

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 066**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012 PCT/IB2012/002892**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13088242**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012 E 12832709 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2790703**

54 Título: **Samidorfano (ALKS 33) en combinación con agonistas opioides**

30 Prioridad:

15.12.2011 US 201161576233 P

14.12.2012 US 201213715518

14.12.2012 WO PCT/US2012/069880

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

04.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DEAVER, DANIEL y
EHRICH, ELLIOT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 734 066 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 agonistas opioides

5 Antecedentes

Los opioides producen tanto analgesia como euforia. La acción que altera el estado de ánimo de los opioides además de la dependencia física y las cualidades adictivas de esta clase de fármacos fomenta el abuso. Tanto el dolor crónico como el abuso de opioides recetados prevalecen y continúan causando un alto coste en pacientes, médicos, y sociedad. Los individuos con dolor crónico y trastornos por uso de sustancias concurrentes y/o trastornos de salud mental, presentan mayor riesgo de mal uso de los opioides recetados. Los enfoques de tratamiento que equilibran el tratamiento del dolor crónico y minimizan los riesgos de abuso de opioides, el mal uso y desvío son muy necesarios. [Sehgal N. *et al.*, Pain Physician 2012; 15, 2150-1149].

15 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]. Como tal, 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.

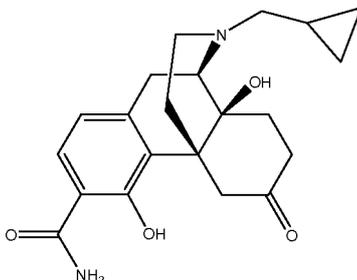
Mientras que los agonistas opioides tienen efectos antidepresivos, generalmente no se usan para tratar la depresión. El uso a largo plazo de un agonista μ -opioide completo puede resultar en el desarrollo de dependencia de opioides en pacientes. Además, existen otros efectos secundarios indeseables que incluyen el potencial adictivo, 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 μ -opioide parcial que produce efectos agonistas de μ -opioides típicos y efectos secundarios tales como potencial aditivo y depresión respiratoria mientras que produce efectos máximos menores que los de los agonistas completos como heroína y metadona. En dosis bajas la buprenorfina produce un efecto suficiente de agonista μ para permitir que los individuos adictos a los opioides interrumpan el uso indebido 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]. 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 depresión resistente al tratamiento.

Sigue existiendo la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces de los trastornos del estado de ánimo, en particular, de los trastornos depresivos mayores.

45 Sumario de la invención

La invención se refiere a una composición que comprende cantidades farmacéuticamente eficaces de buprenorfina y Compuesto 1:



50

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 La invención se refiere además al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con buprenorfina para usar en un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por receptor opioide que

comprende la etapa de administrar una composición que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y buprenorfina. La invención se refiere además a una forma de dosificación que comprende cantidades farmacéuticamente eficaces de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y buprenorfina.

5

Breve descripción de los dibujos

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

10

FIG. 2: Eflujo de dopamina después de administración (SC) de buprenorfina en dosis crecientes.

FIG. 3: Reducción del eflujo de dopamina en la cubierta del núcleo accumbens después de administración del Compuesto 1, Compuesto 10, naltrexona y nalmeveno con Buprenorfina (0,1 mg/kg).

FIG. 4: Aumento de la inmovilidad después del aumento de las concentraciones de Compuesto 1 en el ensayo de natación forzada en ratas WKY tratadas con Buprenorfina (0,1 mg/kg).

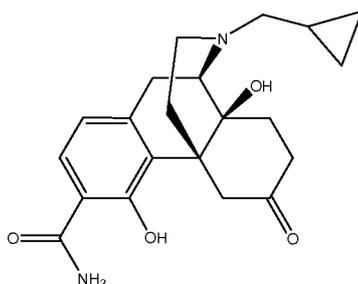
15

FIG. 5: El efecto del Compuesto 1 sobre el eflujo de dopamina en ratas WKY que se someten al ensayo de natación forzada después del tratamiento con Buprenorfina (0,1 mg/kg).

FIG. 6: El efecto del Compuesto 1 sobre la liberación de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en ratas WKY sometidas a ensayo de natación forzada después del tratamiento con Buprenorfina (0,1 mg/kg).

20 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una composición que comprende cantidades farmacéuticamente eficaces de buprenorfina y Compuesto 1:



25

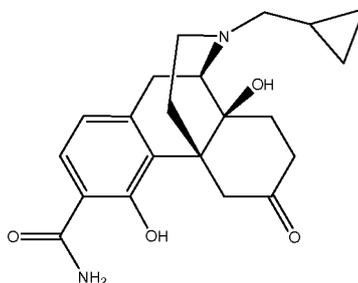
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención se refiere además a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por un receptor opioide que comprende la etapa de administrar una composición que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y buprenorfina. La invención se refiere además a una forma de dosificación que comprende cantidades farmacéuticamente eficaces de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y buprenorfina.

