antagonistas (Compuesto 1, Compuesto 10, naltrexona o nalmefeno). Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ para cada antagonista en las dosis evaluadas se muestran en la Tabla F. Estos valores se usaron para calcular el índice de AAnAI asociados con las reducciones en DA en la corteza del núcleo accumbens con las dosis administradas crecientes del antagonista, teniendo en cuenta las diferencias en la potencia y las propiedades de PK entre estos compuestos. Como puede observarse a partir de la figura 3, la variabilidad en la dopamina en la corteza del núcleo accumbens mostrada en la Tabla E a través del antagonista se eliminó esencialmente para el Compuesto 1, El Compuesto 10 y naltrexona teniendo en cuenta la potencia *in vitro* y la $C_{m\acute{a}x}$ conseguida. Nalmefeno apareció más potente en la atenuación de la descarga de dopamina en la corteza del núcleo accumbens inducido por buprenorfina, indicando que en las ratas otros factores pueden influir en la respuesta de la dopamina en la corteza del núcleo accumbens al nalmefeno.

TABLA G: Valores de AAnAI calculados para dosis variables de Compuesto 1, y compuestos de referencia Compuesto 10, naltrexona y nalmefeno con buprenorfina (0,1 mg/kg)

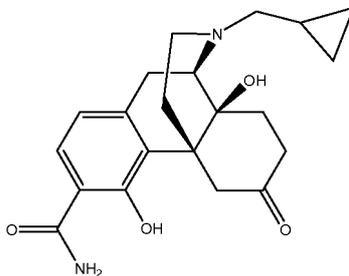
Antagonista	Antagonista IC ₅₀ (nM)	Dosis de Antagonista mg por kg			
		0,03	0,1	0,3	1,0
Compuesto 1	0,9	---	---	2,04	0,33
Compuesto 10	0,23	2,58	0,92	0,2	---
naltrexona	4,8	---	5,79	1,47	0,67
Nalmefeno	13	---	3,83	2,02	0,31

Ejemplo 4 - El intervalo deseado del AAnAI para lograr un efecto antidepresivo clínico está entre los valores de aproximadamente 0,5 y 5, y preferentemente aproximadamente 0,7 y 2,2. Estos intervalos tienen en cuenta la variabilidad inherente en los métodos de ensayo usados para determinar experimentalmente los valores para la EC₅₀ de buprenorfina y su concentración en el plasma, y la IC₅₀ de antagonistas opioides y sus concentraciones en el plasma tanto para estudios clínicos como para no clínicos. Como se cita en el Ejemplo 1, con valores de C_{máx} en plasma para buprenorfina y Compuesto 1 que producen valores de AAnAI superiores a 5, los pacientes informaron que experimentaron mayores sensaciones subjetivas de sentirse drogados y de sedación; características indeseables para una combinación de buprenorfina y antagonista opioide prevista para el tratamiento de la depresión. En la "prueba de natación forzada" (FST), las ratas se colocaron en un tanque de agua, del cual no podían escapar, durante dos días sucesivos; 15 minutos en el primer día y 5 minutos en el segundo día. Mientras que se encuentran en el agua nadarán, intentarán escalar la pared del recipiente o se volverán "inmóviles" flotando en el agua. El tiempo total que las ratas están inmóviles aumenta entre el primer y el segundo día. Los fármacos que tienen efectos antidepresivos en los seres humanos reducen el tiempo de inmovilidad en el día 2 y este modelo se usa frecuentemente para evaluar la actividad de tipo antidepresiva potencial de los fármacos. La tensión de la rata puede afectar también al tiempo de inmovilidad total, con la tensión de Wistar-Kyoto (WKY) mostrando tiempos de inmovilidad elevados. La rata WKY es espontáneamente hipertensa y presenta anomalías de comportamiento de tipo hormonales y depresivas. Para explorar el extremo más bajo del intervalo del AAnAI, se realizó un experimento usando tres grupos de ratas en el paradigma de FST. Las ratas recibieron tres inyecciones subcutáneas separadas de cada vehículo solo o una combinación de buprenorfina (0,1 mg/kg) y Compuesto 1 (0,3 o 3,0 mg/kg) 1, 19 y 23 h después de la primera exposición a los tanques de natación. 24 h después de la primera natación, se volvieron a evaluar las ratas durante 5 minutos. Los vídeos se puntuaron manualmente para el tiempo de inmovilidad (en segundos) usando un cronómetro manual en intervalos de 60 segundos por un evaluador cegado a los grupos de tratamiento. Se consideró que una rata estaba inmóvil si solo estaba haciendo los movimientos necesarios para mantener su cabeza por encima del agua. Los resultados para este estudio se muestran en la Figura 5. El tiempo de inmovilidad fue significativamente inferior ($p < 0,05$) en ratas a las que se administró la combinación de buprenorfina y Compuesto 1 a 0,3 mg/kg, indicando una acción de tipo antidepresivo. Un valor de AAnAI de aproximadamente 2 estaba asociado con esta combinación de dosis de buprenorfina y Compuesto 1. El efecto de tipo antidepresivo de la combinación se perdió cuando la dosis de antagonista se elevó a 3,0 mg/kg cuando se consiguió un AAnAI inferior a 0,3. Estos datos, junto con los datos clínicos mostrados en el Ejemplo 1 ilustran la importancia de los límites superior e inferior del AAnAI para conseguir una actividad antidepresiva sin efectos secundarios indeseados. Las Figuras 6 y 7, muestran la atenuación completa de los efectos de la buprenorfina a las dosis más altas de Compuesto 1 para dopamina y 5-HIAA en la corteza del núcleo accumbens. Estos datos ilustran además que los efectos de la combinación de dosis deseables de buprenorfina están siendo modulados, pero no eliminados, por el Compuesto 1.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una relación en masa 1:1 de buprenorfina a Compuesto 1, donde el Compuesto 1 tiene la estructura:

