

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 272**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/223 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2010 PCT/KR2010/003742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10150995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10792277 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2445489**

54 Título: **Composiciones para tratar drogadicción y mejorar el comportamiento relacionado con la adicción**

30 Prioridad:

26.06.2009 US 492566

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

12.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 766 272 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

Composiciones para tratar drogadicción y mejorar el comportamiento relacionado con la adicción

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de carbamato solo o en combinación con otros medicamentos para tratar adicción a drogas de abuso y modificación del comportamiento asociado con la drogadicción, especialmente opioides. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o un
10 método para usar un compuesto de carbamato solo o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de drogadicción o modificación del comportamiento asociado con la drogadicción o abuso de drogas.

Descripción de la técnica anterior

15 La adicción a sustancias, tal como abuso de drogas, y los comportamientos resultantes relacionados con la adicción son graves problemas sociales y económicos que continúan creciendo con consecuencias devastadoras.

La propensión adictiva de las drogas de abuso, tales como, por ejemplo, cocaína, nicotina, metanfetamina, morfina, heroína, etanol, fenciclidina, metilendioximetanfetamina u otras drogas de abuso se han relacionado con sus acciones
20 farmacológicas en las vías de refuerzo/recompensa de dopamina (DA) mesotelencefálica en el sistema nervioso central (SNC). La transmisión dopaminérgica en estas vías está modulada por el ácido gamma-amino butírico (GABA).

Prácticamente todas las drogas de abuso, incluyendo nicotina, se ha demostrado que aumentan de forma aguda las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens de los mamíferos. Este aumento está asociado
25 claramente con la propensión adictiva de estos compuestos. Basándose en esta huella bioquímica única, las drogas que atenúan o eliminan esta respuesta pueden ser bastante eficaces para el tratamiento del abuso de sustancias.

La adicción a sustancias puede ocurrir por el uso de sustancias legales e ilegales. Nicotina, cocaína, anfetamina, metanfetamina, etanol, heroína, morfina, fenciclidina (PCP), metilendioximetanfetamina (MDMA), y otras sustancias
30 adictivas están fácilmente disponibles y se usan habitualmente en grandes segmentos de población de los Estados Unidos.

Muchas drogas de abuso son de origen natural. Por ejemplo, la cocaína es un estimulante natural no anfetamínico derivado de las hojas de la planta de coca, *Erythroylon coca*. Las hojas de coca contienen solo aproximadamente la
35 mitad del uno por ciento de alcaloide puro de cocaína. Cuando se mastica, solo se liberan cantidades relativamente modestas de cocaína, y la absorción gastrointestinal es lenta. Ciertamente, esto explica por qué la práctica de masticar hojas de coca nunca ha sido un problema de salud pública en América Latina. La situación cambia drásticamente con el abuso del propio alcaloide.

Se ha descubierto que las drogas adictivas tales como nicotina, cocaína, anfetamina, metanfetamina, etanol, heroína, morfina, fenciclidina y metilendioximetanfetamina potencian (en algunos casos directamente, en otros casos
40 indirectamente o incluso trans-sinápticamente) la dopamina (DA) en el circuito de recompensa/refuerzo mesoteléfalo del prosencéfalo, produciendo supuestamente una recompensa cerebral potenciada que constituye el "estado drogado" del consumidor de drogas.

Las alteraciones en la función de estos sistemas de DA también se han implicado en el ansia de drogas y en la recaída del hábito de consumir drogas en los adictos en rehabilitación. Por ejemplo, la cocaína actúa en estos sistemas de DA uniéndose al transportador de dopamina (DAT) y evitando la recaptación de DA en el terminal presináptico.

50 Existe una evidencia considerable de que la propensión adictiva de nicotina, cocaína, anfetamina, metanfetamina, etanol, heroína, morfina, fenciclidina, y otras drogas de abuso está relacionada con un bloqueo de recaptación en las vías de recompensa/refuerzo del sistema nervioso central (SNC). Por ejemplo, los aumentos inducidos por cocaína en DA extracelular se han relacionado con sus efectos gratificantes y de ansiedad en roedores.

En seres humanos, el perfil de unión farmacocinética de ¹¹C-cocaína indica que la absorción de cocaína marcada correlaciona directamente con el "estado drogado" autoinformado. Además, los adictos humanos a cocaína expuestos a señales ambientales asociadas a cocaína experimentaron un mayor deseo de cocaína que es antagonizado por el
55 antagonista del receptor de DA haloperidol. Basándose en el supuesto vínculo entre la propensión adictiva de la cocaína y el circuito de recompensa/refuerzo DA del prosencéfalo, se han propuesto muchas estrategias farmacológicas para tratar la adicción a la cocaína.

En el pasado, una estrategia de tratamiento fue focalizar directamente DAT con un análogo de cocaína de alta afinidad, bloqueando así la unión a la cocaína. Otra estrategia de tratamiento fue modular DA sináptica directamente mediante el uso de agonistas o antagonistas de DA. Otra estrategia de tratamiento fue modular DA sináptica, indirecta o trans-
60 sinápticamente, focalizando específicamente un sistema neurotransmisor funcionalmente relacionado pero bioquímicamente diferente.

Se ha sugerido el uso de varias drogas para destetar a los usuarios de cocaína de su dependencia. Ciertos agentes terapéuticos fueron favorecidos por la "hipótesis del agotamiento de dopamina". Está bien establecido que la cocaína bloquea la recaptación de dopamina, aumentando de forma aguda las concentraciones sinápticas de dopamina. Sin embargo, en presencia de cocaína, la dopamina sináptica se metaboliza como 3-metoxitiramina y se excreta. La pérdida sináptica de dopamina impone al cuerpo una mayor síntesis de dopamina, como demuestra el aumento en la actividad de tirosina hidroxilasa después de administración de cocaína. Cuando se agotan los suministros de precursores, se desarrolla una deficiencia de dopamina.

La hipótesis anterior condujo a la prueba de bromocriptina, un agonista del receptor de dopamina. Otro enfoque fue la administración de amantadina, un liberador de dopamina. Otro enfoque más, también basado en la hipótesis del agotamiento de dopamina, fue proporcionar un precursor de dopamina, tal como L-dopa.

Los agonistas no son agentes terapéuticos preferentes. Un agonista dado puede actuar sobre varios receptores, o receptores similares en diferentes células, no solo en el receptor o célula particular que uno desea estimular. A medida que se desarrolla tolerancia a un medicamento (a través de cambios en el número de receptores y su afinidad por el medicamento), también se puede desarrollar tolerancia al agonista. Un problema particular con el agonista bromocriptina, por ejemplo, es que puede crear drogodependencia. Por tanto, las estrategias de tratamiento utilizadas en el pasado no alivian el deseo del paciente por la cocaína. Además, usando ciertos agonistas tales como bromocriptina, era probable que un paciente reemplazara una ansiedad por otra.

Otra droga de la que se abusa con frecuencia es la nicotina. El alcaloide (-)-nicotina está presente en cigarrillos y otros productos de tabaco que se fuman o mastican. Se ha descubierto que la nicotina contribuye a diversas enfermedades, incluyendo cáncer, cardiopatía, enfermedad respiratoria y otras afecciones, para las que el consumo de tabaco es un factor de riesgo, particularmente enfermedades del corazón.

Se han llevado a cabo campañas vigorosas contra el uso de tabaco o nicotina, y ahora es de conocimiento común que el cese del consumo de tabaco trae consigo numerosos síntomas de abstinencia desagradables, que incluyen irritabilidad, ansiedad, inquietud, falta de concentración, mareo, insomnio, temblor, aumento de hambre y aumento de peso y, por supuesto, un intenso deseo por el tabaco.

La propensión adictiva de la nicotina se ha relacionado con acciones de recompensa/refuerzo y sus efectos sobre las neuronas de DA en las vías de recompensa del cerebro (Nisell *et al.*, 1995; Pontieri, *et al.*, 1996). Por ejemplo, la administración sistémica aguda de nicotina, así como numerosas otras drogas de abuso, produce un aumento en los niveles de DA extracelular en el núcleo accumbens (NACC), un componente importante del sistema de recompensas (Damsma *et al.*, 1989; Di Chiara e Imperato, 1988; Imperato *et al.*, 1986; Nisell *et al.*, 1994a, 1995; Pontieri *et al.*, 1996). Análogamente, la infusión de nicotina en el área segmentaria ventral (VTA) del roedor produce un aumento significativo en los niveles de DA en el NACC (Nisell *et al.*, 1994b).

Se ha informado que algunos agentes farmacéuticos son útiles para tratar dependencia de nicotina, incluyendo terapia de sustitución de nicotina tal como chicle de nicotina, parches transdérmicos de nicotina, aerosoles nasales, inhaladores de nicotina y bupropión, el primer tratamiento no nicotínico para dejar de fumar (Henningfield, 1995; Hurt, *et al.*, 1997).

Desafortunadamente, la terapia de sustitución de nicotina implica administración de nicotina que con frecuencia conduce a abstinencia de nicotina y posterior recaída al uso de productos de tabaco. Por tanto, existe la necesidad de una terapia que tenga un perfil de efectos secundarios deseable, para aliviar los síntomas de abstinencia de nicotina, incluyendo el deseo a largo plazo de nicotina.

Otras sustancias adictivas conocidas son analgésicos narcóticos tales como morfina, heroína y otros opioides tanto naturales como semisintéticos. El abuso de opioides induce tolerancia y dependencia. Los síntomas de abstinencia del cese del uso de opioides varían mucho en intensidad dependiendo de numerosos factores incluyendo la dosis del opioide utilizada, el grado en que se ejercen continuamente los efectos opioides en el SNC, la duración de uso crónico y la velocidad a la que se elimina el opioide de los receptores.

Estos síntomas de abstinencia incluyen deseo, ansiedad, disforia, bostezos, sudoración, lagrimeo, rinorrea, sueño inquieto e interrumpido, irritabilidad, pupilas dilatadas, dolor de huesos, espalda y músculos, piloerección, sofocos fríos y calientes, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, fiebre, aumento de la presión sanguínea, pulso y frecuencia respiratoria, espasmos musculares y movimientos de patadas en las extremidades inferiores.

Las complicaciones médicas asociadas con la inyección de opioides incluyen una diversidad de cambios patológicos en el SNC, incluidos cambios degenerativos en globo pálido, necrosis de materia gris espinal, mielitis transversa, ambliopía, plexitis, neuropatía periférica, síndromes parkinsonianos, discapacidad intelectual, cambios de personalidad y cambios patológicos en músculos y nervios periféricos. Las infecciones de la piel y los órganos sistémicos también son bastante comunes incluyendo neumonitis estafilocócica, tuberculosis, endocarditis, septicemia, hepatitis vírica, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), malaria, tétanos y osteomielitis. La esperanza

de vida de los adictos a los opioides se reduce notablemente, debido a sobredosis, infecciones relacionadas con drogas, suicidio y homicidio.

Los agentes farmacéuticos utilizados en el tratamiento de la dependencia de opioides incluyen metadona, que es un opioide, y antagonistas de opioides, principalmente naloxona y naltrexona. Se ha demostrado que la clonidina suprime algunos elementos de la abstinencia de opioides, pero sufre efectos secundarios de hipotensión y sedación, que puede ser bastante extremo. El tratamiento y entrenamiento psicológicos modificadores de la conducta son con frecuencia terapia complementaria que se usa en asociación con agentes farmacéuticos. Existe la necesidad de una terapia que tenga un perfil de efectos secundarios más deseable, para aliviar la adicción a opioides y los síntomas de abstinencia.

El etanol es probablemente el depresor más usado y abusado en la mayoría de las culturas y una causa importante de morbilidad y mortalidad. La ingesta repetida de grandes cantidades de etanol puede afectar a casi todos los sistemas orgánicos del cuerpo, particularmente al tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular, y sistema nervioso central y periférico. Los efectos gastrointestinales incluyen gastritis, úlceras estomacales, úlceras duodenales, cirrosis hepática y pancreatitis.

Además, hay un aumento en la tasa de cáncer de esófago, estómago y otras partes del tracto gastrointestinal con abuso de etanol. Los efectos cardiovasculares incluyen hipertensión, cardiomiopatía y otras miopatías, niveles significativamente elevados de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Estos efectos cardiovasculares contribuyen a un marcado aumento del riesgo de enfermedad cardíaca.

El abuso de etanol puede manifestarse en neuropatía periférica que se evidencia por debilidad muscular, parestesias y disminución de sensación periférica. Los efectos del sistema nervioso central incluyen déficits cognitivos, alteraciones graves de memoria, cambios degenerativos en el cerebelo y trastorno amnésico persistente inducido por etanol en donde la capacidad de codificar nueva memoria se ve gravemente afectada. Generalmente, estos efectos están relacionados con deficiencias de vitaminas, particularmente vitaminas del grupo B.

Las personas con dependencia o adicción al etanol exhiben síntomas y cambios físicos incluyendo dispepsia, náuseas, meteorismo, varices esofágicas, hemorroides, temblor, marcha inestable, insomnio, disfunción eréctil, tamaño testicular disminuido, efectos feminizantes asociados con niveles reducidos de testosterona, aborto espontáneo, y síndrome de alcoholismo fetal.

Los síntomas asociados con cese o abstinencia de etanol incluyen náuseas, vómitos, gastritis, hematemesis, boca seca, tez manchada hinchada, y edema periférico. El tratamiento generalmente aceptado de adicción al etanol y abstinencia se logra mediante administración de un tranquilizante suave tal como clordiazepóxido. Típicamente, vitaminas, particularmente las vitaminas B, también se administran. Opcionalmente, también se administran sulfato de magnesio y/o glucosa. Náuseas, vómitos y diarrea se tratan sintomáticamente a discreción del médico a cargo del tratamiento. También se puede administrar disulfiram para ayudar a mantener la abstinencia. Si se consume etanol mientras se toma disulfiram, se acumula acetaldehído produciendo náuseas e hipotensión. Existe la necesidad de una terapia que tenga un perfil de efectos secundarios más deseable, para aliviar la adicción a etanol y los síntomas de abstinencia. El documento WO98/17636 describe una serie de derivados de fenilalaninol, y la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que los contienen e intermedios utilizados en su fabricación. Recientemente, se ha informado que el abuso de drogas o drogas combinadas ha aumentado a un ritmo alarmante. Por ejemplo, cocaína y heroína a menudo se abusan juntas en una combinación de drogas conocida como "bola rápida". Tal aumento informado se cree que es el resultado de un efecto sinérgico que aumenta la euforia del usuario.

En muchos casos, los traficantes de drogas combinan varias drogas de abuso para aumentar la intensidad del "estado drogado". Esto es especialmente frecuente cuando el consumidor de drogas es cliente habitual y ha desarrollado tolerancia a la droga sola. La mayoría de las veces, el consumidor de drogas desconoce esta combinación peligrosa.