30

La invención proporciona una composición que comprende cantidades farmacéuticamente eficaces del Compuesto 1:

35



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y buprenorfina, en la que la relación molar del Compuesto 1:buprenorfina es 0,5-1,75:1,0, o 0,75-1,5:1,0, o 0,9-1,3:1,0. La invención proporciona además una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de buprenorfina y Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la relación molar del Compuesto 1:buprenorfina es 0,5-1,75:1,0, o 0,75-1,5:1,0, o 0,9-1,3:1,0. La invención proporciona además una formulación de liberación controlada que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y buprenorfina, en donde la relación molar del Compuesto 1:buprenorfina es 0,5-1,75:1,0.

40

45

También se describe un método para tratar el dolor que comprende la etapa de administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de buprenorfina a un paciente que la necesite.

La invención proporciona además el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con buprenorfina para uso en un método para tratar un trastorno depresivo que comprende la etapa de administrar el Compuesto 1 en combinación con buprenorfina a un paciente que lo necesite, en donde la relación molar del Compuesto 1:buprenorfina es 0,5-1,75:1,0.

En una realización, la composición comprende además un agente adicional para el tratamiento de depresión tal como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidor de la recaptación de serotonina, inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos, o un compuesto antidepresivo perteneciente a la clase heterocíclica. En una realización, el antidepresivo adicional se selecciona entre fluoxetina, norfluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, bupropión, nefazodona, mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, milnacipran, reboxetina, zimelidina, indalpina, gepirona, milnacipran, femoxetina y alaproclato.

En una realización, la invención proporciona el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con buprenorfina para uso en el tratamiento de un trastorno depresivo que comprende la etapa de administrar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con buprenorfina a un paciente que la necesite, en donde la relación molar del Compuesto 1:buprenorfina es 0,5-1,75:1,0. En una realización, 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 es el trastorno depresivo mayor. En una realización, el trastorno depresivo mayor es resistente a dos o más antidepresivos, por ejemplo, antidepresivos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos. En una realización, el trastorno es la depresión resistente al tratamiento. En una realización, el sujeto exhibe uno o más síntomas depresivos seleccionados entre irritabilidad, sentimientos de desesperanza e impotencia, incapacidad para concentrarse, tristeza, insomnio, pérdida de apetito, falta de interés en actividades de la vida, pensamientos de suicidio, mareos, náuseas, vómitos, hiperhidrosis, menorragia, dolor en extremidad, estreñimiento, sedación, fatiga, sensación anómala, enrojecimiento y somnolencia. En una realización, la administración de dicha composición da como resultado una liberación entre aproximadamente 1 pg/muestra y aproximadamente 2 pg/muestra de dopamina. En una realización, la relación molar del Compuesto 1:buprenorfina es 0,5-1,75:1,0, o 0,75-1,5:1,0, o 0,9-1,3:1,0. Sin pretender quedar vinculado a teoría particular alguna, se postula que la administración de algunas de las composiciones de la invención puede dar como resultado la modulación del flujo de dopamina. En una realización, la administración de la composición produce un flujo de dopamina en la región de la cubierta del Núcleo Accumbens (NAc-sh) de la región mesolímbica del cerebro entre aproximadamente 1 pg/muestra y aproximadamente 10 pg/muestra de dopamina, entre aproximadamente 1 pg/muestra y aproximadamente 5 pg/muestra, o entre aproximadamente 1 pg/muestra y aproximadamente 2 pg/muestra de dopamina. La modulación del flujo de la dopamina se puede determinar por los métodos descritos en el presente documento (Ejemplo 2).

En el presente documento también se describe una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y buprenorfina, en donde al administrar dicha composición a un paciente para el tratamiento del dolor dicha administración da como resultado la reducción de la liberación de dopamina en aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 % en comparación con la liberación de dopamina tras la administración de buprenorfina sola, en donde dicha liberación de dopamina se mide dos horas después de administrar dicha composición. En una realización, la reducción de la liberación de dopamina se encuentra entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 % o entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 35 %.

En una realización, la administración de la composición de buprenorfina en combinación con el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta en la reducción de la puntuación de la escala analógica visual (VAS) para "sentirse bien" de entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 60 % en comparación con la administración de buprenorfina sola. En una realización, la reducción en la puntuación VAS está entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 55 % o entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 50 %. En una realización, la puntuación VAS se reduce entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 60 % mientras que la liberación de dopamina se encuentra entre aproximadamente 1 pg/muestra y aproximadamente 10 pg/muestra.

También se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por un receptor opioide que comprende la etapa de administrar una composición que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y buprenorfina. El trastorno o enfermedad mediada por el receptor opioide puede ser dolor. La enfermedad o trastorno puede seleccionarse del grupo que consiste en dolor por cáncer moderado a severo, dolor postquirúrgico moderado a severo, dolor después de un trauma físico, dolor asociado a infarto cardíaco y dolor

inflamatorio.