5



2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de 2 mg a 50 mg de buprenorfina.

10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de 1,0 a 25 mg de Compuesto 1.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de 1,0 a 10 mg de Compuesto 1.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de 1,0 a 8 mg de Compuesto 1.

15

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de 2 mg a 8 mg de buprenorfina.

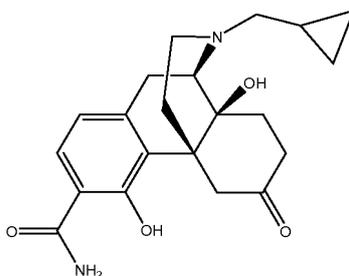
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de 1,0 a 4 mg de Compuesto 1.

20 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de 2 mg a 4 mg de buprenorfina.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 2 mg de buprenorfina.

10. Una composición según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno depresivo, donde el Compuesto 1 tiene la estructura:

25



11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho trastorno depresivo se selecciona entre el trastorno depresivo mayor, depresión crónica, episodios depresivos mayores recurrentes unipolares severos, trastorno distímico, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión reactiva, depresión resistente al tratamiento, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, sofocos, trastornos bipolares o depresión maníaca, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

30

35

12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho trastorno depresivo es el trastorno depresivo mayor.

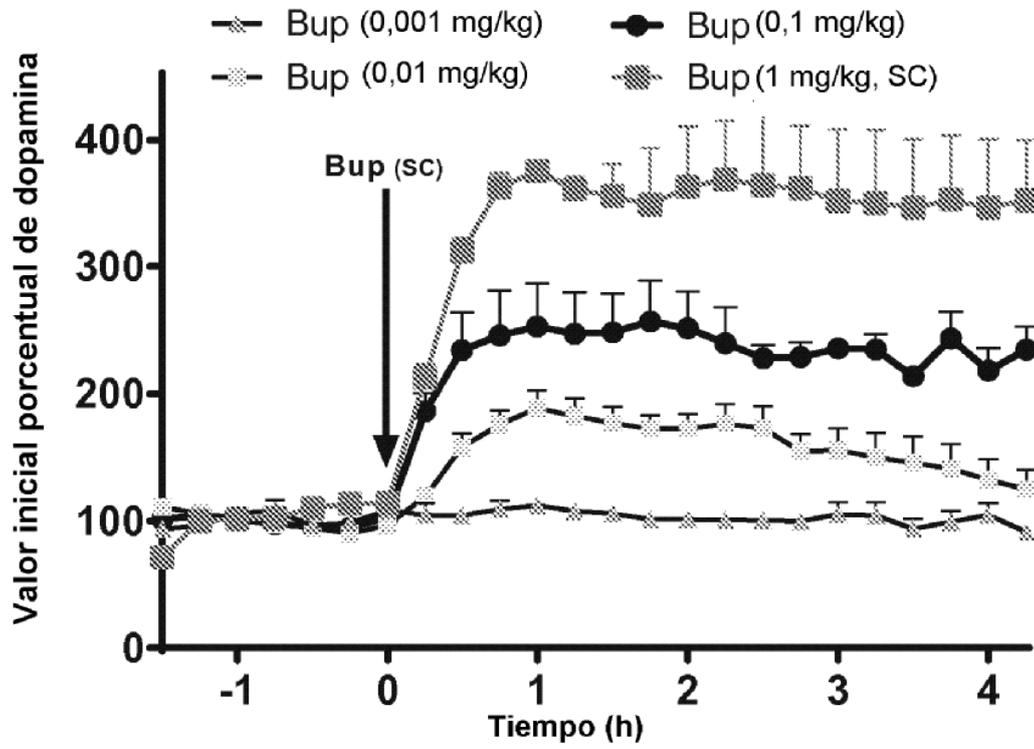


FIG. 1

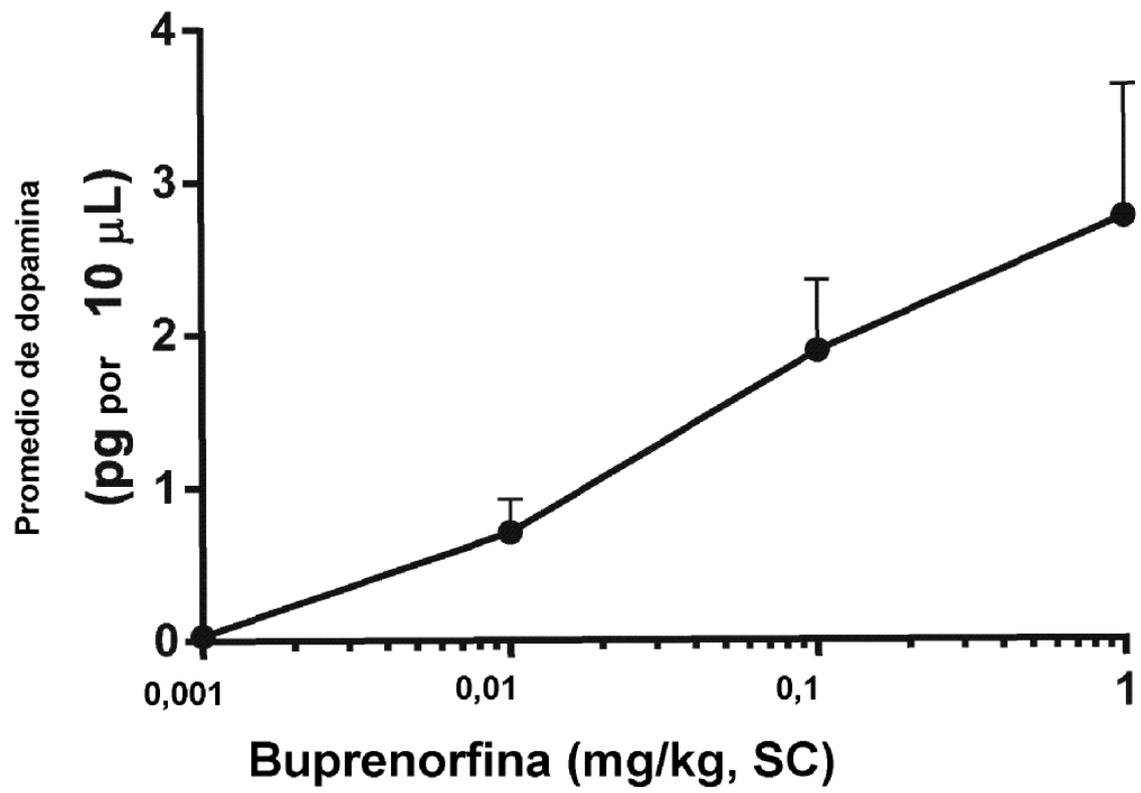


FIG. 2

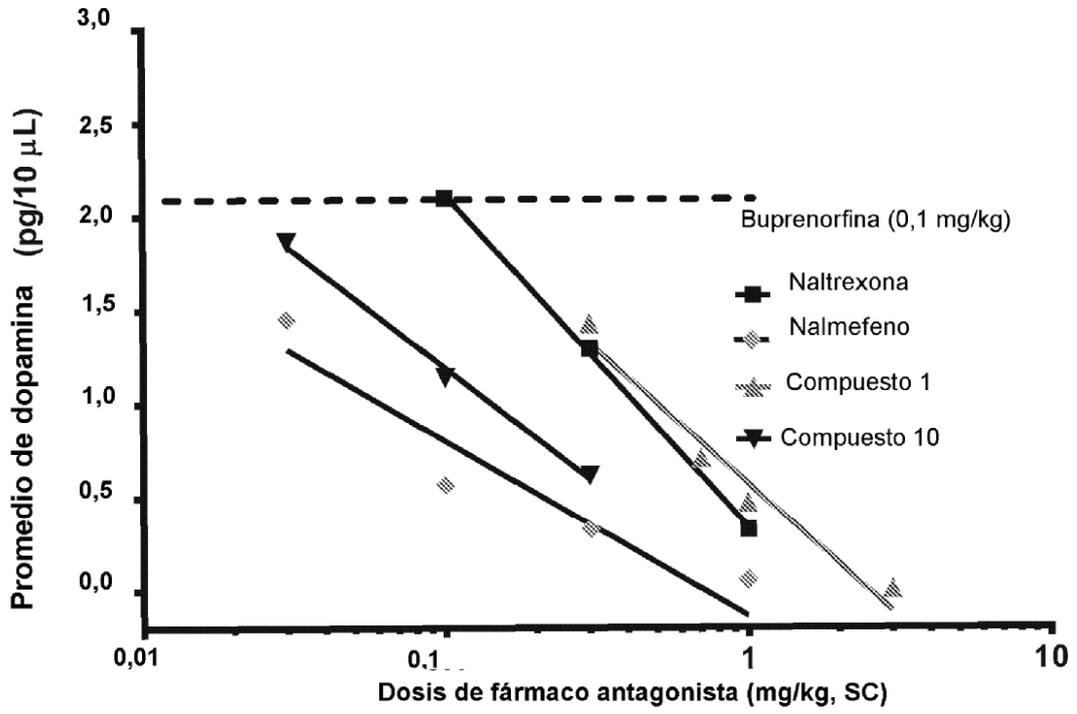


FIG. 3

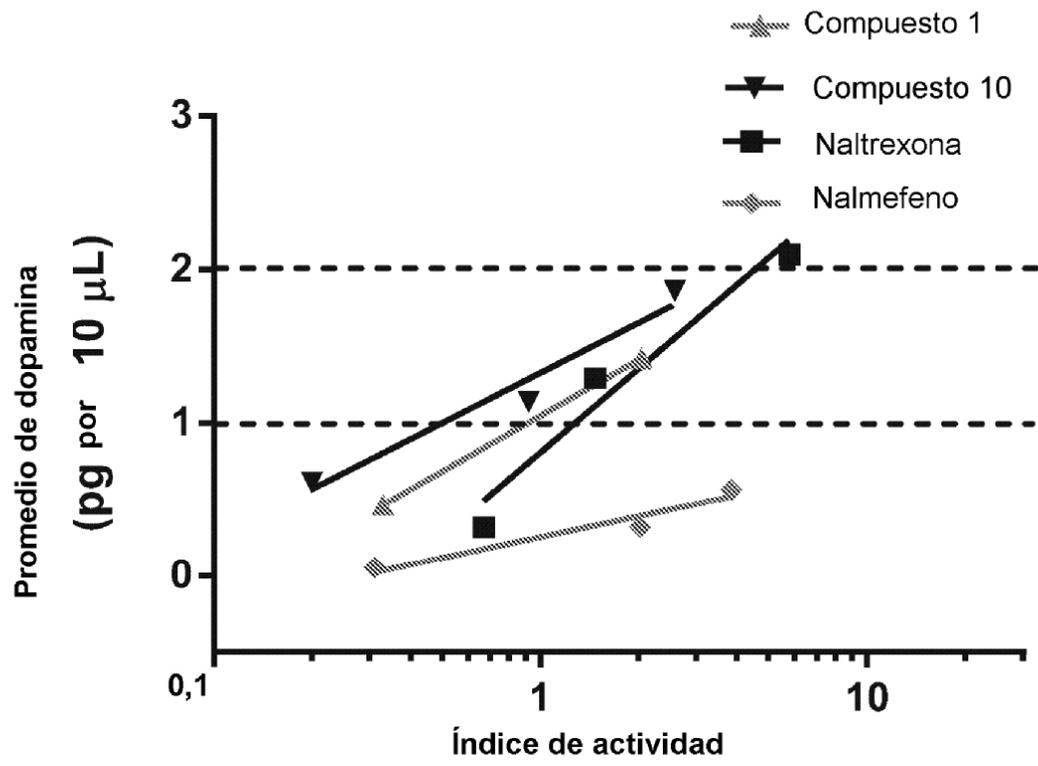


FIG. 4

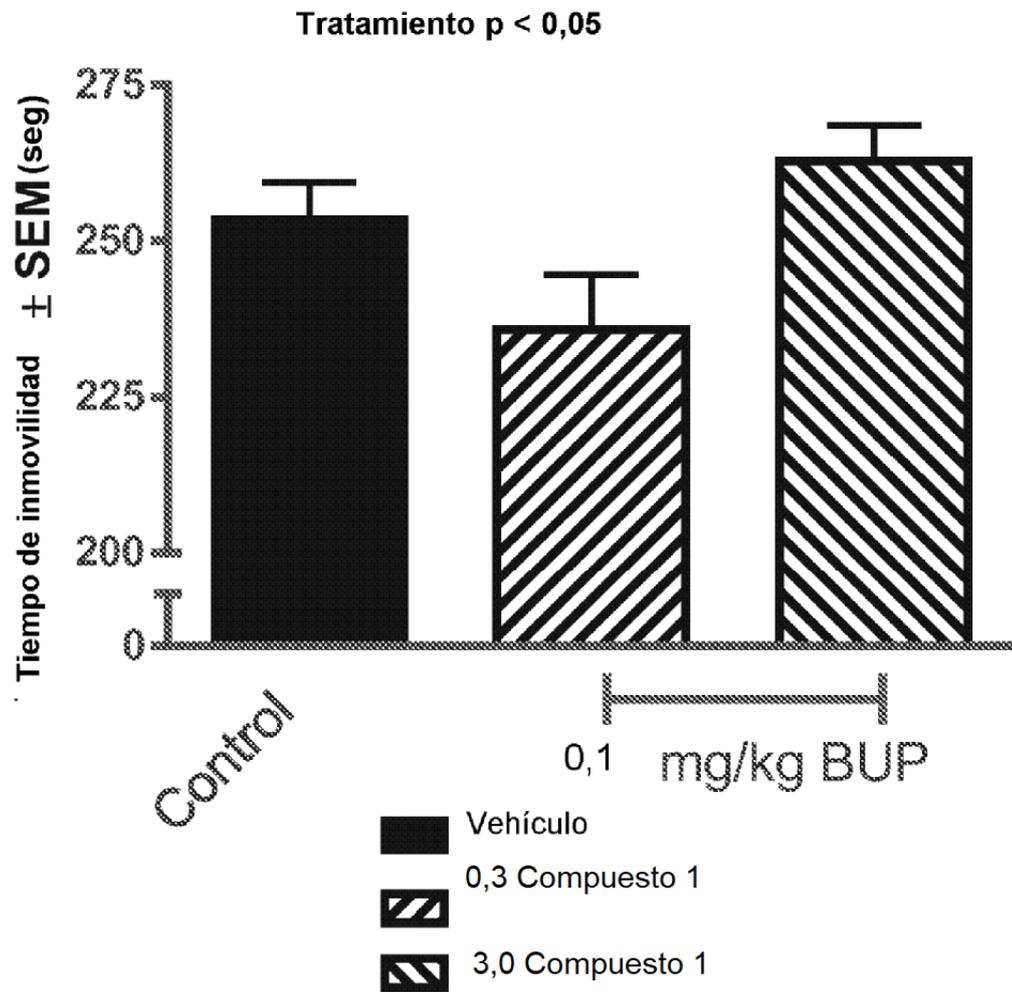


FIG. 5

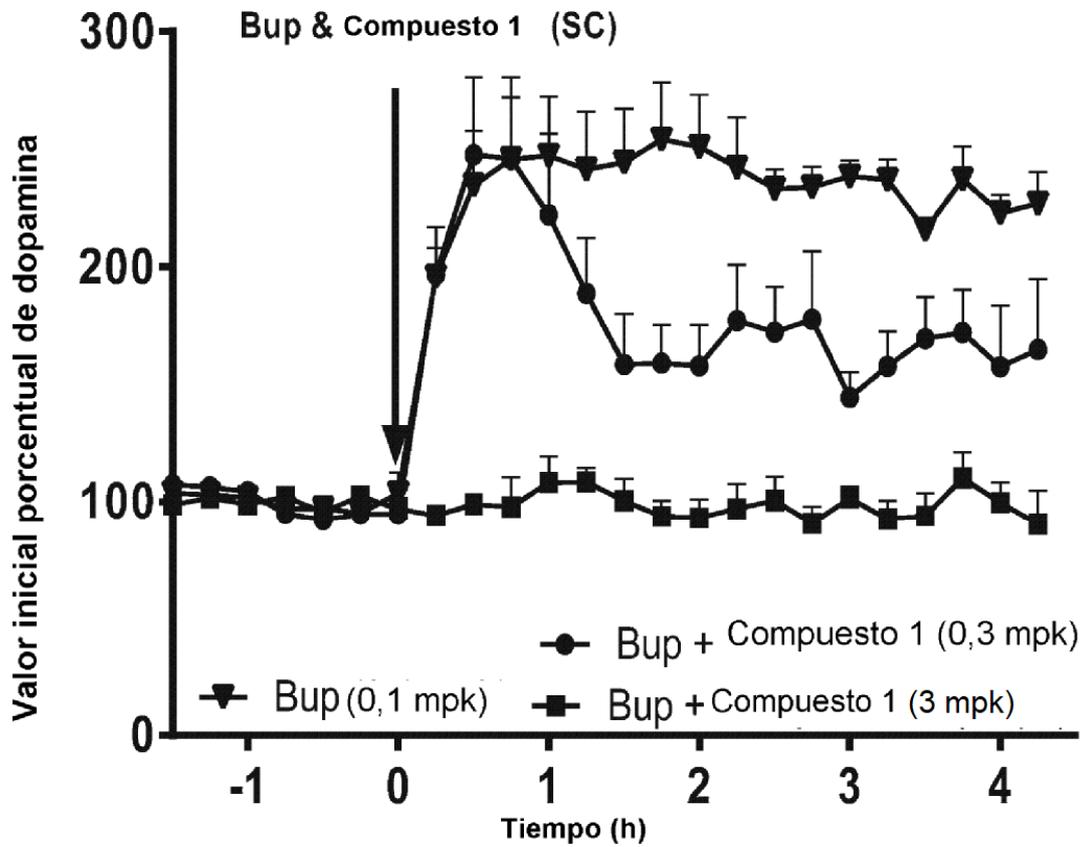


FIG. 6

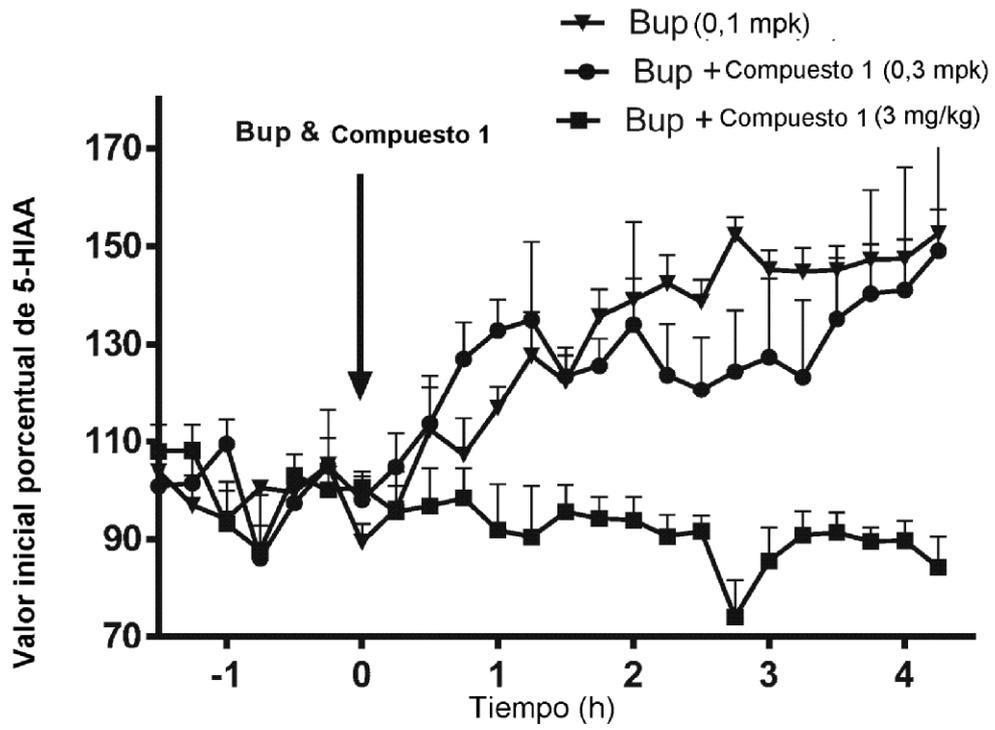


FIG. 7