La fenciclidina, comúnmente conocida como PCP, se describe como disociativo en acción. Esto significa que la mente se siente separada del cuerpo. PCP se utilizó por primera vez como anestésico para cirugía en la década de 1950. Debido a efectos secundarios altamente indeseables, tales como convulsiones y alucinaciones, su uso se discontinuó.

Los primeros informes sobre el uso ilícito de PCP se originaron a fines de la década de 1960. Sin embargo, debido a numerosos informes de malas experiencias, PCP perdió popularidad. En la década de 1970, el uso de PCP resurgió por sí solo y en combinación con otras drogas ilícitas tales como marihuana y cocaína. PCP continúa siendo una sustancia de la que se abusa. Muchas personas después de usarla una vez, no elegirán usarla nuevamente. Otros la usan consistente y regularmente. El efecto adormecedor del dolor, tanto emocional como físico es una de las razones por las que otros dicen que usan PCP.

PCP es una sustancia sintética que puede estar en forma de píldora, polvo o suspensión líquida. Se puede fumar, esnifar, ingerir por vía oral o administrar por vía intravenosa. Los efectos a corto plazo pueden durar horas o días e incluyen respiración rápida, aumento de presión arterial y frecuencia cardíaca, aumento de temperatura, sudoración profusa, posturas extrañas y sacudidas musculares. Las dosis más altas pueden causar vómitos, visión borrosa, convulsiones y coma.

Los efectos a largo plazo de PCP incluyen retrospectivas, problemas de habla, pérdida de memoria, ansiedad, depresión y retraimiento social. Los usuarios frecuentes informan la necesidad de aumentar la ingesta para mantener el "estado drogado". No se conoce ningún tratamiento aceptado para el abuso de PCP.

La metilendioximetanfetamina (MDMA), comúnmente conocida como "éxtasis", es una droga psicoactiva sintética que posee propiedades estimulantes y alucinógenas. MDMA se sintetizó por primera vez en 1912 como posible supresor del apetito. El uso ilícito de MDMA no se hizo popular hasta finales de la década de 1980.

La MDMA generalmente se ingiere por vía oral y sus efectos pueden durar de cuatro a seis horas. Los usuarios dicen que produce sentimientos profundamente positivos y relajación extrema. También se dice que MDMA suprime la necesidad de comer, beber o dormir. En consecuencia, el uso de MDMA a veces resulta en deshidratación severa o agotamiento.

Los usuarios de MDMA pueden encontrar problemas similares a los de los usuarios de anfetaminas y cocaína, que incluye adicción. Además, MDMA puede causar confusión, depresión, problemas para dormir, ansiedad y paranoia. Los efectos físicos del uso de MDMA incluyen tensión muscular, apretar los dientes involuntariamente, náuseas, visión borrosa, desmayos y escalofríos o sudoración.

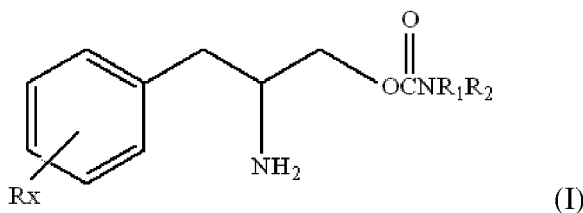
Los efectos del uso a largo plazo de MDMA apenas están empezando a someterse a análisis científicos. El Instituto Nacional de Salud Mental realizó un estudio de usuarios habituales de MDMA en 1998 que reveló daños en las neuronas cerebrales que transmiten serotonina. La serotonina es un importante compuesto bioquímico involucrado en una variedad de funciones críticas, incluyendo aprendizaje, sueño e integración de emoción. Los resultados del estudio indican que los usuarios de MDMA corren el riesgo de desarrollar daño cerebral permanente que puede manifestarse en depresión, ansiedad, pérdida de memoria y otros trastornos neuropsicóticos. No existe ningún tratamiento conocido y aceptado para el abuso de MDMA.

En el documento WO2007/018496 se describen compuestos de carbamato para utilizarse en trastornos inducidos por sustancias. El documento WO2006/133393 A1 describe compuestos de carbamato para utilizarse en el tratamiento de somnolencia diurna excesiva. Tanto en WO98/15526 A1 como en US 5.756.817 A se describen compuestos de O-carbamoyl-fenilalaninol, compuestos que han demostrado ser útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

Por tanto, existe la necesidad en el tratamiento de la adicción a drogas de abuso de proporcionar nuevos métodos que puedan aliviar el deseo de un paciente cambiando las acciones farmacológicas de las drogas de abuso en el sistema nervioso central. También es necesario proporcionar nuevos métodos para tratar el abuso de drogas en combinación.

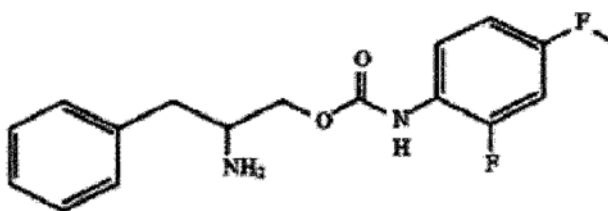
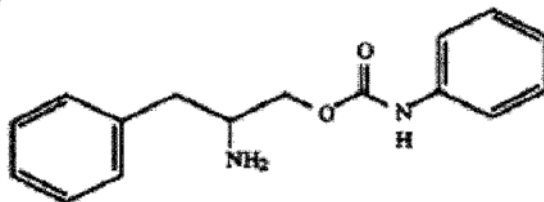
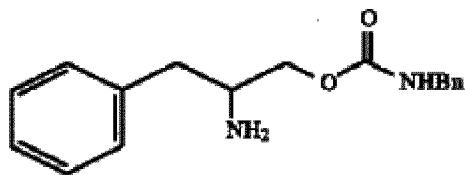
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento de una drogadicción que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo, en donde la droga adicta es cocaína, y en donde el compuesto de carbamato se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de carbamato que tiene la Fórmula estructural (1)

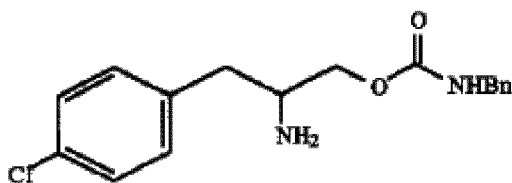
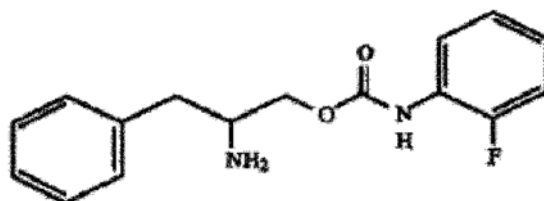


en donde, R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo, y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,

x es un entero de 1 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3, R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y R₁ y R₂ pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo y arilo, en donde el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí o con el átomo de oxígeno; y los compuestos representados por las siguientes estructuras:

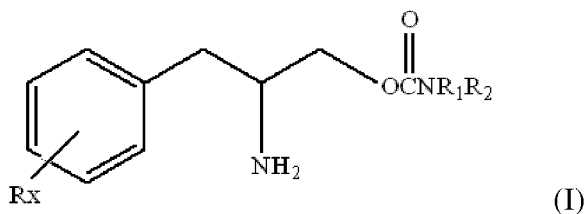


5



10

En este documento también se desvela un método para tratar drogadicción, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero con necesidad de tratamiento:



15

en donde,

20

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

25

x es un entero de 1 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3;
 R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;
 R₁ y R₂ pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del

grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo y arilo, en donde el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí o con el átomo de oxígeno.

También se desvela un método para mejorar el comportamiento asociado con la drogadicción de abuso en un sujeto, que comprende la etapa de la administración, a un sujeto con necesidad de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un método para mejorar o eliminar los efectos de la adicción a una droga de abuso en un sujeto, que comprende la etapa de la administración, a un sujeto con necesidad de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela una composición farmacéutica para tratar la drogadicción que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela una composición farmacéutica para mejorar el comportamiento asociado con la adicción a drogas de abuso en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela una composición farmacéutica para mejorar o eliminar los efectos de la adicción a una droga de abuso en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela una composición farmacéutica para mejorar o eliminar los efectos de la adicción a una droga de abuso en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

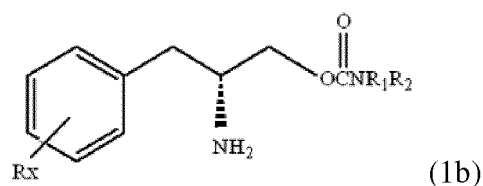
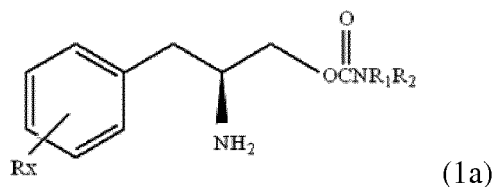
En una realización adicional, la presente invención se refiere a un uso de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar drogadicción.

En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para mejorar el comportamiento asociado con la adicción a drogas de abuso en un sujeto.

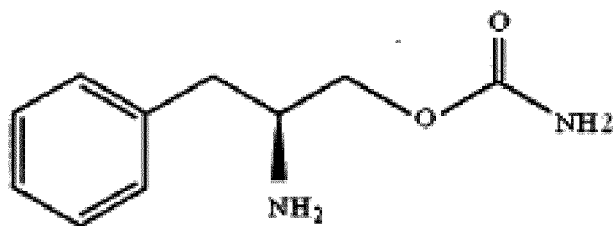
En una realización adicional, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (1) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para mejorar o eliminar los efectos de la adicción a una droga de abuso en un sujeto.

El compuesto que tiene Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero del compuesto que tiene Fórmula estructural (1). Un enantiómero predomina en la cantidad de aproximadamente 90 % o más, y preferentemente aproximadamente 98 % o más.

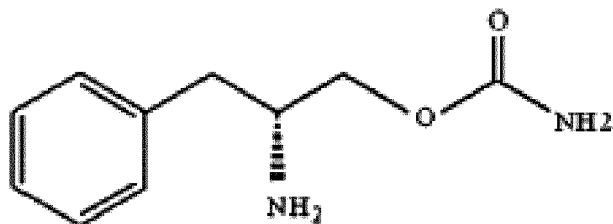
El enantiómero es un enantiómero (S) o (L) como se representa mediante la Fórmula estructural (1a) o un enantiómero (R) o (D), como se representa mediante la Fórmula estructural (1b):



Preferentemente, Rx, R1 y R2 se seleccionan todos de hidrógeno y x es 1, que se muestran en la siguiente fórmula:



o



5

Las realizaciones de la invención incluyen un método para usar el enantiómero de Fórmula 1 sustancialmente libre de otros enantiómeros que es el enantiómero de Fórmula 1b o una mezcla enantiomérica en donde predomina el enantiómero de Fórmula 1b, (nota: en la fórmula estructural de la Fórmula 1b posterior el grupo amino unido al carbono beta se proyecta en el plano del papel. Este es el enantiómero dextrógiro (D) que tiene una configuración absoluta (R). La droga de abuso es cocaína.

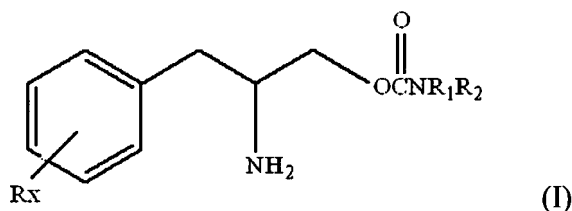
10

Descripción detallada de la realización

Estos y otros objetos de la invención se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción de la invención y las reivindicaciones adjuntas a la misma. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de drogadicción que comprende un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) o enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas del mismo como ingrediente activo.

15

20



en donde,

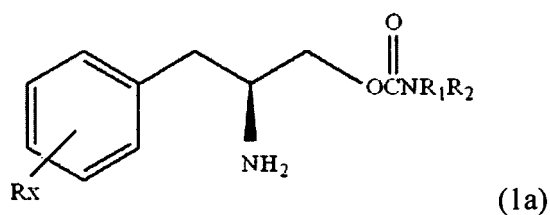
R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo, y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

x es un entero de 1 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3;

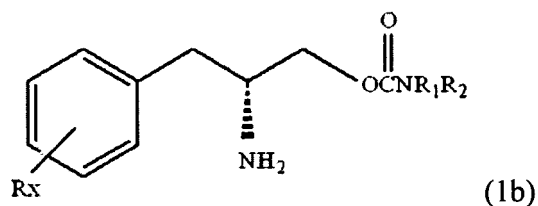
R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

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

El presente método también incluye el uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en Fórmula 1a o 1b, o enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas del mismo:



o

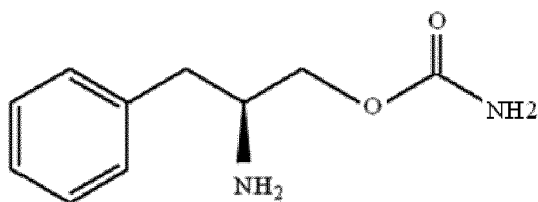


5

en donde Rx, R1 y R2 son iguales a los definidos anteriormente.

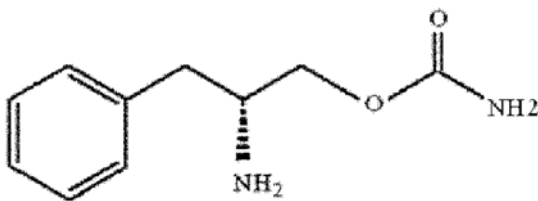
La presente composición o método también incluye preferentemente el uso del enantiómero D (o dextrógiro) (de configuración absoluta R) seleccionado del grupo que consiste en Fórmula 1 o una mezcla enantiomérica del mismo. En la fórmula estructural de Fórmula 1b, el grupo amino unido al carbono beta se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

Preferentemente, en la Fórmula estructural 1, Rx, R1 y R2 son hidrógeno y x es 1 como se representa mediante la siguiente Fórmula estructural:



o

20



O-carbamoyl-(D)-fenilalaninol también se llama monoácido clorhídrico (R)-(beta-amino-bencenopropil)carbamato. Para mezclas enantioméricas en donde predomina O-carbamoyl-(D)-fenilalaninol, preferentemente, en la cantidad de aproximadamente 90 % o más, y más preferentemente aproximadamente 98 % o más. Los compuestos de Fórmula 1 pueden sintetizarse mediante métodos conocidos por un experto en la materia. Algunos esquemas de reacción para sintetizar compuestos de Fórmula (I) se han descrito en documentos publicados; Patente de Estados Unidos n.º 5705640, Patente de Estados Unidos n.º 5756817, Patente de Estados Unidos n.º 5955499 y Patente de Estados Unidos n.º 6140532. Los detalles de los esquemas de reacciones anteriores así como ejemplos representativos sobre la preparación de compuestos específicos se han descrito en documentos publicados; Patente de Estados Unidos n.º 5705640, Patente de Estados Unidos n.º 5756817, Patente de Estados Unidos n.º 5955499, Patente de Estados Unidos n.º 6140532.