Los términos "compuesto" y "fármaco" como se usan en el presente documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, co-cristales, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diaestereoisómeros, racematos de los compuestos enumerados en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos objeto", con respecto al tema tratado, 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 sin limitación, 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, el retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total).

Tal como se utiliza 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 sufren "depresión resistente al tratamiento" incluyen: (1) aquellos que no responden a las dosis estándar (es decir, significativamente superiores al placebo en estudios doble ciego) de antidepresivos (como los inhibidores de la monoamina oxidasa (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 monoamina oxidasa (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.

Los pacientes que sufren "dolor" incluyen dolores crónicos, como dolor neuropático, y dolor postoperatorio, dolor crónico de la espalda baja, cefaleas en racimo, neuralgia por herpes, dolor del miembro fantasma, dolor central, dolor dental, dolor neuropático, dolor opioide resistente, dolor visceral, dolor quirúrgico, dolor por lesión en los huesos, dolor durante el trabajo por parto y el parto, dolor resultante de quemaduras, incluyendo quemadura solar, dolor postparto, migraña, dolor de angina y dolor relacionado con el tracto genitourinario incluyendo cistitis, dolor nociceptivo o nocicepción.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un sólido, semisólido, gel o carga líquida, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo no tóxico, inerte. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tal como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas tales como alfa- (α), beta- (β) y gamma- (γ) ciclodextrinas; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. En una realización preferida, la administración es la administración parenteral por inyección.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional, adyuvantes o vehículos. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos

farmacéuticamente aceptables, bases o tampones para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

5 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

20 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o emulsión inyectable estéril, tal como INTRALIPID®, LIPOSYN® u OMEGAVEN®, o solución, en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. INTRALIPID® es una emulsión grasa intravenosa que contiene 10-30 % de aceite de soja, 1-10 % de fosfolípidos de yema de huevo, 1-10 % de glicerina y agua. LIPOSYN® es también una emulsión grasa intravenosa que contiene 2-15 % de aceite de cártamo, 2-15 % de aceite de soja, 0,5-5 % de fosfátidos de huevo 1-10 % de glicerina y agua. OMEGAVEN® es una emulsión para perfusión que contiene aproximadamente 5-25 % de aceite de pescado, 0,5-10 % de fosfátidos de huevo, 1-10 % de glicerina y agua. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

30 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

35 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

40 Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

55 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro que utilizan excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

60 Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

65 Las formas de dosificación para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y

cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se consideran dentro del alcance de esta invención.

5 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

10 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener además propelentes habituales tal como clorofluorohidrocarburos.

15 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

20 Para administración pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante administración directa por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas en partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparado para la práctica de la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y laringe al inhalarlas y pasar a los bronquios y alvéolos de los pulmones. La administración de productos terapéuticos en aerosol es conocida en la técnica (ver, por ejemplo, el documento US Pat. N.º 5.767.068 de VanDevanter *et al.*, U.S. Pat. N.º 5.508.269 de Smith *et al.*, y WO 98/43650 de Montgomery).

25 **Ejemplos**

30 Ejemplo 1. Un estudio controlado con placebo, al azar, doble ciego se realizó evaluando la seguridad y la tolerabilidad de una combinación de buprenorfina con el 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 sublingual de placebo o Compuesto 1-BUP una vez al día en proporciones de dosis de 1:8 o 1:1 con dosis correspondientes de aumento de 0,25:2 mg/0,5:4 mg y 4:4 mg/8:8 mg respectivamente, durante 7 días.

35 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 alrededor de 28,5 % de la Cohorte A informó sedación o somnolencia, solo el 7 % de la Cohorte B informó sedación o somnolencia. La aparición de mareos también fue significativamente mayor en la Cohorte A (57 %) en comparación con la Cohorte B (29 %). En la Tabla A se proporciona un resumen de los sucesos adversos más comunes (es decir, los informados por ≥ 10 % de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento):

Tabla A: Comparación de los sucesos 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: proporción 1:1 del Compuesto 1: Buprenorfina (4 mg:4 mg para los días 1 a 3 y 8 mg:8 mg para los días 4 a 7)

45 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 los sujetos tratados con Compuesto 1-BUP en las proporciones de dosis de 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.

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: proporción 1:1 del Compuesto 1: Buprenorfina (4 mg:4 mg para los días 1 a 3 y 8 mg:8 mg para los días 4 a 7)

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: proporción 1:1 del 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)
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)

5

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). Las muestras se analizaron utilizando un volumen de alícuotas de 50 μ l y un procedimiento de extracción por precipitación de proteína seguido de 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.

10

15

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). Las muestras se analizaron utilizando un volumen de alícuotas de 400 μ l y un procedimiento de extracción en fase sólida seguido de 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.