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

De la Fórmula estructural 1, es evidente que algunos de los compuestos de la invención tienen al menos uno y posiblemente más átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos, así como sus racematos. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos de la técnica. Los

diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros pueden separarse entre sí mediante la cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o usando reacciones estereoselectivas.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los fenilaquilaminocarbamatos de Fórmula I discutidos anteriormente tienen propiedades farmacológicas novedosas y únicas. Se ha demostrado que estos compuestos en numerosos modelos animales tienen la capacidad de tratar adicción a drogas de abuso y modificación del comportamiento asociado con adicción a drogas de abuso.

Aunque el mecanismo de acción preciso no se comprende completamente, se sabe que estos compuestos no funcionan mediante los mismos mecanismos que la mayoría de los otros tratamientos conocidos para adicción a drogas de abuso. Por estas razones, los compuestos de Fórmula 1 son especialmente adecuados para uso como tratamiento único o complementario para adicción a drogas de abuso y modificación del comportamiento asociado con adicción a drogas de abuso.

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

La invención se refiere a una composición y un uso de la composición para tratar sujetos que padecen adicción a drogas de abuso; la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de carbamato de la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, como ingrediente activo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un método para tratar sujetos que padece adicción a fármacos de abuso; comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de carbamato de la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición y un uso de la composición para disminuir, inhibir o eliminar los efectos gratificantes/incentivadores de drogas de abuso en un sujeto que padece drogadicción, que comprende una cantidad eficaz de compuestos de carbamato de la invención, como ingrediente activo; y un método para disminuir, inhibir o eliminar los efectos gratificantes/incentivadores de drogas de abuso en un sujeto que padece drogadicción que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de compuestos de carbamato de la invención para disminuir, inhibir o eliminar dichos efectos gratificantes/incentivadores. La droga de abuso es la cocaína.

Definiciones

Por conveniencia, ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se recopilan aquí.

Ha de entenderse que la presente invención no se limita a la metodología, protocolos, especies o géneros animales, y reactivos descritos, ya que estas pueden variar. También ha de entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el fin de describir realizaciones particulares únicamente, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención que estará limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Como se usa en este documento el término "sujeto", se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano tanto masculino como femenino, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en este documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que buscada un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, que incluye el alivio de uno o más de los signos o síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un medicamento farmacéutico que evitará o reducirá el riesgo de aparición del evento biológico o médico que se busca prevenir de un tejido, un sistema, animal o ser humano que buscada un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.

La expresión "sales o ésteres farmacéuticamente aceptables" significa sales o ésteres no tóxicos de los compuestos empleados en esta invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada. Ejemplos de tales sales incluyen, pero sin limitación, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamaoto, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietyoduro, valerato.

Por tanto, la expresión "un paciente con necesidad de tratamiento", como se usa en este documento, se refiere a cualquier sujeto o paciente que actualmente tenga o pueda desarrollar cualquiera de los síndromes o trastornos anteriores, incluido cualquier trastorno del estado de ánimo que pueda tratarse con medicamentos antidepresivos, o cualquier otro trastorno en donde el estado clínico actual o pronóstico del paciente puedan beneficiarse de la administración de uno o más compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación con otra intervención terapéutica que incluye sin limitación otro medicamento. El término "paciente" se refieren a cualquier mamífero incluyendo sin limitación seres humanos, incluyendo un paciente humano, tanto masculino como femenino, y primates no humanos, así como a animales experimentales, tales como conejos, ratas y ratones y otros animales.

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

La expresión "efecto terapéutico" como se usa en este documento, se refiere a la mejora o reducción eficaz de síntomas de adicción a drogas de abuso. La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en este documento significa una cantidad suficiente de uno o más de los compuestos de la invención para producir un efecto terapéutico, tal como se ha definido anteriormente, en un sujeto o paciente con necesidad de tal tratamiento de neuroprotección.

Se conocen métodos en la técnica para determinar dosis terapéutica y profilácticamente eficaces para la presente composición farmacéutica. Por ejemplo, el compuesto puede emplearse a una dosis diaria en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 400 mg generalmente en un régimen de 1 a 2 veces por día, para un humano adulto promedio. La cantidad eficaz, sin embargo, puede variar dependiendo del compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración, y el avance de la patología. Además, factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

El compuesto puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración convencional, incluyendo, sin limitación, intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. Dependiendo de la vía de administración, los compuestos de Fórmula (1) pueden constituirse en cualquier forma. Por ejemplo, formas adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, cápsulas de gel, comprimidos, pastillas, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación sostenida), gránulos, y polvos. Formas adecuadas para administración oral también incluyen formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Además, formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se mezclan íntimamente uno o más compuestos de fórmula (1) o una sal del mismo como ingrediente activo con un vehículo farmacéutico según las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los vehículos son excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes, y revestimientos. En la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los portadores farmacéuticos habituales. Por ejemplo, para preparaciones orales líquidas, transportadores adecuados y aditivos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas orales, los transportadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Para uso parenteral, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, aunque pueden

incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso, los transportadores líquidos adecuados, pueden emplearse agentes de suspensión y similares.

Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar revestidos con azúcar o con revestimiento entérico mediante técnicas estándar. Pueden prepararse supositorios, en cuyo caso podría usarse manteca de cacao como vehículo. Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o las píldoras pueden comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse una variedad de material para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales diversos ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

El fármaco activo también puede administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

El fármaco activo también puede administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas compuestas. El fármaco activo también puede acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, el fármaco activo puede acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque reticulados o anfipáticos.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o pulverizados líquidos, gotas, ampollas, dispositivos de inyección automática o supositorios, para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación.

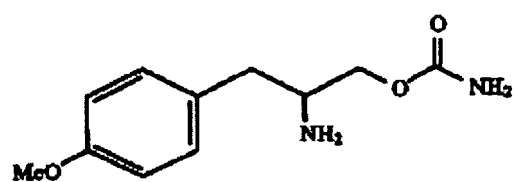
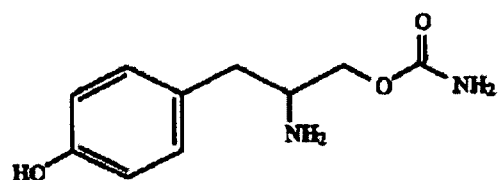
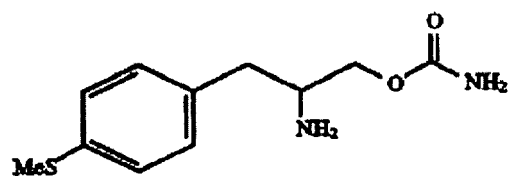
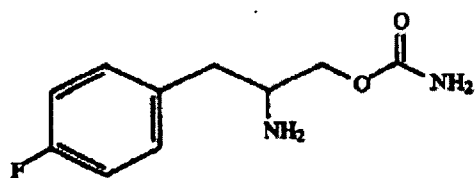
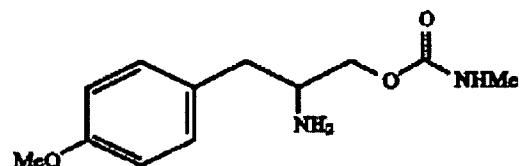
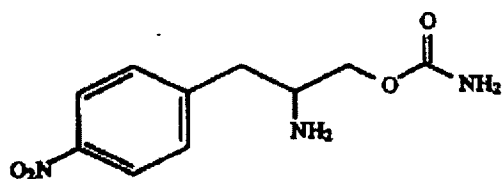
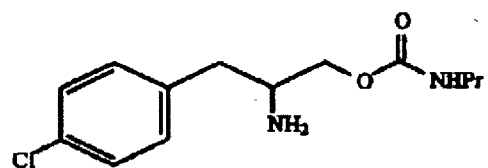
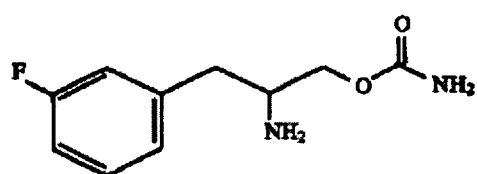
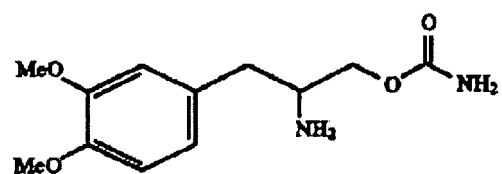
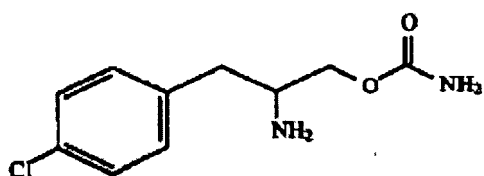
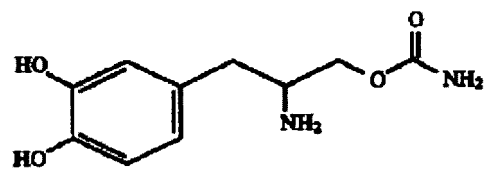
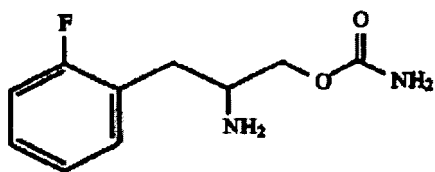
Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación retardada para inyección intramuscular.

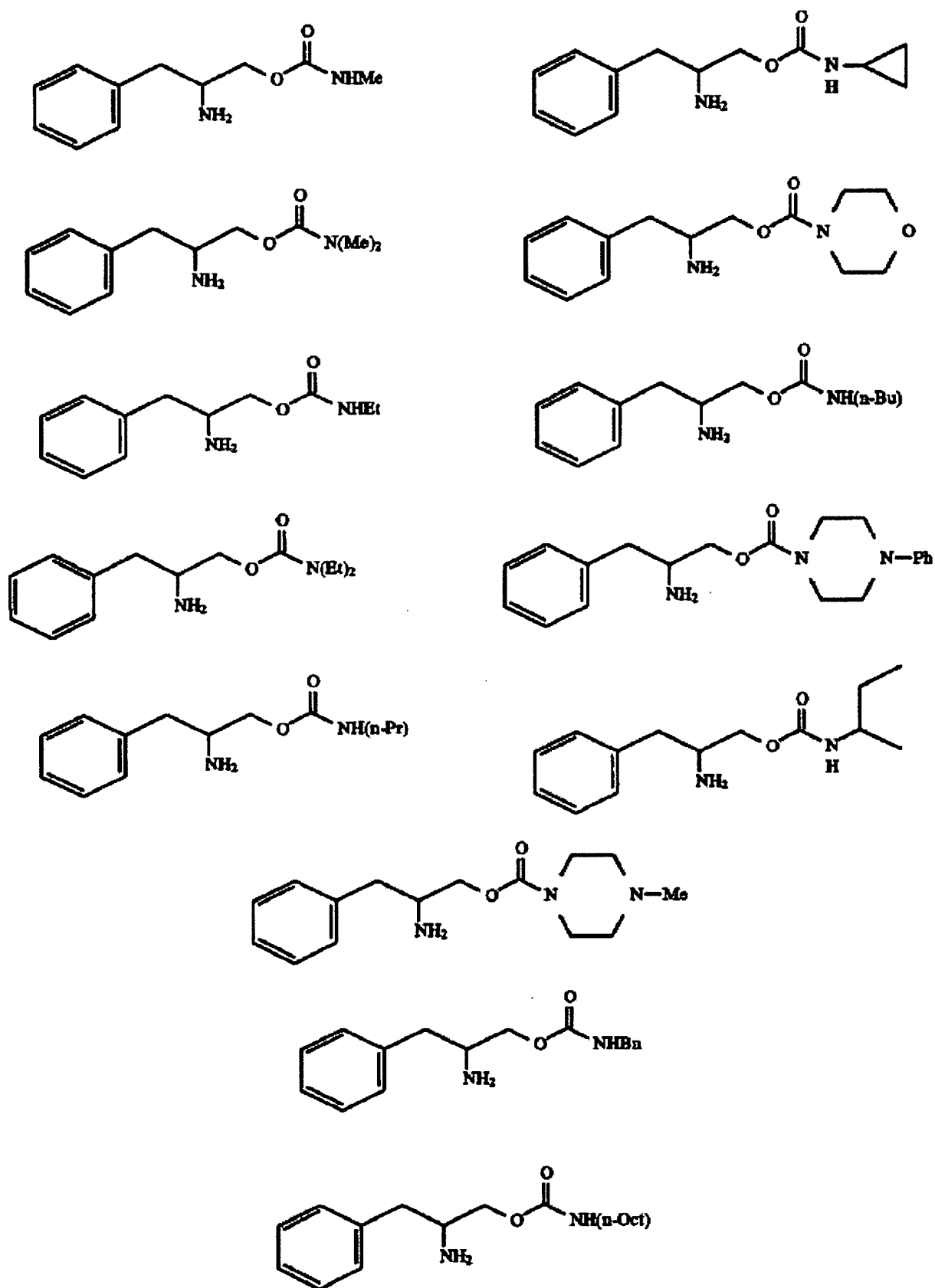
Las composiciones farmacéuticas en este documento contendrán, por monodosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, supositorio y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se describió anteriormente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas en este documento pueden contener, por unidad de dosificación unitaria, de aproximadamente 25 a aproximadamente 400 mg del ingrediente activo. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg del ingrediente activo.

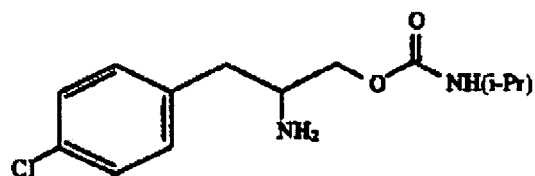
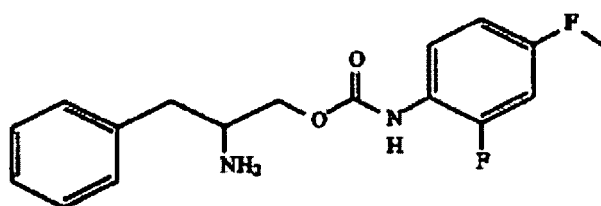
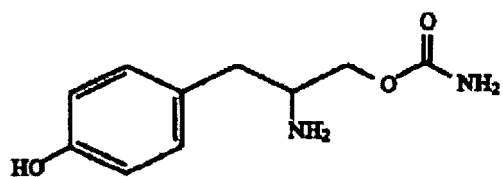
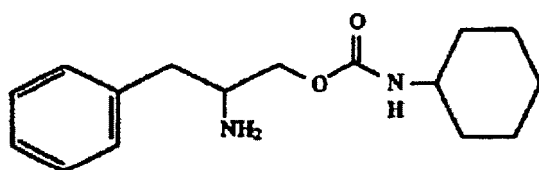
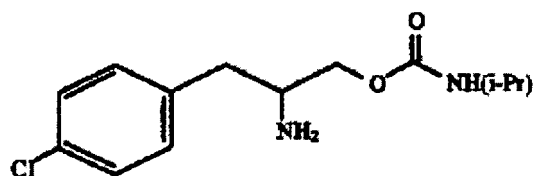
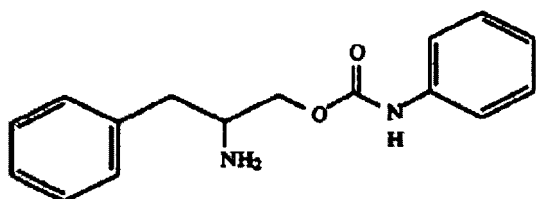
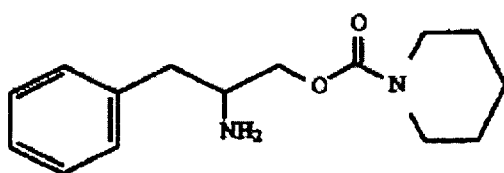
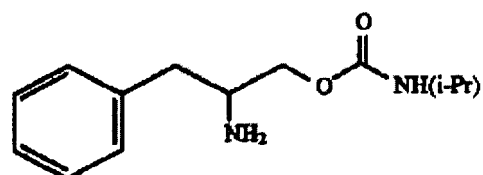
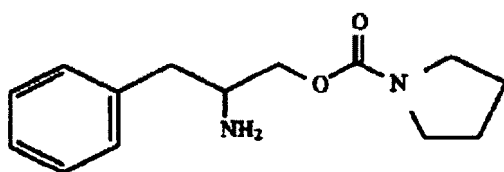
En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos de carbamato adecuados para su uso en la práctica de esta invención se administrarán solos o concomitantemente con al menos uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos. En estas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la adicción a drogas de abuso y la modificación del comportamiento asociado con la adicción a drogas de abuso en un paciente. El método incluye la etapa de; administrar a un paciente con necesidad de tratamiento, una cantidad eficaz de uno de los compuestos de carbamato descritos en este documento en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos.

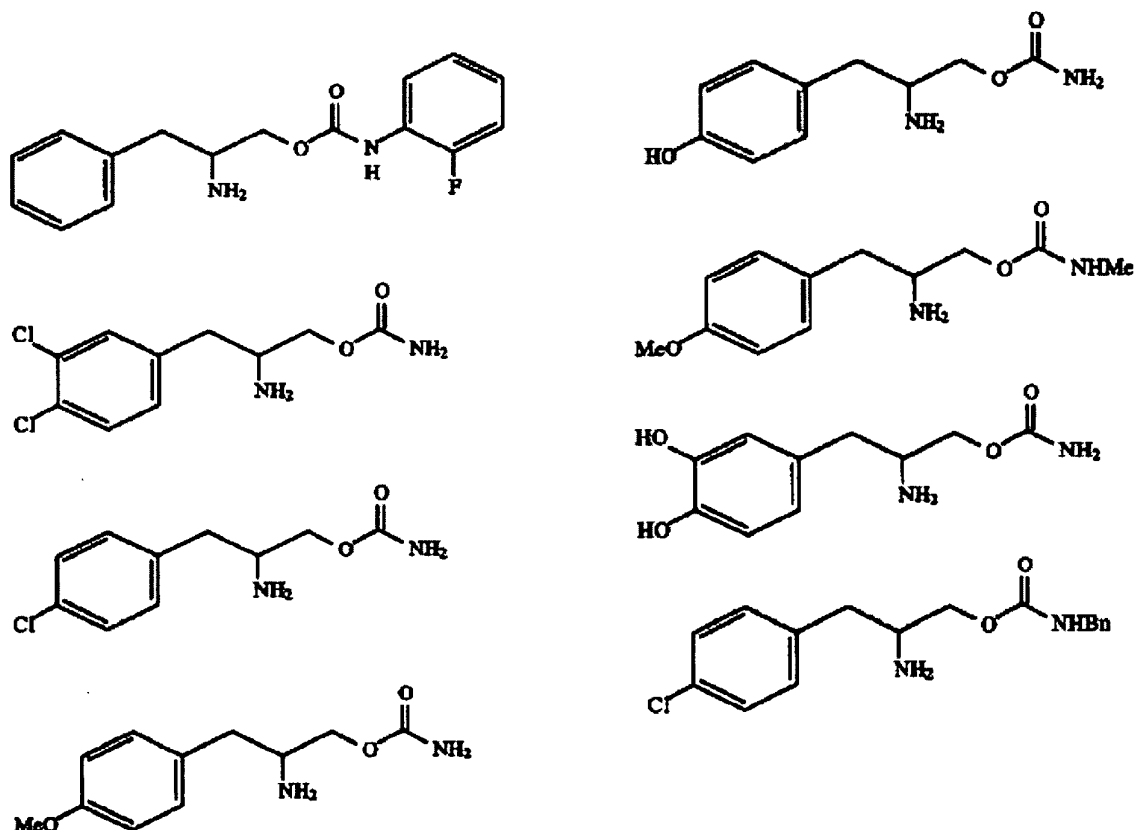
Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como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

Los 2-fenil-1,2-etanodiol monocarbamatos y dicarbamatos representativos incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos









La presente invención incluye el uso de enantiómeros aislados de Fórmula 1. En una realización preferente, una composición farmacéutica que comprende el enantiómero S aislado de Fórmula 1 se usa para proporcionar tratamiento de adicción al abuso de drogas en un sujeto. En otra realización preferente, una composición farmacéutica que comprende el enantiómero R aislado de Fórmula 1 se usa para proporcionar tratamiento de adicción al abuso de drogas en un sujeto.

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

La presente invención proporciona métodos para usar enantiómeros y mezclas enantioméricas de compuestos representados por la Fórmula 1. Un enantiómero de carbamato de Fórmula 1 contiene un carbono quiral asimétrico en la posición bencílica, que es el segundo carbono alifático adyacente al anillo de fenilo.

Un enantiómero que está aislado es el que está sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por tanto, un enantiómero aislado se refiere a un compuesto que se separa mediante técnicas de separación o se prepara sin el enantiómero correspondiente. La expresión "sustancialmente libre", como se usa en este documento, significa que el compuesto está constituido por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En realizaciones preferentes, el compuesto incluye al menos aproximadamente 90 % en peso de un enantiómero preferente. En otras realizaciones de la invención, el compuesto incluye al menos aproximadamente 99 % en peso de un enantiómero preferente. Los enantiómeros preferentes pueden aislarse de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y formación y cristalización de sales quirales, o los enantiómeros preferentes pueden prepararse mediante métodos descritos en este documento.

Compuestos de carbamato como productos farmacéuticos:

La presente invención proporciona mezclas racémicas, mezclas enantioméricas y enantiómeros aislados de Fórmula 1 como productos farmacéuticos. Los compuestos de carbamato están formulados como productos farmacéuticos para proporcionar acción antidepresiva adyuvante en un sujeto.

En general, los compuestos de carbamato de la presente invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas mediante cualquier método conocido en la técnica para administrar fármacos terapéuticos incluyendo oral, bucal, tópica, sistémico (por ejemplo, transdérmico, intranasal, o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa). La administración de los compuestos directamente al sistema nervioso puede incluir, por ejemplo, administración para las rutas de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o periespinal por suministro mediante agujas o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada; y comprenden al menos un compuesto de esta invención en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la materia, y ellos, y los métodos para formular las composiciones, pueden encontrarse en referencias estándar como Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985. Los vehículos líquidos adecuados, especialmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución acuosa de dextrosa, y glicoles.

Los compuestos de carbamato pueden proporcionarse como suspensiones acuosas. Las suspensiones acuosas de la invención pueden contener un compuesto de carbamato mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitol) o producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán).

La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones puede ajustarse para su osmolaridad.

Las suspensiones oleosas para usar en los presentes métodos pueden formularse suspendiendo un compuesto de carbamato en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol de cetilo. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como un ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de los mismos.

Los agentes emulgentes adecuados incluyen gomas naturales, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietilen sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saborizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante o un agente colorante.

El compuesto de elección, solo o en combinación con otros componentes adecuados puede convertirse en formulaciones de aerosol (es decir, puede "nebulizarse") para administrarse por inhalación. Las formulaciones de aerosol pueden colocarse en propulsores aceptables a presión, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral, tales como, por ejemplo, por las rutas intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, puede incluir soluciones acuosas y no acuosas, de inyección isotónicas estériles, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua y solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y están generalmente libres de materia no deseada.

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

La concentración de un compuesto de carbamato en estas formulaciones puede variar ampliamente y se seleccionará principalmente en función de los volúmenes de fluidos, viscosidades, peso corporal y similares, según el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución de 1,3-butanodiol. Las formulaciones recomendadas pueden presentarse en envases sellados de dosis unitaria o multidosis, tales como ampollas y viales. Las soluciones y suspensiones de inyección pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

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

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral pueden formularse usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosis adecuadas para administración oral. Dichos vehículos permiten que las formulaciones farmacéuticas se formen en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas para chupar, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc. adecuadas para la ingestión por parte del paciente.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) solución líquida, tal como una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica suspendida en diluyentes, tales como agua, solución salina o PEG 400; (b) cápsulas, sobrecitos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas.

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

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas formulaciones pueden prepararse mezclando el medicamento con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a temperaturas rectales y, por tanto, se derrita en el recto para liberar el medicamento. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica, mediante una ruta tópica, formularse en forma de barritas de aplicador, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles.

Los materiales encapsulantes también pueden emplearse con los compuestos de la presente invención y el término "composición" puede incluir el ingrediente activo en combinación con un material encapsulante como una formulación, con o sin otros vehículos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como microesferas para liberación lenta en el cuerpo. En una realización, las microesferas pueden administrarse mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco (por ejemplo, mifepristona), que se liberan lentamente de forma subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao, Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Tanto la vía transdérmica como la vía intradérmica producen un suministro constante durante semanas o meses. También pueden usarse obleas en el suministro de los compuestos de la presente invención.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, mediante el uso de ligandos unidos al liposoma que se unen a los receptores de proteínas de membrana superficiales de la célula, lo que resulta en endocitosis. Por el uso de liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para las células diana, o se dirigen de forma preferente de otra manera a un órgano específico, se puede focalizar el suministro del compuesto carbamato en las células diana *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse como una sal y pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo sin limitación clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que son las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación preferente puede ser un polvo liofilizado que puede contener, por ejemplo, cualquiera o todo lo siguiente: histidina 1 mM-50 mM, 0,1 %-2 % de sacarosa, 2 % -7 % de manitol, en un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, eso se combina con tampón antes de su uso.

Sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se refieren a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Dichas sales incluyen sales que pueden formarse donde los protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con los metales alcalinos, por ejemplo sodio y potasio, magnesio, calcio, y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen las formadas con bases orgánicas tales como bases de amina, por ejemplo grupos carboxi, sulfoniloxy y fosfonoxi presentes en los compuestos. Cuando hay dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser un mono-ácido-mono-sal o éster o una di-sal o éster; y de manera similar donde hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos de tales grupos pueden estar salificados o esterificados.

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

Una composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente, además de un compuesto de carbamato, al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento de la adicción a drogas de abuso. Por ejemplo los compuestos de carbamato de Fórmula 1 pueden combinarse físicamente con otros tratamientos de adicción en combinaciones de dosis fijas para simplificar su administración.

Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones, tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Segunda edición. Revisada y ampliada. Volúmenes 1-3, editado por Lieberman *et al.*; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volúmenes 1-2, editado por Avis *et al.*; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volúmenes 1-2, editado por Lieberman *et al.*; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Las composiciones farmacéuticas se formulan generalmente como estériles, sustancialmente isotónicas y en total cumplimiento con todas las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) de la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos.

Regímenes de dosificación

La presente invención proporciona métodos para proporcionar acción antidepresiva adyuvante en un mamífero usando compuestos de carbamato. La cantidad de compuesto de carbamato necesaria para reducir o tratar la adicción al

abuso de drogas se define como una dosis terapéutica o farmacéuticamente eficaz. La pauta de dosificación y las cantidades eficaces para este uso, es decir, la dosificación o el régimen de dosificación dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la etapa de la enfermedad, el estado físico del paciente, la edad y similares. Al calcular el régimen de dosificación para un paciente, el modo de administración también se tiene en cuenta.

Una persona de experta en la materia podrá, sin experimentación indebida, teniendo en cuenta su experiencia y esta divulgación, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato sustituido particular para la práctica de esta invención (véase, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (Vol. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, *The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*; y Pickar, 1999, *Dosage Calculations*). Una dosis terapéuticamente eficaz es también aquella en la que cualquier efecto secundario tóxico o perjudicial del agente activo que se ve superado en términos clínicos por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Cabe señalar además que para cada sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben evaluarse y ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de los compuestos.

Con fines de tratamiento, las composiciones o los compuestos descritos en este documento pueden administrarse al sujeto en un único suministro en bolo, mediante suministro continuo durante un período de tiempo prolongado, o en un protocolo de administración repetido (por ejemplo, un protocolo de administración repetido en una hora, diaria o semanalmente). Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, una o más veces al día, 3 veces por semana, o semanalmente. En una realización de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran por vía oral una o dos veces al día.

En este contexto, una dosis terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato puede incluir dosis repetidas dentro de un régimen de tratamiento prolongado que producirá resultados clínicamente significativos para tratar la adicción a drogas de abuso. La determinación de dosis eficaces en este contexto se basa generalmente en estudios en modelos animales seguidos de ensayos clínicos en sedes humanos y se guía por determinación de dosis eficaces y protocolos de administración que reducen significativamente la aparición o gravedad de síntomas o afecciones de exposición focalizados en el sujeto. Modelos adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, murino, rata, porcino, felino, primate no humanos, y otros sujetos modelos animales aceptados conocidos en la técnica. Alternativamente, las dosis eficaces pueden determinarse usando modelos *in vitro* (por ejemplo, ensayos inmunológicos e histopatológicos). Usando tales modelos, típicamente solo se requieren cálculos y ajustes ordinarios para determinar una concentración y dosis apropiadas para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los agentes biológicamente activos (por ejemplo, cantidades que son intranasalmente eficaces, transdérmicamente eficaces, intravenosamente eficaces o intramuscularmente eficaces para obtener una respuesta deseada).

En una realización ejemplar de la presente invención, las formas de dosificación unitaria de los compuestos se preparan para regímenes de administración estándar. De este modo, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas a discreción del médico. Por ejemplo, las dosis unitarias pueden prepararse en polvos envasados, viales o ampollas y preferentemente en forma de cápsulas o comprimidos.

El compuesto activo presente en estas formas de dosificación unitarias de la composición puede estar presente en una cantidad de, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente un gramo o más, para administración diaria única o múltiple, según la necesidad particular del paciente. Iniciando el régimen de tratamiento con una dosis diaria mínima de aproximadamente un gramo, los niveles en sangre de los compuestos de carbamato se pueden utilizar para determinar si se indica una dosis mayor o menor.