20

25

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, se incubaron 12 concentraciones diferentes de Compuesto 1 con 7,5 μ g de membranas

celulares CHO que expresaban de forma estable el receptor opioide μ humano. El tampón de ensayo consistió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 3 mM, EGTA 0,2 mM, GDP 3 μ M, y NaCl 100 mM. La concentración final de [35S]GTP γ S fue 0,080 nM. La unión no específica se midió mediante inclusión de 10 μ M de GTP γ S. La unión se inició por la adición de las membranas. Después de una incubación de 60 min a 30 °C, las muestras se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell No. 32. Los filtros se lavaron tres veces con Tris-HCl 50 mM frío, pH 7,5, y se contaron en 2 ml de líquido de centelleo Ecoscint. Los datos son los valores medios Emáx y EC₅₀ \pm S.E.M. Para el cálculo de los valores Emáx, la unión basal de [35S]GTP γ S se estableció en 0 %, y el nivel de unión de [35S]GTP γ S 100 % se estableció en la unión máxima alcanzada con DAMGO.

Ejemplo 2. Se realizaron experimentos en ratas para evaluar la capacidad de los antagonistas opioides para modular el flujo de dopamina inducido por buprenorfina en la región de la cubierta 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 se sometió a un implante quirúrgico de cánula de guía de microdiálisis (CMA 12, CMA Microdialysis) para guiar la inserción de la sonda de microdiálisis más adelante. Las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilazina (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 de microdiálisis (CMA 12, membrana de 2 mm, CMA Microdialysis) se insertó a través de la cánula guía. Las sondas de microdiálisis se conectaron a un sistema de sujeción que permitía el movimiento libre y se bombeó CSF artificial estéril (aCSF) (CMA Microdialysis) a través de bombas de microjeringa 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, la perfusión de aCSF estéril se incrementó a 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 recolección continua de CSF. 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 antagonista más buprenorfina (0,1 mg/kg, SC) y se realizó un muestreo continuo del microdializado durante 4,25 horas adicionales. Mientras que se recogía continuamente, el CSF se fraccionó automáticamente en períodos de 15 minutos utilizando un colector de microfracciones refrigerado durante todo el período de recolección de 6,0 horas (fase de línea de base 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.

En ratas la buprenorfina dio lugar a aumentos dependientes de la dosis en el flujo de salida de dopamina NAc-sh entre dosis de 0,01 y 1 mg por kg (Figuras 1 y 2). A dosis de 0,1 y 1,0 mg por kg se observaron efectos de comportamiento de buprenorfina, que incluían sedación inicial seguida de hiperactividad. En consecuencia todos los experimentos adicionales con un antagonista opioide μ utilizaron una dosis de 0,1 mg por kg de buprenorfina ya que 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.

Ejemplo 3. 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 diferentes grupos de animales para establecer concentraciones circulantes de buprenorfina y los antagonistas en cada nivel de dosis evaluaron ratas macho que pesaban entre 300 - 400 gramos, el mismo intervalo de peso que se usó en los estudios de microdiálisis, para su uso. Puesto que todos los animales recibieron una dosis fija de buprenorfina, una formulación comercial de buprenorfina (Buprenex (Reckitt Benckiser)) se diluyó a 0,1 mg/ml con solución salina estéril y luego se usó como vehículo para las dosis requeridas del compuesto 1, Compuesto 10, naltrexona y nalmefeno. Este enfoque aseguró que en cada dosis del antagonista estudiado la dosis simultánea de buprenorfina sería de 0,1 mg por kg. Todas las inyecciones se realizaron por vía subcutánea a las dosis indicadas en la Tabla G. Las soluciones estériles de las formulaciones de ensayo (combinación de antagonista con 0,1 mg/kg de buprenorfina) se administraron por vía subcutánea (designada 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 con anestesia con isoflourano (3 %) y se extrajeron aproximadamente 200 μ l de sangre de la vena lateral de la cola con una aguja de calibre 27,5 y se colocaron en tubos de EDTA K2 refrigerados. Los tubos de recogida se invirtieron 10-15 veces y después se mantuvieron en hielo antes de la centrifugación. El plasma se obtuvo por centrifugación de muestras durante 2 minutos a 14.000 X g (11.500 RPM usando un rotor de centrífuga Eppendorf 5417R) a 4 °C. Las muestras de plasma recogidas se congelaron a -80 °C hasta que se analizaron la buprenorfina y los antagonistas (Compuesto 1, Compuesto 10, naltrexona o nalmefeno). Los valores de C_{máx} para cada antagonista a las dosis evaluadas se muestran en la Tabla F.