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

Los métodos de esta invención también proporcionan kits para uso en el tratamiento de adicción a drogas de abuso. Después de una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de carbamato de esta invención, con la posible adición de uno o más compuestos de beneficio terapéutico, se haya formulado en un vehículo adecuado, puede colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para proporcionar tratamiento de adicción al abuso de drogas. Además, puede colocarse también otro producto farmacéutico que comprende al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento de adicción al abuso de drogas en el recipiente y etiquetarse para el tratamiento de la enfermedad indicada. Tal etiquetado puede incluir, por ejemplo, instrucciones sobre la cantidad, frecuencia y método de administración de cada producto farmacéutico.

Aunque la invención anterior se ha descrito con detalle a modo de ejemplo con fines de claridad de comprensión, Será evidente para el experto que ciertos cambios y modificaciones están comprendidos por la divulgación y pueden practicarse sin experimentación indebida dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, que se presentan a modo

de ilustración, no de limitación. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar aspectos específicos de la invención y no pretenden ser limitaciones.

Se puede obtener una mejor comprensión de la presente invención a la luz de los siguientes ejemplos que se exponen para ilustrar, pero no debe interpretarse que limitan, la presente invención.

Ejemplo 1

El compuesto de prueba (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) sustituyó completamente los efectos de estímulo discriminatorio producidos por 10 mg/kg de cocaína (DE50 = 37,43 mg/kg). La tasa de respuesta se redujo al 41 % del control después de 100 mg/kg de compuesto de prueba.

(Métodos)

El compuesto de prueba se probó para su capacidad para sustituir los efectos de estímulo discriminatorio de cocaína (10 mg/kg) en ratas.

Seis ratas macho Sprague-Dawley se entrenaron para discriminar cocaína (10 mg/kg) de solución salina utilizando una metodología de elección de dos palancas. La comida estaba disponible como refuerzo bajo un programa de proporción fija 10 cuando la respuesta se produjo en la palanca apropiada de inyección. Todas las pruebas ocurrieron en cámaras estándar, disponibles comercialmente (Coulbourn Instruments), utilizando 45 mg de gránulos de alimentos (Bioserve) como reforzadores.

Las sesiones de entrenamiento ocurrieron en una doble alternancia, y las pruebas se realizaron entre pares de sesiones de entrenamiento idénticas (es decir, entre dos sesiones de entrenamiento con solución salina o dos de cocaína). Las pruebas ocurrieron solo si, en las dos sesiones de entrenamiento anteriores, los sujetos cumplieron con los criterios de emitir el 85 % de las respuestas en la palanca de inyección correcta tanto para el primer reforzador (primera relación fija) como para la sesión total. Las sesiones de prueba duraron veinte minutos, o hasta que se obtuvieron veinte reforzadores. Las dosis del compuesto de prueba para las cuales menos de tres ratas completaron la primera relación fija no se consideraron en la caracterización de los efectos de estímulo discriminativos.

Inyecciones intraperitoneales (1 ml/kg) de compuesto de prueba, o su vehículo (solución salina al 0,9 %), se produjeron 60 minutos antes del inicio de la sesión de prueba. Se determinó una dosis inicial para el compuesto de prueba de 2,5 mg/kg basándose en datos proporcionados por el oficial del proyecto, y se examinó un intervalo de dosis de 2,5 a 100 mg/kg. Este intervalo incluía dosis inactivas a las que tenían actividad biológica como lo demuestra la sustitución completa.

(Resultados)

Sesión total. El compuesto de prueba sustituyó completamente los efectos de estímulo discriminatorio producidos por 10 mg/kg de cocaína. Se determinó una DE50 de 37,43 mg/kg basándose en una regresión lineal frente a log10 dosis de 10 a 100 mg/kg. La tasa de respuesta se redujo al 41 % del control del vehículo después de 100 mg/kg de compuesto de prueba. Un análisis de varianza unidireccional de medidas repetidas realizado en la tasa de respuesta para la sesión total (para las 4 ratas que recibieron todas las dosis) indicó un efecto global significativo $F(6,18) = 3,38$, $p = .021$; las comparaciones planificadas (contraste a priori) con el control del vehículo mostraron una diferencia significativa para la dosis de 100 mg/kg (todas $ps < .05$ indicadas en la Figura 1 con un asterisco).

Primer reforzador. Los resultados para la primera medida de refuerzo estuvieron en general de acuerdo con los datos totales de la sesión. Se determinó una DE50 de 37,45 mg/kg basándose en una regresión lineal frente a log10 dosis de 10 a 100 mg/kg. La tasa de respuesta se redujo al 37 % del control del vehículo después de 100 mg/kg de compuesto de prueba. Un análisis de varianza unidireccional de medidas repetidas realizado en la tasa de respuesta para el primer reforzador (para las 4 ratas que recibieron todas las dosis) indicó un efecto global significativo $F(6,18) = 3,82$, $p = .012$; las comparaciones planificadas (contraste a priori) con el control del vehículo mostraron una diferencia significativa para la dosis de 100 mg/kg.

Ejemplo 2

El compuesto de prueba (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) (0,1-18 mg/kg) se evaluó para su capacidad para sustituir cocaína en cuatro monos entrenados para discriminar cocaína (0,40 mg/kg) de solución salina en un procedimiento de discriminación de drogas. El compuesto de prueba produjo una sustitución dependiente de dosis y completa de cocaína en los cuatro monos. En todo el intervalo de dosis probado, El compuesto de prueba aumentó las tasas de respuesta en dos monos, y la cocaína también aumentó las tasas de respuesta en estos dos monos. En un tercer mono, ni el compuesto de prueba ni la cocaína alteraron las tasas de respuesta, y en un cuarto mono, tanto el compuesto de prueba como la cocaína disminuyeron las tasas de respuesta. El compuesto de prueba tampoco produjo efectos de comportamiento evidentes en todo el intervalo de dosis probado. Estos hallazgos sugieren que el compuesto de prueba produce efectos conductuales similares a la cocaína en monos rhesus y es aproximadamente

20 veces menos potente que la cocaína.

(Métodos)

5 Sujetos: Los sujetos fueron cuatro monos rhesus macho (*Macaca mulatta*), cada uno con un peso de 7,0-8,0 kg. Cada mono se mantuvo con una dieta de 7-12 galletas de mono (Purina Monkey Chow Jumbo n.º 5037) y una pieza de fruta fresca por día. Durante la semana, toda la comida fue entregada después de la sesión experimental, mientras que los fines de semana, la comida se entregó entre las 9 a.m. y el mediodía. El agua estuvo disponible gratuitamente en todo momento. La sala en la que se alojaron los monos se mantuvo en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, con luces encendidas de 7 a.m. a 7 p.m.

Los monos tenían contacto visual, auditivo y olfativo con otros monos a lo largo del estudio. Los procedimientos operativos de autoadministración de alimentos brindan una oportunidad de manipulación y enriquecimiento ambiental.

15 Aparato: Cada mono fue alojado individualmente en una cámara de acero inoxidable (56 x 71 x 69 cm) bien ventilada. Las jaulas caseras de todos los monos se modificaron para incluir un panel operante (28 x 28 cm) montado en la pared frontal. Se dispusieron tres teclas de respuesta translúcidas cuadradas (6,4 x 6,4 cm) separadas 2,54 cm en una fila horizontal a 3,2 cm de la parte superior del panel operante. Cada tecla puede transiluminarse con luces de estímulo rojas o verdes (LED superbrillantes). Además, el panel operante soportaba un dispensador de gránulos montado externamente (Gerbrands, Modelo G53 10, Arlington, MA) que suministraba 1 g de gránulos de alimentos con sabor a fruta (Precision Primate Pellets Formula L/I Banana Flavor, P. J. Noyes Co., Lancaster, NH) a un recipiente de comida montado en la jaula debajo del panel de respuesta operante. La operación de los paneles operantes y la recogida de datos se realizaron con computadoras y sistemas de interfaz compatibles con IBM (MedAssociates; St. Albans, VT) ubicados en una habitación separada.

25 Entrenamiento de discriminación: El entrenamiento de discriminación se realizó 5 días por semana durante sesiones diarias compuestas de múltiples ciclos. Cada ciclo consistió en un período de tiempo de espera de 15 minutos seguido de un período de respuesta de 5 minutos. Durante el tiempo de espera, todas las luces de estímulo se mantuvieron apagadas y la respuesta no tuvo consecuencias programadas. Durante el período de respuesta, las teclas de respuesta derecha e izquierda se transiluminaron en rojo o verde, y los monos podían ganar hasta 10 gránulos de comida respondiendo bajo un calendario de presentación de alimentos FR 30. Para los cuatro monos en este estudio, la tecla izquierda se iluminó en verde y la tecla derecha se iluminó en rojo. La tecla central no se iluminó en ningún momento, y responder a la tecla central no tuvo consecuencias programadas. Si todos los gránulos de comida disponibles se entregaron antes del final del período de respuesta de 5 minutos, las luces de estímulo que iluminaban las teclas de respuesta se apagaron y la respuesta no tuvo consecuencias programadas durante el resto del período de 5 minutos.

40 En los días de entrenamiento, los monos recibieron una inyección i.m. de solución salina o 0,40 mg/kg de cocaína 5 minutos después del comienzo de cada período de tiempo de espera (es decir, 10 minutos antes del período de respuesta). Después de la administración de solución salina, responder solo con la tecla verde (la tecla apropiada para solución salina) produjo comida, mientras que tras la administración de 0,40 mg/kg de cocaína, solo responder con la tecla roja (la tecla apropiada para el medicamento) produjo alimentos. Las respuestas sobre la tecla inapropiada restablecen el requisito de FR en la tecla apropiada. Las sesiones consistieron en 1 a 5 ciclos, y si se administró la dosis de entrenamiento de cocaína, se administró solo durante el último ciclo. Por tanto, los días de entrenamiento consistieron en 0 a 5 ciclos salinos seguidos de 0 a 1 ciclos de drogas.

Durante cada período de respuesta, se determinaron 3 variables dependientes utilizando las siguientes ecuaciones.

1) Porcentaje de respuesta apropiada a inyección antes del suministro del primer reforzador.

$$\frac{\text{Respuestas apropiadas a inyección emitidas antes del primer reforzador}}{\text{antes del suministro del primer reforzador}} \times 100$$

2) Porcentaje de respuesta apropiada a inyección durante todo el período de respuesta.

$$\frac{\text{Respuestas apropiadas a inyección emitidas durante el período de respuesta}}{\text{durante el período de respuesta}} \times 100$$

3) Tasa de respuesta

$$\frac{\text{Respuesta total emitida durante el período de respuesta}}{\text{Tiempo total teclas de respuesta transiluminadas}} \times 100$$

Se consideró que los monos habían adquirido discriminación para cocaína cuando se cumplieron los siguientes tres criterios durante 7 de 8 sesiones de entrenamiento consecutivas: 1) el porcentaje de respuesta apropiada a inyección antes del suministro del primer reforzador fue mayor o igual a 80 % para todos los ciclos; 2) el porcentaje de respuesta apropiada a inyección para todo el ciclo fue mayor o igual a 90 % para todos los ciclos; 3) las tasas de respuesta

durante los ciclos de entrenamiento con solución salina fueron superiores a 0,5 respuestas por segundo.

Pruebas de discriminación: Una vez los monos cumplieron los niveles de criterio de discriminación de cocaína, las pruebas comenzaron. Las sesiones de prueba fueron idénticas a las sesiones de entrenamiento, excepto que 1) respondieron en cualquiera de los alimentos clave producidos y 2) el compuesto de prueba (0,1 - 18 mg/kg) se administró utilizando un protocolo de sustitución. En el protocolo de sustitución, el compuesto de prueba se administró solo, en lugar de solución salina o cocaína, utilizando un procedimiento de dosificación acumulada. Los monos recibieron una inyección de compuesto de prueba al comienzo de cada ciclo de una sesión de ciclo múltiple, y cada dosis aumentó la dosis total en 1/4 o 1/2 unidades logarítmicas.

Las sesiones de prueba se realizaron solo si se cumplieron los tres criterios enumerados anteriormente en "Criterios de discriminación" durante el día de entrenamiento inmediatamente anterior al día de la prueba. Los datos medios de los ciclos salinos y farmacológicos durante el día de entrenamiento inmediatamente anterior al día de prueba inicial sirvieron como datos de control para el día de prueba posterior. Si la respuesta no cumplió con los niveles de criterio de rendimiento discriminatorio, después se continuó el entrenamiento hasta que se obtuvieron los niveles de rendimiento del criterio durante al menos dos días consecutivos.

Análisis de datos: Se trazaron gráficos de sujetos individuales del porcentaje de respuesta apropiada a cocaína (para todo el período de respuesta) y la tasa de respuesta en función de la dosis del compuesto de prueba (escala logarítmica). Los datos de control de los ciclos de entrenamiento con solución salina y cocaína también se incluyen en cada gráfico para comparación. Se consideró que el compuesto de prueba se había generalizado a cocaína si alguna dosis del compuesto de prueba producía al menos un 90 % de respuesta apropiada a la cocaína. Los valores de DE50 se definieron como la dosis del compuesto de prueba que produjo un 50 % de respuesta apropiada a cocaína, y los valores de DE50 se calcularon por interpolación lineal en todos los monos en los que el compuesto de prueba produjo dependiente de la dosis ≥ 50 % de la respuesta apropiada a la cocaína.

Drogas: Se disolvió clorhidrato de cocaína en solución salina estéril. El compuesto de prueba se disolvió en agua destilada. (Resultados)

Durante los días de entrenamiento anteriores a los días de prueba, los monos respondieron casi exclusivamente a la tecla de solución salina durante los ciclos de solución salina (respuesta media adecuada a la solución salina = 98,75 + 1,25 %) y exclusivamente a la tecla de cocaína durante los ciclos de cocaína. Las tasas de respuesta promedio fueron 1,79 ($\pm 0,44$) y 2,58 ($\pm 0,67$) respuestas/s durante los ciclos de entrenamiento con solución salina y drogas, respectivamente. Con respecto a las tasas de respuesta de control salino, la dosis de entrenamiento de cocaína aumentó las tasas de respuesta en los monos 92N012 y L958, no tuvo efecto sobre las tasas de respuesta en el mono 186F, y disminuyó las tasas de respuesta en el mono 153F.

El compuesto de prueba (0,1 - 18 mg/kg) sustituyó completamente el estímulo de entrenamiento de cocaína en los cuatro monos. En los cuatro monos, las dosis de compuesto de prueba que sustituyeron a la cocaína produjeron efectos en tasas de respuesta similares a las producidas por la dosis de entrenamiento de cocaína. Específicamente, el compuesto de prueba aumentó las tasas de respuesta en los monos 92N012, no tuvo efecto sobre las tasas de respuesta en el mono 186F, y disminuyó las tasas de respuesta en el mono 153F. En todo el intervalo de dosis probado, el compuesto de prueba no produjo efectos de comportamiento evidentes en ninguno de los monos.