TABLA F: Valores de $C_{m\acute{a}x}$ para el Compuesto 1, 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

5 Ejemplo 4. 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

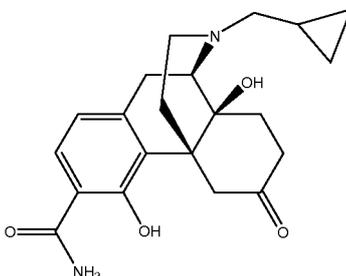
10 frecuentemente para evaluar la actividad de tipo antidepresiva potencial de los fármacos. La tensión de la rata puede afectar también al tiempo de inmovilidad total, con la tensión de Wistar-Kyoto (WKY) mostrando tiempos de inmovilidad elevados. La rata WKY es espontáneamente hipertensa y presenta anomalías de comportamiento de tipo hormonales y depresivas. Las ratas recibieron tres inyecciones subcutáneas separadas de vehículo solo o una combinación de buprenorfina (0,1 mg/kg) y Compuesto 1 (0,3 o 3,0 mg/kg) a 1, 19 y 23 h después de la primera exposición a los tanques de natación. A las 24 h después del primer baño, se volvieron a evaluar las ratas durante 5 minutos. Los

15 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 menor ($p < 0,05$) en ratas, dada la combinación de buprenorfina y Compuesto 1 a 0,3 mg/kg, indicando una acción de tipo

20 antidepresivo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de buprenorfina y Compuesto 1:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde la relación molar del Compuesto 1:buprenorfina es 0,5-1,75:1,0, o 0,75-1,5:1,0, o 0,9-1,3:1,0.

10 2. La composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente adicional para el tratamiento de la depresión seleccionado entre un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidor de la recaptación de serotonina, inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos, o un compuesto antidepresivo perteneciente a la clase heterocíclica.

15 3. La composición de la reivindicación 2, en donde dicho antidepresivo adicional se selecciona entre fluoxetina, norfluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, bupropión, nefazodona, mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, milnacipran, reboxetina, zimelidina, indalpina, gepirona, femoxetina y alaproclato.

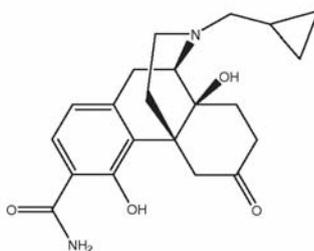
20 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Una formulación de liberación controlada que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

25 6. Una forma de dosificación unitaria que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

7. El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con buprenorfina para uso en un método para tratar un trastorno depresivo que comprende la etapa de administrar dicho Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con buprenorfina a un paciente que lo necesite:

30



Compuesto 1

en donde la relación molar del Compuesto 1:buprenorfina es 0,5-1,75:1,0, o 0,75-1,5:1,0, o 0,9-1,3:1,0.

35 8. El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como se reivindica en la reivindicación 7, en donde dicho trastorno depresivo se selecciona entre 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, trastornos bipolares o
40 depresión maníaca, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

9. El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como se reivindica en la reivindicación 8, en donde dicho trastorno depresivo es trastorno depresivo mayor.

10. El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como se reivindica en la reivindicación 9, en donde dicho trastorno depresivo mayor es resistente a dos o más antidepresivos.
- 5 11. El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como se reivindica en la reivindicación 10, en donde los antidepresivos se seleccionan entre el grupo que comprende inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos.
- 10 12. El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como se reivindica en la reivindicación 7, en donde dicho trastorno depresivo es depresión resistente al tratamiento.
- 15 13. El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 7-12, en donde dicho sujeto exhibe uno o más síntomas depresivos seleccionados entre irritabilidad, sentimientos de desesperanza e impotencia, incapacidad para concentrarse, tristeza, insomnio, pérdida de apetito, falta de interés en actividades de la vida, pensamientos de suicidio, mareos, náuseas, vómitos, hiperhidrosis, menorragia, dolor en extremidad, estreñimiento, sedación, fatiga, sensación anómala, enrojecimiento y somnolencia.

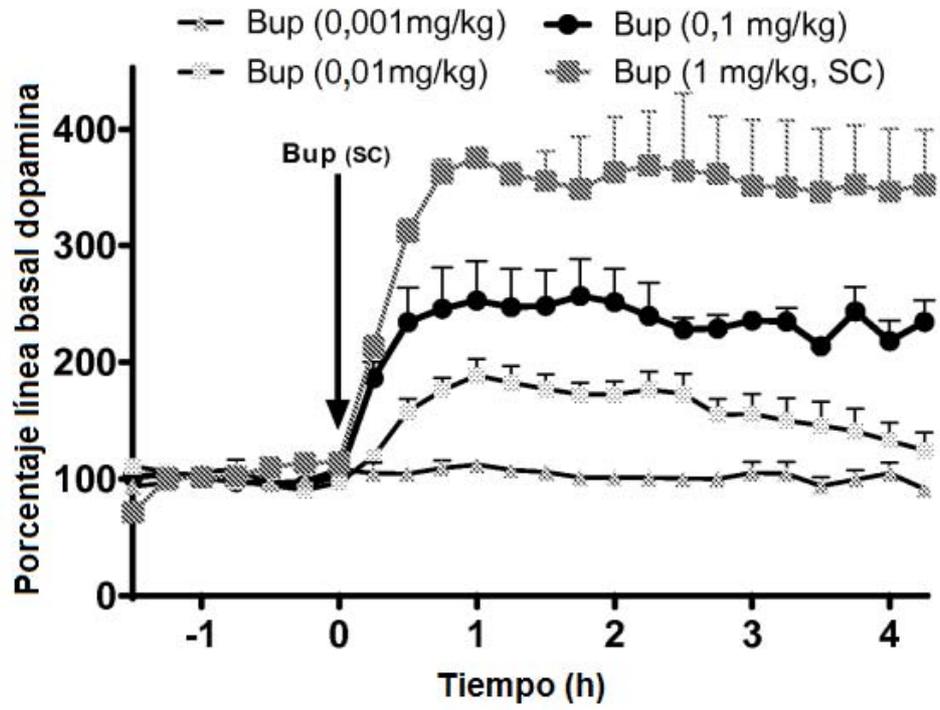


FIG. 1

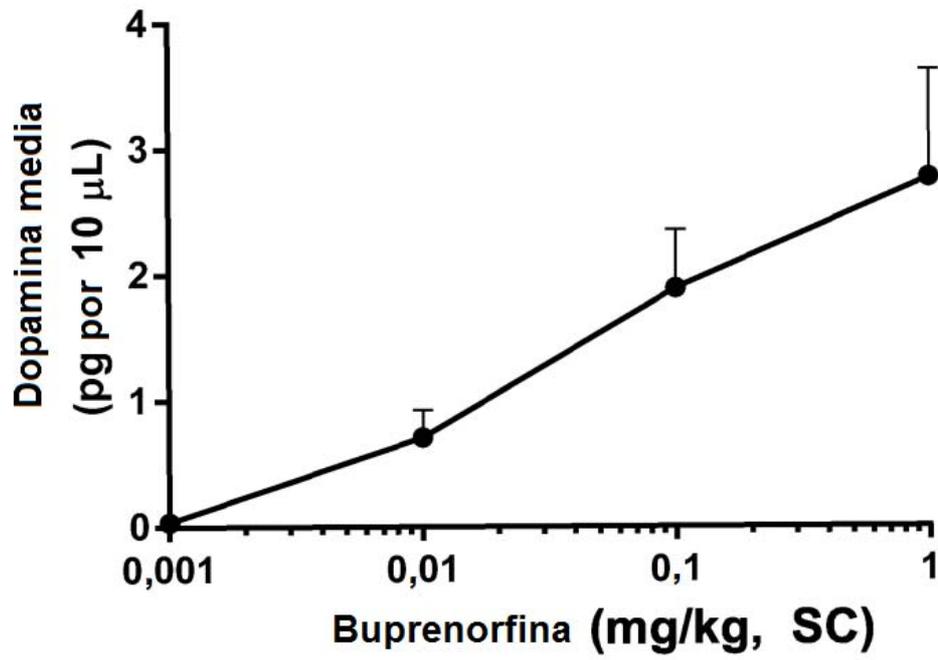


FIG. 2