Tabla 1: Valores de DE50 (mg/kg) para el compuesto de prueba en la producción de respuesta apropiada a cocaína en monos individuales.

Mono	DE50
92N012	1,8
153F	5,6
L958	5,6
186F	13,4

Estos hallazgos sugieren que el compuesto de prueba produce efectos conductuales similares a la cocaína en monos rhesus y es aproximadamente 20 veces menos potente que la cocaína.

Ejemplo 3

El compuesto de prueba (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) se probó para determinar los efectos sobre la autoadministración de cocaína en monos rhesus. Los monos rhesus fueron entrenados para autoadministrarse cocaína (0,032 mg/kg/iny, i.v.) y 1 g de gránulos de comida con sabor a plátano durante sesiones experimentales de 2 horas en el Procedimiento de Evaluación Rápida. Cada sesión constaba de cuatro componentes de 20 minutos de disponibilidad de drogas (100 minutos), cada uno separado por un período de tiempo de espera de 5 minutos. Los cuatro componentes de disponibilidad de medicamentos fueron precedidos y seguidos por componentes de disponibilidad de alimentos de 9 minutos. Durante el entrenamiento, las dosis unitarias de cocaína se variaron entre los componentes de la sesión (0,001 - 0,03 o 0,01 - 0,32 mg/kg/iny) para proporcionar curvas de efecto de dosis

completas para la autoadministración de cocaína. La posición y pendiente de la curva dosis-efecto variaron entre los monos y, generalmente, estaba representada por una función de forma de U invertida característica para la autoadministración de cocaína bajo esquemas de relación fija. En algunas sesiones, la dosis unitaria de cocaína en el pico de la curva de dosis-efecto para autoadministración i.v. (0,0032 o 0,032 mg/kg/iny) se mantuvo constante en todos los componentes de la sesión. Después de que las curvas basales de dosis-efecto de cocaína y los efectos de disponibilidad de la dosis máxima durante toda la sesión se mantuvieran estables, se iniciaron experimentos con el compuesto de prueba.

Estudios de variación de dosis con compuesto de prueba

Se realizaron dos tipos de experimentos de autoadministración de cocaína para evaluar el pretratamiento con el compuesto de prueba: (1) estudios de variación de dosis de compuesto de prueba y (2) efectos de una dosis única de compuesto de prueba sobre curvas de dosis-efecto de cocaína. En experimentos iniciales de variación de dosis, el compuesto de prueba se estudió en monos individuales administrando dosis i.m. de 10 - 32 mg/kg 30 minutos antes de la sesión. Los datos promediados para el grupo de monos muestran que el compuesto de prueba de 18 o 32 mg/kg disminuyó notablemente el comportamiento de autoadministración mantenido por la dosis unitaria máxima de cocaína i.v. sin interrumpir constantemente el comportamiento mantenido por alimento en monos individuales. La dosis más baja de compuesto de prueba (10 mg/kg) no tuvo efectos consistentes sobre la autoadministración de cocaína.

Efectos agudos del compuesto de prueba en la curva dosis-efecto de cocaína.

A continuación, el procedimiento de evaluación rápida se utilizó para evaluar los efectos de una dosis única de compuesto de prueba en la autoadministración de un intervalo de dosis unitarias de cocaína en una sola sesión experimental. Los datos promediados para el grupo de monos muestran que el pretratamiento con 32 mg/kg de compuesto de prueba disminuyó el comportamiento de autoadministración de cocaína durante la disponibilidad de dosis unitarias de cocaína i.v. que van de 0,032 a 0,32 mg/kg y aumentó o no cambió las tasas de respuesta durante la disponibilidad de solución salina o dosis unitarias más bajas de cocaína. Durante los estudios de evaluación rápida, el comportamiento mantenido por alimento se interrumpió en dos monos y no se vio afectado en los dos monos restantes, resultando en una disminución > 50 % en las tasas de respuesta promedio antes o después de las sesiones de autoadministración de cocaína. Estos datos indican que el compuesto de prueba puede reducir la autoadministración de dosis unitarias i.v. más altas de cocaína sin efectos consistentes en el comportamiento mantenido por alimento.

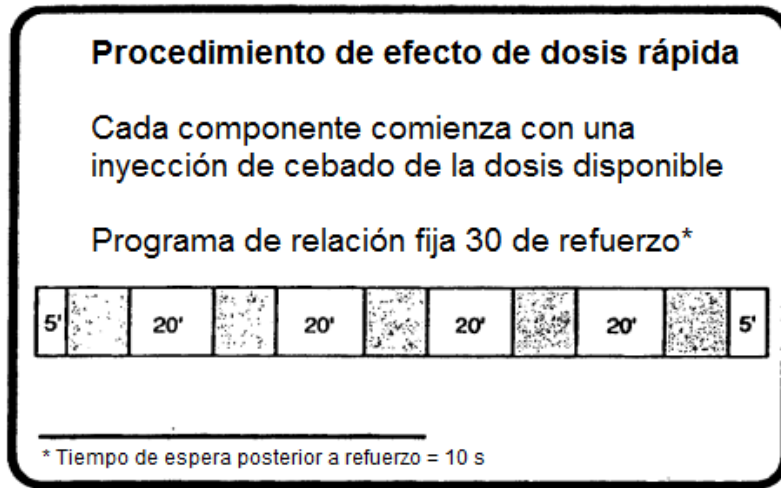
(Métodos)

Sujetos. Cinco monos rhesus macho (*Macaca mulatta*), 89B013, 96D155, 97D105, RQ22 15, y 93N082, se entrenaron para responder a la entrega de gránulos de plátano de 1 g bajo un programa de valores gradualmente crecientes de un programa de relación fija (FR) hasta que el rendimiento se mantuvo bajo el programa de respuesta terminal FR 30. Después, se implantó quirúrgicamente un catéter intravenoso de doble lumen en condiciones asépticas en cada mono. Posteriormente, los monos se entrenaron para responder a cocaína (véase posteriormente). Todos los monos se mantuvieron en condiciones de alojamiento idénticas a las especificadas en el contrato DA-7-8073. Los monos individuales tenían contacto visual, auditivo y olfativo con otros monos, y se proporcionaron varios tipos de dispositivos de enriquecimiento en la cámara de origen.

Aparato. Todo el equipo experimental fue idéntico al utilizado en nuestros estudios de autoadministración de drogas descritos anteriormente. Resumiendo, cada mono fue alojado individualmente en una cámara de acero inoxidable bien ventilada (64 x 64 x 79 cm). Las jaulas domésticas de todos los monos se modificaron para incluir un panel operante (28 x 28 cm) montado en la pared frontal y equipado con teclas de respuesta que podrían iluminarse con luces de estímulo (LED) rojas o verdes. El panel operante también soportaba un dispensador de gránulos montado externamente (Gerbrands, Modelo G5210) que entregaba 1 g de gránulos de alimentos con sabor a fruta (PJ Noyes Co., Lancaster, NH) a un recipiente de comida montado en la jaula debajo del panel de respuesta operante. Dos bombas de jeringa (Modelo B5P-IE, Braintree Scientific, Braintree, MA; o modelo 980210, Harvard Apparatus, South Natick, MA) se montaron encima de cada jaula para administrar soluciones salinas o medicamentos a través de los catéteres intravenosos de doble luz. El funcionamiento de los paneles operantes y la recogida de datos se realizaron con una computadora compatible con LBM suministrada por Med Associates, Inc., y ubicada en una habitación adyacente. El hardware de control experimental fue suministrado por Med Associates, Inc., y fue controlado por un software personalizado escrito en MedState Notation.

Sesiones de prueba. A continuación se muestra un diagrama del Procedimiento de evaluación rápida. Las sesiones de prueba se realizaron dos veces al día a partir de las 11 a.m. y las 3 p.m. En cada momento, las luces de la sala se apagaron y se activó un panel de respuesta iluminado para comenzar una sesión de dos horas (véase el diagrama a continuación). Cada sesión constaba de seis componentes de respuesta separados por períodos de tiempo de espera de cinco minutos. Durante el primer y último componentes (los componentes del alimento), estuvo disponible 1 g de gránulos de comida con sabor a plátano bajo un FR 30; programa TO 10 s durante cinco minutos. Durante el segundo, tercer, cuarto y quinto componentes (componentes de la droga) estuvieron disponibles inyecciones intravenosas de cocaína o solución salina bajo un FR 30; programa TO 10 s durante veinte minutos. La tecla de respuesta se iluminó

con luces rojas durante los componentes de los alimentos y con luces verdes durante los componentes del medicamento. Durante el tiempo de espera de 10 segundos después de cada suministro de reforzador, la tecla de respuesta se iluminó con luces amarillas. Durante los períodos de tiempo de espera entre componentes, las luces que iluminaban la tecla de respuesta se apagaron y la respuesta no tuvo consecuencias programadas. Cada componente de autoadministración de drogas de veinte minutos fue precedido por la iluminación de la luz amarilla durante 10 segundos junto con la administración no contingente de una inyección única de "cebado" de la dosis de cocaína o solución salina disponible durante el componente de prueba posterior.



Variación de la dosis unitaria de cocaína durante los componentes de autoadministración de drogas. La dosis unitaria de cocaína disponible para la autoadministración permaneció constante en todos los componentes durante las sesiones en las que la dosis de pico i.v. de cocaína estuvo disponible para autoadministración y varió entre los componentes durante la evaluación rápida de la función de dosis-efecto para autoadministración de cocaína. Para sesiones que implicaron evaluación rápida, la dosis unitaria disponible durante cada componente del fármaco se determinó mediante 1) la duración de cada infusión y el volumen resultante de cada infusión, y 2) la concentración de droga en la jeringa. Las diferentes duraciones de infusión dieron como resultado diferentes volúmenes de infusión de la siguiente manera: 32 ul en 0,32 segundos; 100 ul en 1 segundos; 320 ul en 3,2 segundos; 1000 ul en 10 segundos. La dosis unitaria real asociada con cada duración de infusión/volumen de infusión dependió de la concentración de cocaína en la jeringa. Por ejemplo, se usó una concentración de cocaína de 0,032 mg/kg/100 ul para las inyecciones de cocaína en el siguiente intervalo de dosis: 0,01 mg/kg en 32 ul; 0,032 mg/kg en 100 ul; 0,10 mg/kg en 320 ul; 0,32 mg/kg en 1000 ul. Cuando estuvieron disponibles diferentes dosis unitarias de cocaína en diferentes componentes de una sola sesión de prueba, la dosis de cocaína siempre se aumentó en orden ascendente. Además, el intervalo de dosis estudiadas durante las diferentes sesiones se varió de manera que se determinaran las curvas de dosis-efecto de cocaína superpuestas. Por ejemplo, se pudo estudiar un intervalo de 0,001, 0,0032, 0,01 y 0,032 mg/kg/inj de cocaína durante los cuatro componentes de droga de una sesión, y un intervalo de 0,01, 0,032, 0,10 y 0,32 mg/kg/inj durante los cuatro componentes de otra sesión de prueba.

Procedimiento de entrenamiento y duración del entrenamiento. La capacitación bajo el procedimiento de evaluación rápida comenzó con sesiones que solo incluían los dos componentes de alimentación. Durante los componentes de droga, todas las luces se apagaron y los sujetos efectivamente estuvieron en un período de tiempo de espera. Este entrenamiento inicial continuó hasta que la respuesta para los gránulos de alimentos se mantuvo de manera confiable bajo el calendario FR 30 (FR 10 para 93N082). Después de que el rendimiento mantenido por alimento fue estable, los componentes de droga se agregaron a la sesión y se inició el entrenamiento de autoadministración de cocaína. Todos los sujetos se entrenaron para responder a cocaína bajo el calendario de respuesta FR 30 utilizado para el comportamiento mantenido por alimento (calendario de respuesta FR 10 para 93N082). Entrenamiento posterior incluyó las siguientes fases:

(1) Inicialmente, todos los monos se entrenaron para autoadministrarse 0,032 mg/kg/inj de cocaína durante los cuatro componentes de droga sin inyecciones de "cebado" no contingentes de cocaína y sin restricción en el número de inyecciones que podrían autoadministrarse en cada componente. El entrenamiento de extinción también se inició mediante la sustitución de solución salina por cocaína durante toda la sesión. La sustitución de solución salina se introdujo en una doble alternancia (dos sesiones de autoadministración de cocaína seguidas de dos sesiones de disponibilidad de solución salina) o incluso con mayor frecuencia si la extinción satisfactoria de la respuesta mantenida con solución salina no era aparente.

(2) Después de que la extinción confiable fue evidente, el procedimiento de entrenamiento se modificó para incorporar inyecciones de cebado no contingentes al comienzo de cada componente del fármaco. Inicialmente, la

inyección de cebado fue de 0,032 mg/kg de cocaína al comienzo de cada componente durante el cual la cocaína estaba disponible y 100 ul de solución salina al comienzo de cada componente durante el cual la solución salina estuvo disponible. Generalmente, el comportamiento de extinción no se vio muy afectado por la introducción de inyecciones de cebado.

(3) Después de varias semanas de exposición a las inyecciones de cebado, el procedimiento se modificó aún más para presentar varias dosis unitarias de cocaína durante los componentes de autoadministración de la sesión. En algunas sesiones, la jeringa se llenó con una solución de cocaína ajustada para administrar 0,032 mg/kg/iny y las duraciones de bomba y los volúmenes de inyección se variaron para administrar inyecciones de 0,01, 0,032, 0,1 y 0,32 mg/kg durante los sucesivos componentes de la sesión (intervalo alto). En otras sesiones, la jeringa se llenó con una solución de cocaína ajustada para administrar 0,0032 mg/kg/iny y las duraciones de la bomba y los volúmenes de inyección se variaron para administrar inyecciones de 0,001, 0,0032, 0,01 y 0,032 mg/kg/iny durante los sucesivos componentes de la sesión (intervalo bajo). Durante las sesiones de extinción salina, la jeringa se llenó con solución salina y se administraron volúmenes crecientes de solución salina (32 ul - 11000 ul) a través de los componentes de la sesión sucesiva.

Al mismo tiempo que se introdujeron dosis variables de cocaína durante el entrenamiento, la magnitud de la inyección de cebado no contingente también cambió para que la dosis administrada, en lugar de ser constante (0,032 mg/kg), fuera igual a la dosis unitaria disponible para la autoadministración durante el componente inmediatamente siguiente. Después de estas modificaciones, el entrenamiento continuó sin más cambios según el programa que se muestra a continuación.