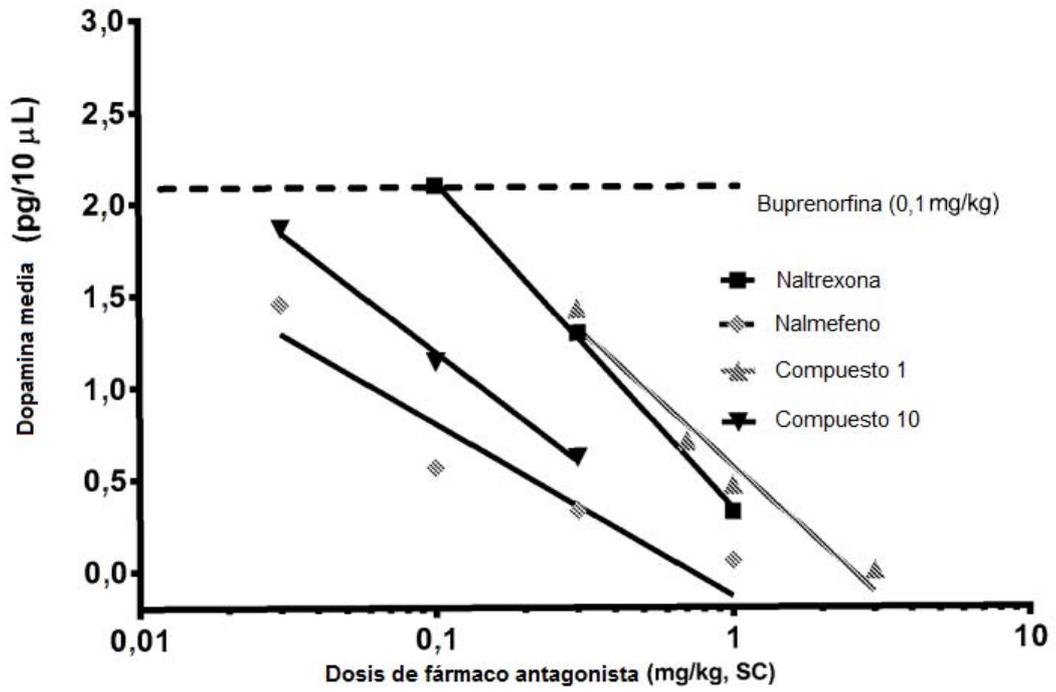


FIG. 3

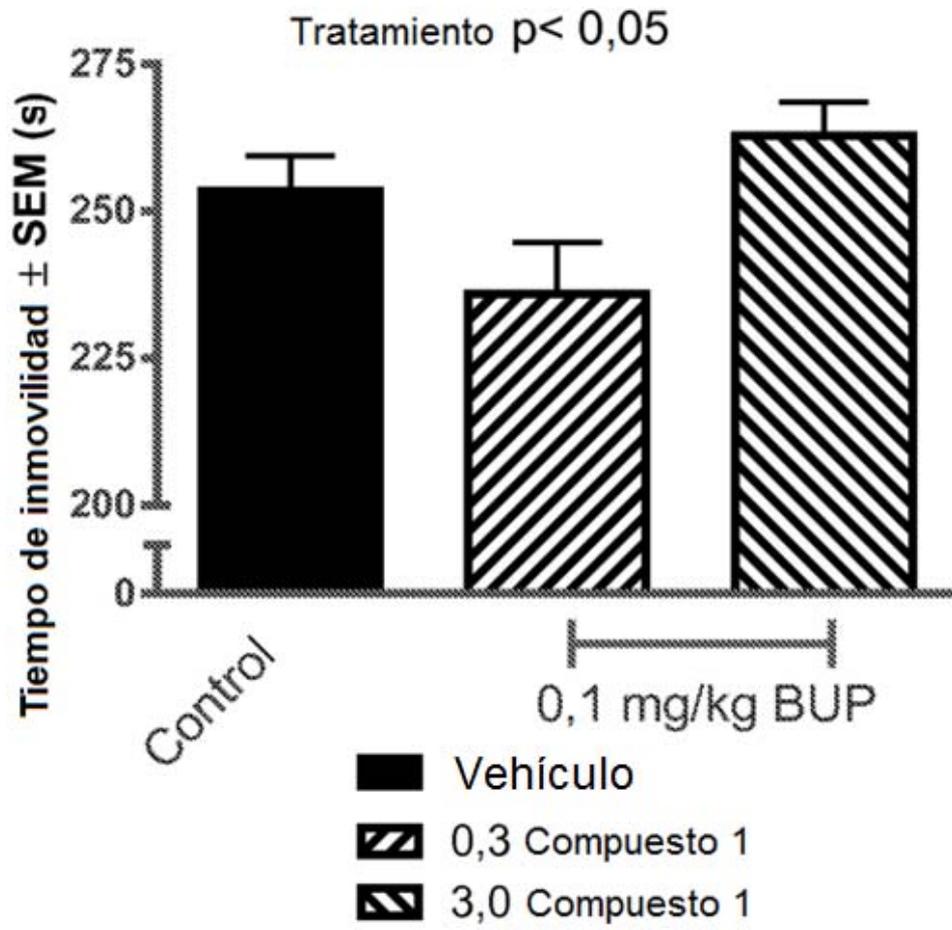


FIG. 4

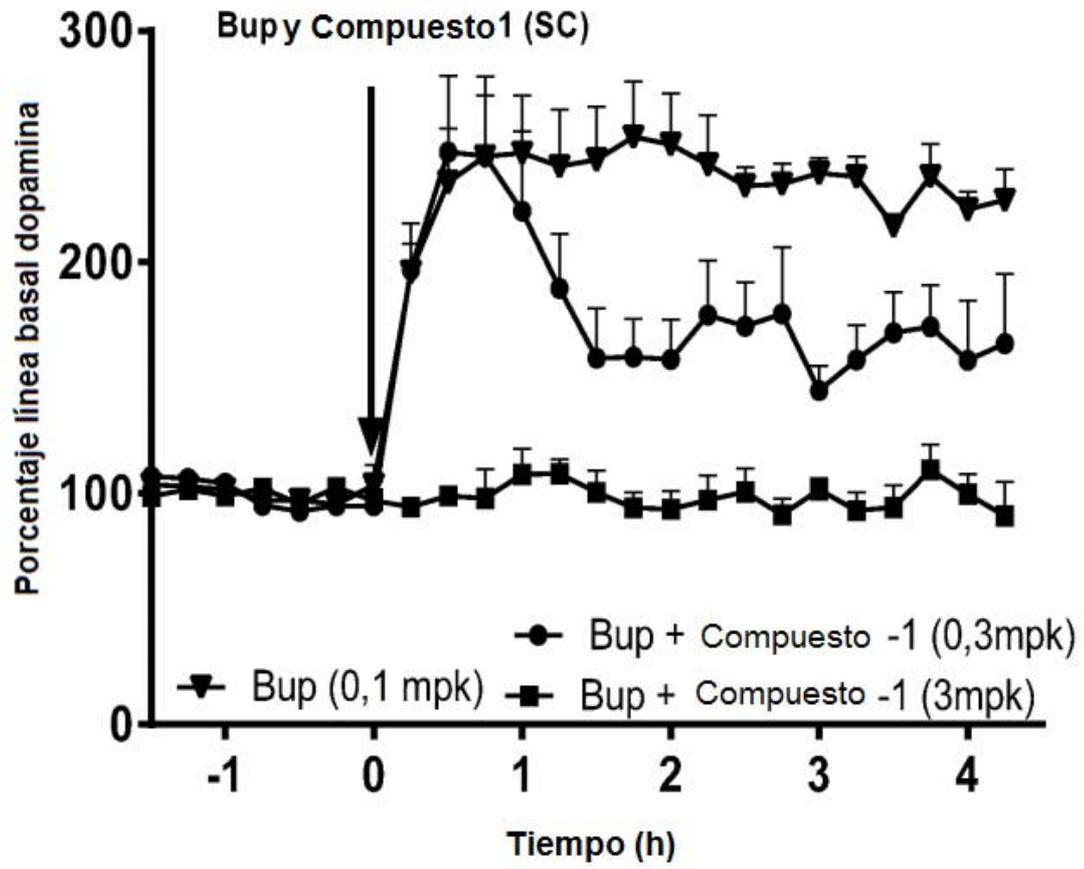


FIG. 5

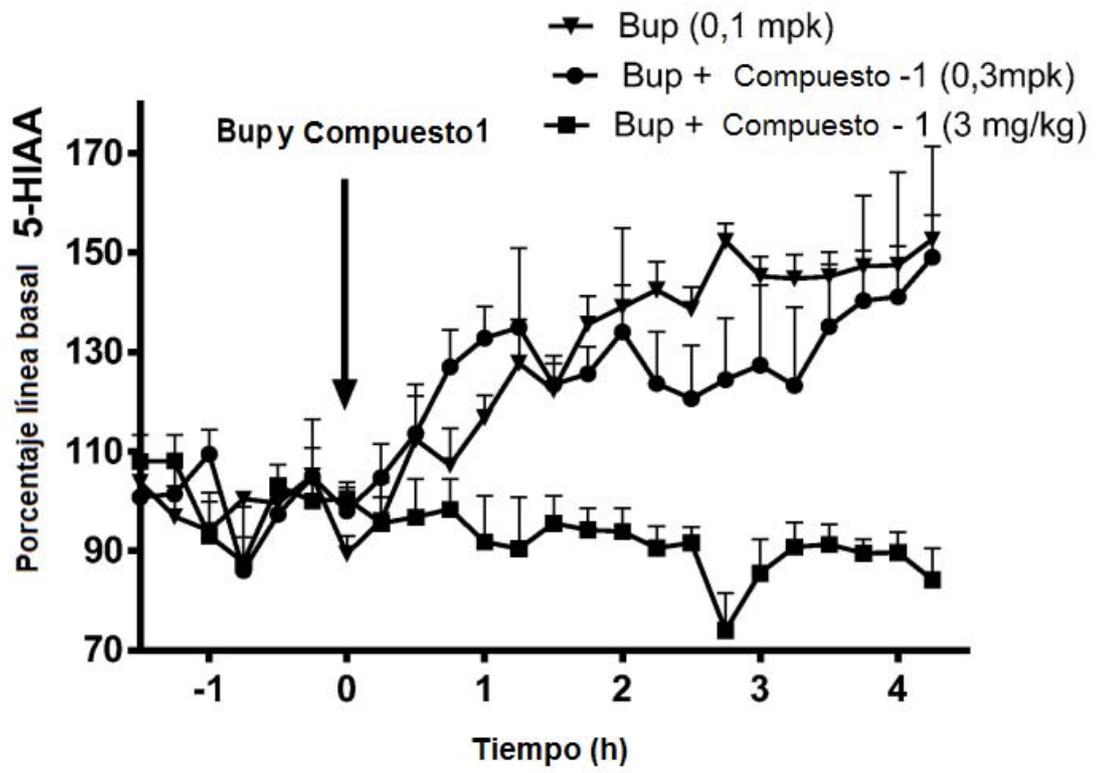


FIG. 6