Los experimentos con el compuesto de prueba se realizaron administrando dosis seleccionadas por vía intramuscular 30 minutos antes de las sesiones experimentales. Siempre que los datos de sesiones inmediatamente anteriores fueran comparables a los valores de control para la autoadministración de cocaína y la extinción de solución salina, Las sesiones de prueba generalmente ocurrían los martes o viernes. Cuando los datos de las sesiones inmediatamente anteriores a las sesiones de prueba programadas variaron apreciablemente de los valores de control para la autoadministración de cocaína o la extinción de solución salina (es decir, una disminución del 50 % o más en la tasa de respuesta o el número de infusiones a una o más dosis de control de cocaína), La evaluación del compuesto de prueba se suspendió hasta que se obtuvieron nuevamente valores consistentes.

Programa de intervalo de dosis para el procedimiento de efecto de dosis rápida

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	
Sal	Bajo	Pico	Sal	Alto	Sal	Alto	A.M.
Sal	Pico	Pico	Sal	Pico	Pico	Pico	P.M.

Análisis de datos. Las principales variables dependientes para estos estudios fueron el número de reforzadores (gránulos o inyecciones de alimentos) administrados durante cada componente de la sesión de prueba y la tasa de respuesta (pulsaciones de teclas de respuesta por segundo). Las tasas de respuesta se calcularon dividiendo el número de respuestas en el componente de la sesión por el número de segundos en el componente, excluyendo el tiempo transcurrido durante los tiempos de espera de 10 segundos después de cada entrega. Para monos individuales, el número de reforzadores por componente se correlacionó muy estrechamente con las tasas de respuesta según este procedimiento porque los monos respondían bajo un programa de proporción fija, la duración del tiempo de espera posterior al reforzador fue corta (10 segundos) y, después del entrenamiento, el número de reforzadores por componente no fue limitado.

Drogas. La cocaína HCl y el compuesto de prueba se disolvieron en solución salina estéril. La cocaína estaba disponible para la autoadministración intravenosa y el compuesto de prueba se inyectó por vía intramuscular 30 minutos antes del inicio de la sesión.

(Resultados)

Estudios de variación de dosis con compuesto de prueba

Autoadministración de cocaína. Cuando una dosis unitaria máxima de cocaína (0,0032 o 0,032 mg/kg/iny) es tubo disponible para la autoadministración i.v., la administración previa a la sesión del compuesto de prueba tuvo efectos sobre la respuesta que variaron en relación con la dosis previa al tratamiento. Promediado para el grupo de monos, las dosis de pretratamiento más bajas e intermedias del compuesto de prueba no tuvieron un efecto apreciable, considerando que la dosis más alta de pretratamiento del compuesto de prueba, 32 mg/kg, produjo una disminución de aproximadamente 50 % en la autoadministración de la dosis unitaria máxima de cocaína i.v. Reflejando datos promediados, la dosis más baja de compuesto de prueba, 10 mg/kg, no alteró el comportamiento de autoadministración de cocaína i.v. en ninguno de los cuatro monos, y la dosis de pretratamiento intermedio del compuesto de prueba, 18 mg/kg, disminuyó la autoadministración de la dosis unitaria máxima de cocaína i.v. en aproximadamente 50 % en un solo mono, 89B013. La dosis intermedia del compuesto de prueba no alteró

apreciablemente el comportamiento de autoadministración i.v. en los tres sujetos restantes.

Sin embargo, la dosis más alta de pretratamiento del compuesto de prueba, 32 mg/kg, redujo la autoadministración de la dosis unitaria máxima de cocaína i.v. en 50 % o más en cada uno de los tres monos en los que se estudió.

Comportamiento mantenido por alimento. Promediado para el grupo de monos, las dosis de pretratamiento del compuesto de prueba solo tuvieron efectos inconsistentes sobre el comportamiento mantenido por alimento durante los estudios de intervalo de dosis. La dosis más baja de compuesto de prueba, 10 mg/kg, disminuyó la respuesta mantenida por alimento solo en el componente después de la autoadministración de cocaína i.v. (Alimento 2) en dos de cuatro monos, 96D155 y 93N082. El rendimiento mantenido por alimento antes o después de la autoadministración de cocaína i.v. (Alimento 1 y Alimento 2) no se modificó en los dos monos restantes, 89B013 y RQ2215. La dosis intermedia de pretratamiento del compuesto de prueba, 18 mg/kg, también disminuyó en gran medida el comportamiento mantenido por alimento en el componente después de la autoadministración de cocaína i.v. (Alimento 2) en dos monos, 89B013 y 93N082 pero no cambiaron el comportamiento en el Alimento 2 en los dos sujetos restantes, 96D155 y RQ2215. El comportamiento mantenido por alimento en el componente antes de la autoadministración de cocaína i.v. (Alimento 1) no se vio afectado de manera apreciable por 18 mg/kg de compuesto de prueba en ningún mono. El pretratamiento con la dosis más alta de compuesto de prueba (32 mg/kg) disminuyó notablemente el rendimiento mantenido por alimento antes y después de los componentes de la autoadministración de cocaína i.v. (Alimento 1 y Alimento 2) en un mono, 93N082 pero no alteró la respuesta en ninguno de los componentes de alimento en los dos monos restantes, 96D155 y RQ2215.

Efectos del compuesto de prueba (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) en la autoadministración de cocaína [Procedimiento de efecto de dosis rápida]

Datos de dosis-efecto de cocaína. Basándose en los resultados descritos anteriormente de los estudios de intervalo de dosis, el compuesto de prueba se estudió más a fondo evaluando cómo un pretratamiento i-m. con 32 mg/kg de compuesto de prueba modificó la autoadministración de un intervalo de dosis unitarias de cocaína i.v. El mono 89B013 perdió la permeabilidad del catéter antes de estos experimentos y fue reemplazado por el mono 97D105. Los efectos del compuesto de prueba sobre la autoadministración de dosis unitarias más altas de cocaína (0,032 - 0,32 mg/kg/iny) diferían cualitativamente de sus efectos durante la disponibilidad de solución salina o las dosis unitarias más bajas de cocaína (0,001 - 0,01 mg/kg/iny). Promediado para el grupo de monos, el compuesto de prueba aumentó la respuesta durante los componentes de disponibilidad de solución salina y durante la disponibilidad de dosis bajas de cocaína i.v. (0,001 - 0,01 mg/kg). Por otro lado, el compuesto de prueba disminuyó el comportamiento de autoadministración durante la disponibilidad de dosis unitarias más altas de cocaína i.v. (0,032-0,32 mg/kg).

Los datos promediados reflejan los efectos del compuesto de prueba que fueron consistentes en tres de los cuatro monos (96D155, 93N082 y 97D105). En estos sujetos, 32 mg/kg de compuesto de prueba aumentaron la respuesta durante los componentes en los que estaban disponibles soluciones salinas o bajas dosis de cocaína (0,001 - 0,01 mg/kg) para la autoadministración i.v. y un comportamiento de autoadministración i.v. reducido durante la disponibilidad de dosis unitarias más altas de cocaína en el segmento descendente de la curva de dosis-respuesta en forma de U invertida. En el cuarto mono, RQ2215, los efectos del pretratamiento con 32 mg/kg de compuesto de prueba fueron menos prominentes. La respuesta durante la disponibilidad de solución salina o dosis unitarias de cocaína i.v. que oscilaban entre 0,001 - 0,032 mg/kg/inyección aumentó inconsistentemente, mientras que la respuesta durante la disponibilidad de las dosis unitarias más altas de 0,1 y 0,32 mg/kg de cocaína no cambió.

Comportamiento mantenido por alimento. Promediado para el grupo de monos, 32 mg/kg de compuesto de ensayo produjeron una disminución marcada (> 50 %) en la respuesta mantenida por los alimentos durante los componentes de los Alimentos 1 y 2 de la sesión durante la evaluación rápida de la curva de dosis-respuesta para la autoadministración de cocaína i.v. Los resultados promediados reflejan disminuciones en el comportamiento mantenido por alimento en tres de los cuatro sujetos antes o después de la autoadministración de cocaína i.v. (componentes de Alimento 1 y Alimento 2). Por tanto, la respuesta disminuyó moderadamente (40 %) o casi se eliminó para, respectivamente, el mono RQ22 15 o los monos 93N082 y 97D 10 antes de la autoadministración de cocaína i.v. (componente de Alimento 1) y casi se eliminó para los monos 96D155, 93N082 y 97D105 después de la autoadministración de cocaína i.v. (componente de Alimento 2).

Los resultados de los estudios de intervalo de dosis con el compuesto de prueba indican que el pretratamiento con 32 mg/kg de compuesto de prueba disminuyó notablemente el comportamiento de autoadministración cuando la dosis unitaria máxima de cocaína i.v. estuvo disponible durante toda la sesión. Promediado en los monos, esta dosis de pretratamiento del compuesto de prueba no alteró consistentemente el comportamiento mantenido por alimento antes o después de los componentes en los que la cocaína i.v. estaba disponible para la autoadministración.

Los estudios posteriores confirmaron estos resultados y los ampliaron al mostrar que, en promedio, el compuesto de prueba (32 mg/kg) aumentó la respuesta durante la disponibilidad de solución salina o dosis unitarias bajas a intermedias de cocaína i.v. y disminuyó la autoadministración de dosis unitarias más altas de cocaína i.v. La combinación de estos efectos dio como resultado un desplazamiento hacia la izquierda y hacia arriba de la porción descendente de la curva de dosis-efecto de cocaína. Los efectos del compuesto de prueba sobre la autoadministración

de cocaína fueron acompañados por interrupciones en el rendimiento mantenido por alimento que se observaron de manera más consistente entre los monos que durante los estudios de intervalo de dosis. Estos resultados indican que el pretratamiento con el compuesto de prueba puede disminuir la autoadministración de cocaína de manera consistente con un perfil de acción agonista.

5

Referencias citadas

La discusión de las referencias en este documento tiene la intención de resumir las afirmaciones hechas por sus autores y no se admite que ninguna referencia constituya un estado de la técnica. Los solicitantes se reservan el derecho de cuestionar la precisión y pertinencia de las referencias citadas. La presente invención no se limitará en términos de las realizaciones particulares descritas en esta solicitud, que pretenden ser ilustraciones individuales de aspectos individuales de la invención. Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de esta invención sin apartarse de su espíritu y alcance, como será evidente para los expertos en la materia. Funcionalmente etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N metilglucamina, y similares.

10

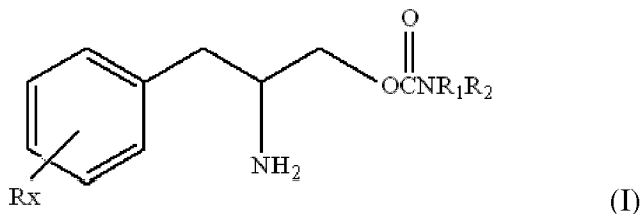
15

20

Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de restos de amina en el compuesto original con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico y ácidos alcano y arenosulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de métodos y aparatos equivalentes dentro del alcance de la invención, además de los enumerados en este documento serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior. Dichas modificaciones y variaciones están destinadas a entrar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. La presente invención está limitada solo por los términos de las reivindicaciones adjuntas.

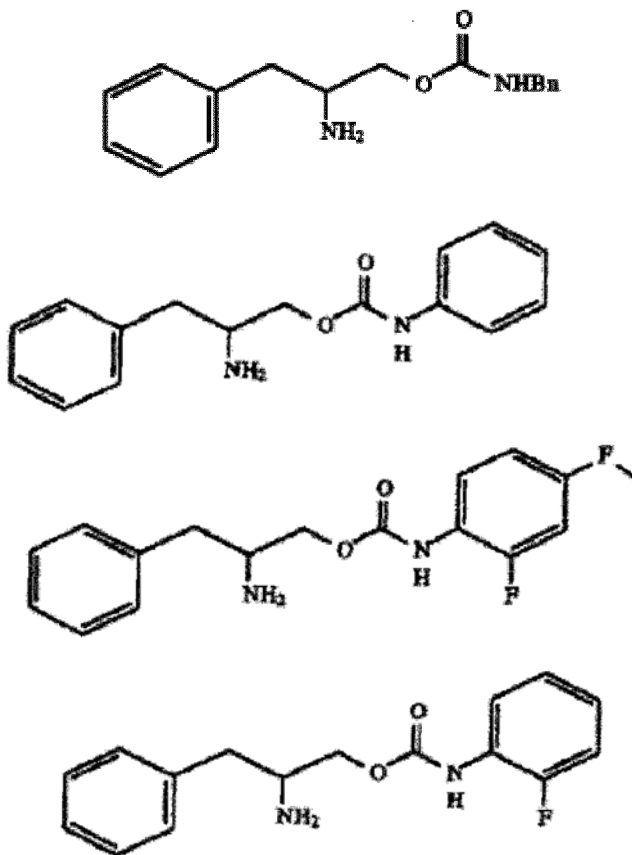
REIVINDICACIONES

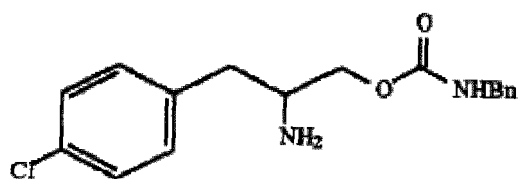
1. Una composición para uso en el tratamiento de una drogadicción que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo,
 en donde la droga adictiva es cocaína, y
 en donde el compuesto de carbamato se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de carbamato que tiene la Fórmula estructural (1)



en donde,

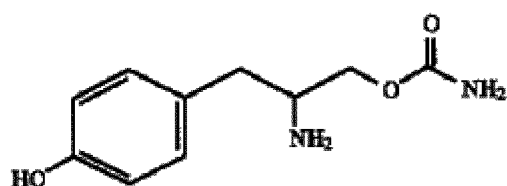
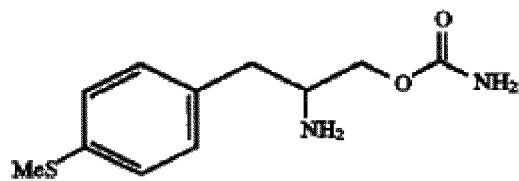
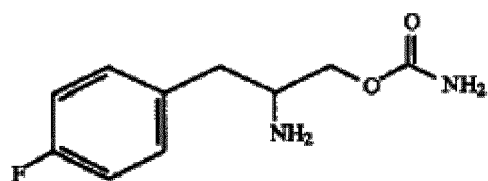
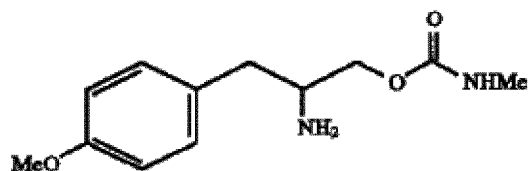
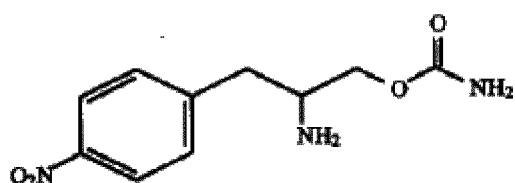
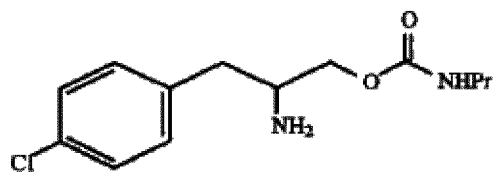
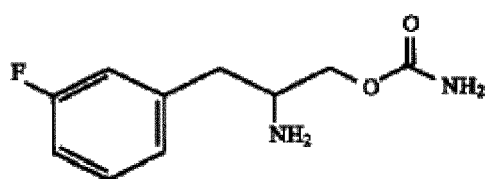
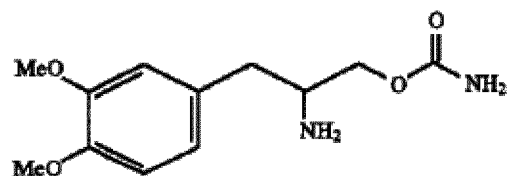
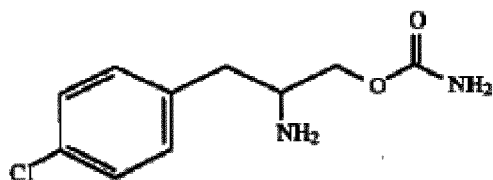
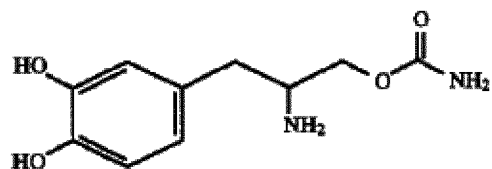
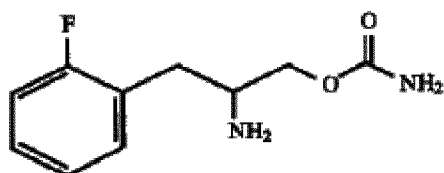
R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo, y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,
 x es un entero de 1 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3,
 R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y
 R₁ y R₂ pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo y arilo, en donde el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí o con el átomo de oxígeno; y
 los compuestos representados por las siguientes estructuras:

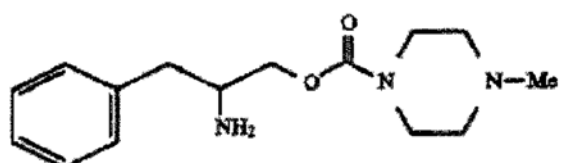
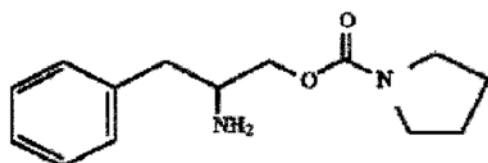
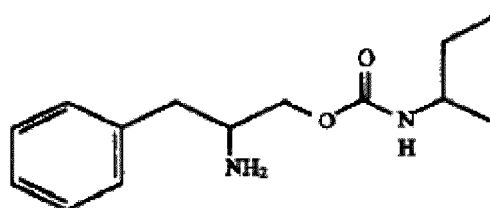
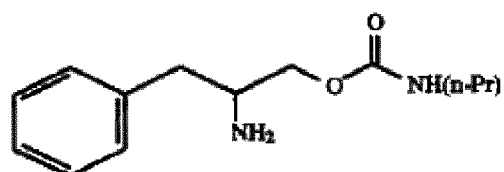
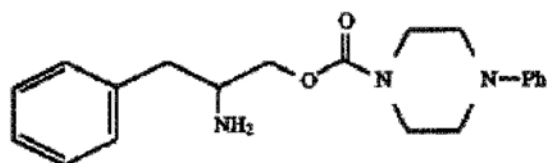
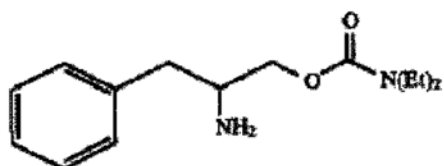
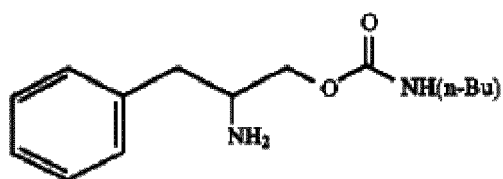
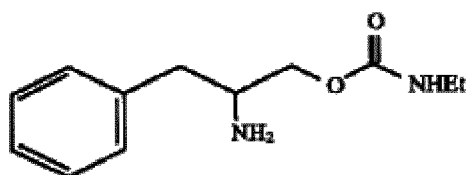
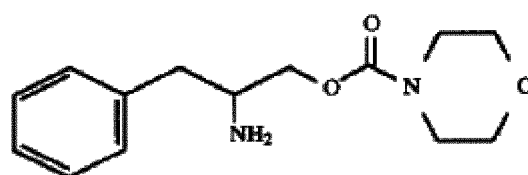
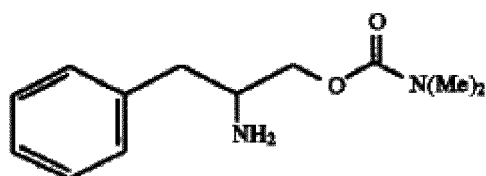
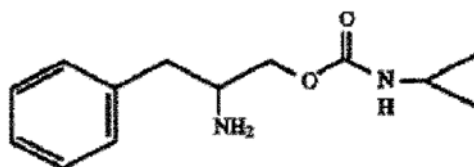
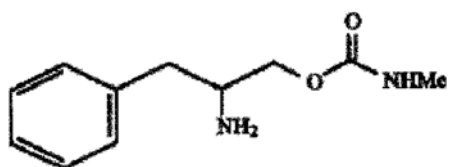
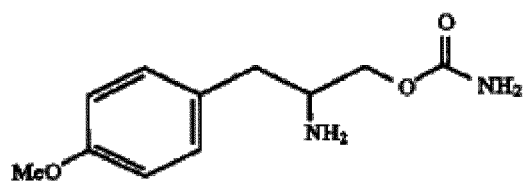


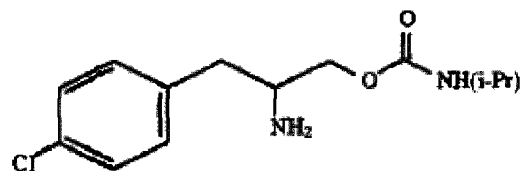
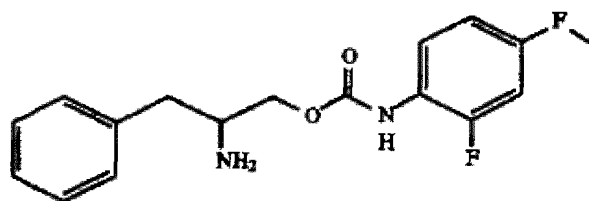
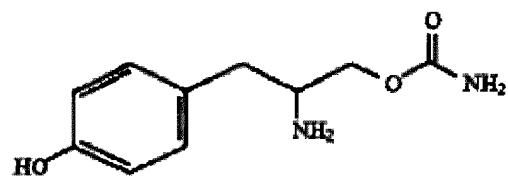
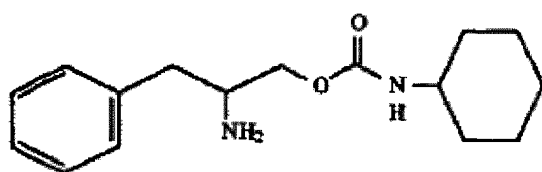
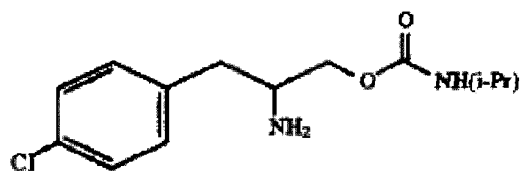
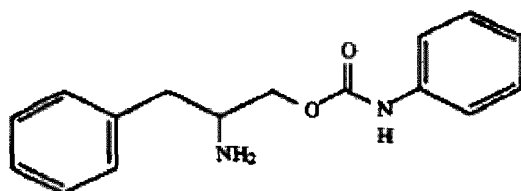
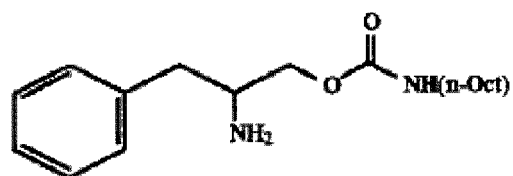
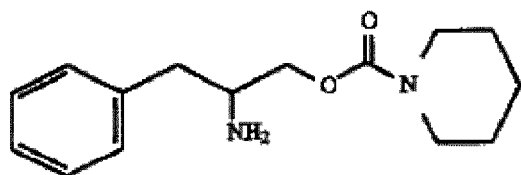
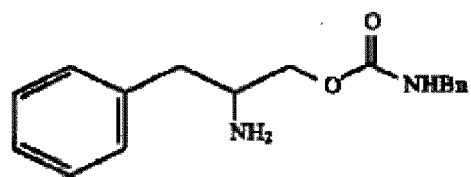
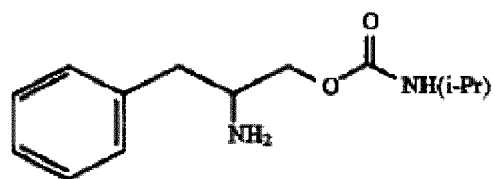


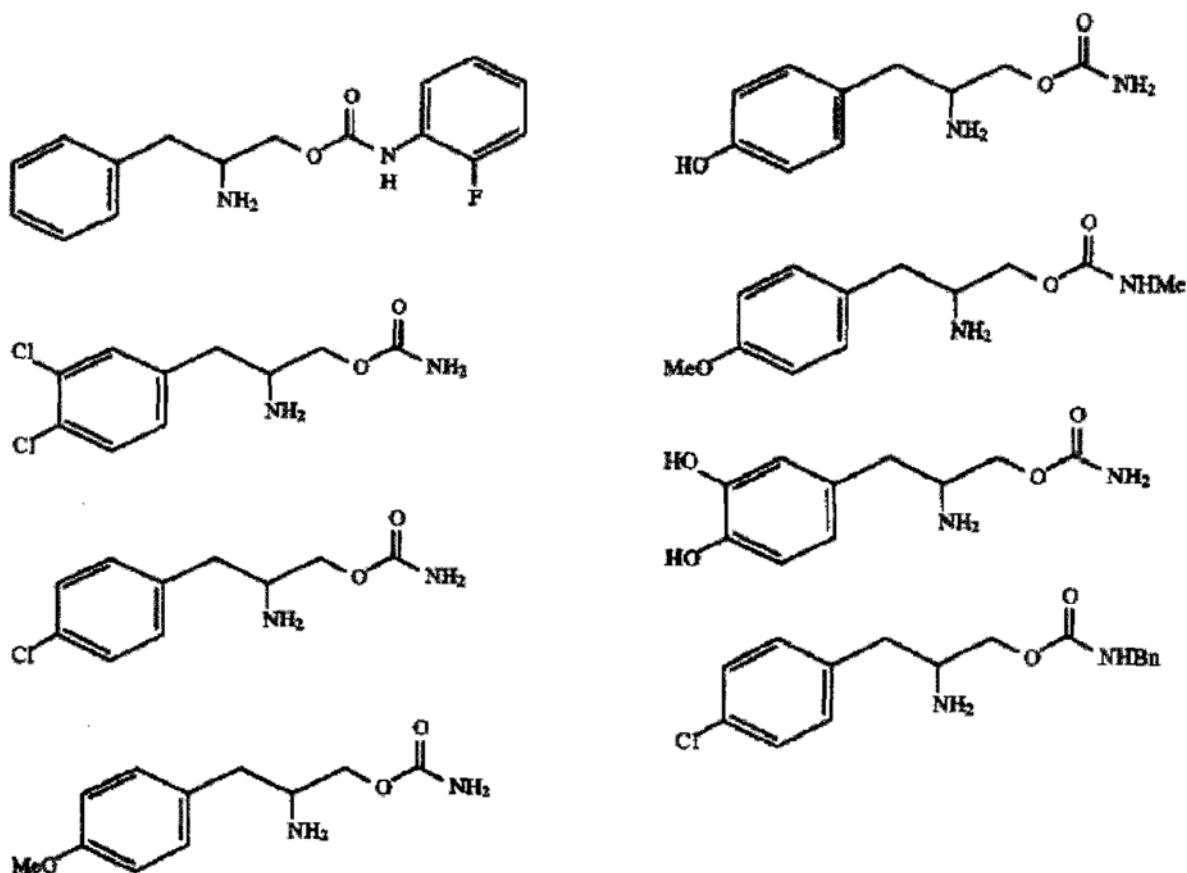
2. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la siguiente estructura:

5







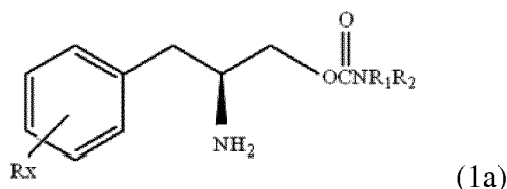


3. La composición para el uso de la reivindicación 1 en donde R es hidrógeno y $x = 1$.

5 4. La composición para el uso de la reivindicación 1 en donde R, R₁ y R₂ son hidrógeno y $x = 1$.

5. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero del compuesto que tiene la Fórmula estructural (1).

10 6. La composición para el uso de la reivindicación 5, en donde el enantiómero es el enantiómero (S) o (L) según se representa mediante la Fórmula Estructural (1a):



15 en donde,

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

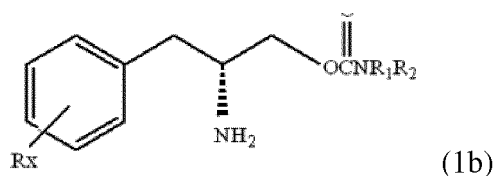
x es un entero de 1 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3;

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

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

7. La composición para el uso de la reivindicación 6, en donde Rx, R1 y R2 son hidrógeno y x es 1.

8. La composición para el uso de la reivindicación 5, en donde el enantiómero es el enantiómero (R) o (D), según se representa mediante la Fórmula Estructural (1b).



en donde,

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

x es un entero de 1 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3;

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

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

9. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde un enantiómero predomina en la cantidad de aproximadamente 90 % o mayor.

10. La composición para el uso de la reivindicación 9, en donde un enantiómero predomina en la cantidad de aproximadamente 98 % o mayor.

11. La composición para el uso de la reivindicación 8, en donde el enantiómero es (R)-(beta-amino-bencenopropil)carbamato.

12. La composición para el uso de la reivindicación 11, en donde el enantiómero de (R)-(beta-amino-bencenopropil)carbamato predomina en la cantidad de aproximadamente 90 % o mayor.

13. La composición para el uso de la reivindicación 12, en donde el enantiómero de (R)-(beta-amino-bencenopropil)carbamato predomina en la cantidad de aproximadamente 98 % o mayor.

14. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 300 mg/kg/dosis.