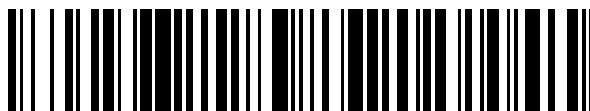


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 032**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2012 PCT/US2012/000335**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13019271**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 12820058 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2819516**

54 Título: **Uso de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo{3.1.0}hexano en el tratamiento de estados afectados por neurotransmisores de monoamina**

30 Prioridad:

30.07.2011 US 201161574231 P

22.12.2011 US 201113334066

21.06.2012 US 201213528940

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

13.08.2020

73 Titular/es:

**OTSUKA AMERICA PHARMACEUTICAL, INC.
(100.0%)
2440 Research Boulevard
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**MCKINNEY, ANTHONY ALEXANDER y
BYMASTER, FRANK**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

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

ES 2 779 032 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

5 Uso de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en el tratamiento de estados afectados por neurotransmisores de monoamina

Solicitudes relacionadas

10 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense con n.º de serie 61/574.231, presentada el 30 de julio de 2011.

Campo técnico

15 La presente invención se refiere a (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de TDAH, en el que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a dosificaciones de 50 a 100 mg, de 100 a 250 mg, o de 250 a 500 mg, una, dos, tres o cuatro veces al día, y a composiciones que comprenden (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano para dicho uso.

Antecedentes de la invención

20 El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del sistema nervioso central (SNC) caracterizado por la falta de atención, hiperactividad e impulsividad de desarrollo inapropiado (Buitelaar *et al.*, 2010; Spencer *et al.*, 2007). El TDAH es uno de los trastornos de desarrollo más común en niños con una incidencia del 5-10% (Scahill *et al.*, 2000; Polanczyk *et al.*, 2007). Si bien el TDAH se consideró alguna vez sólo como un trastorno infantil, puede continuar a lo largo de la adolescencia y hasta la etapa adulta. Se estima que el 2,9-4,4% de la población adulta tiene TDAH continuo (Kessler *et al.*, 2006; Faraone y Biederman, 2005). Los síntomas principales en adultos incluyen falta de atención, desorganización, falta de concentración y, en cierta medida, impulsividad, lo que da como resultado dificultades de funcionamiento, bajo logro educativo, bajo rendimiento en actividades vocacionales y educativas y malas relaciones sociales y familiares (Biederman *et al.*, 2006; Barkely *et al.*, 2006).

30 Las causas exactas de TDAH no se conocen, pero se ha postulado una disfunción de la corteza prefrontal y sus circuitos asociados como un déficit importante en TDAH (Arnsten, 2009). Coherente con esta noción es el hallazgo de que la función catecolaminérgica anómala desempeña un papel importante, particularmente en las regiones prefrontal-cortical (Arnsten 2009). Las catecolaminas norepinefrina (NE) y dopamina (DA) están altamente implicadas en varios dominios del conocimiento incluyendo la memoria de trabajo, la atención y la función ejecutiva. Por consiguiente, se piensa que estos neurotransmisores de monoamina funcionan en conjunto en la modulación de procesos cognitivos.

40 La farmacoterapia es una forma de tratamiento principal utilizada para reducir los síntomas de TDAH. Se usan habitualmente estimulantes tales como metilfenidato y anfetaminas para el TDAH. El mecanismo de acción principal de los estimulantes es la inhibición de los transportadores de DA y NE. Los estimulantes son eficaces contra los principales síntomas de TDAH y tienen una tasa de respuesta de aproximadamente el 70% (Spencer *et al.*, 2005). Sin embargo, las principales preocupaciones sobre los estimulantes incluyen riesgo de abuso, dependencia y diversión así como posibles efectos neurotóxicos de las anfetaminas (Berman *et al.*, 2009). El potencial abuso de estimulantes es particularmente problemático en adultos porque el abuso de sustancias es una comorbilidad común con el TDAH en adultos (Levin y Kleber, 1995; Ohlmeier, 2008).

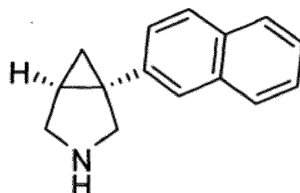
50 Otro fármaco importante usado para tratar TDAH es atomoxetina, que es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. Las principales ventajas de atomoxetina en comparación con los estimulantes son la falta de potencial de abuso, la dosificación una vez al día y el tratamiento superior de comorbididades tales como angustia y depresión. Sin embargo, la atomoxetina tiene una eficacia menor y tarda 2-4 semanas para la aparición de acción (Spencer *et al.*, 1998; Newcom *et al.*, 2008).

55 Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de productos farmacéuticos eficaces que puedan usarse en el tratamiento de TDAH y otros estados afectados por neurotransmisores de monoamina.

Sumario de realizaciones a modo de ejemplo

60 Se proporciona en el presente documento un inhibidor de la recaptación triple desequilibrado, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano tal como se muestra a continuación, y sales activas farmacéuticamente aceptables del mismo, y composiciones del mismo, para su uso tal como se define en la reivindicación 1 en el tratamiento de mamíferos, incluyendo humanos, que padecen signos y síntomas de trastornos del sistema nervioso central (SNC) y otros estados susceptibles al tratamiento que implica la administración de un inhibidor de la recaptación triple de monoamina, en el que el trastorno es TDAH, incluyendo TDAH adulto y TDAH infantil. Desequilibrado, tal como se usa en el presente documento, se refiere a los efectos relativos sobre cada uno de los transportadores de monoamina. En este caso, se hace referencia a un inhibidor de la recaptación triple con la

mayoría de la actividad contra el transportador de norepinefrina, un sexto como mucho para el transportador de dopamina y un catorceavo para el transportador de serotonina. Por el contrario, un inhibidor de la recaptación triple equilibrado tendría una actividad similar contra cada uno de los tres transportadores de monoamina.



(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se usa en el presente documento, está sustancialmente libre del enantiómero (-) correspondiente, (1S,5R)-(-)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano puede estar en forma de una sal activa farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de adición de ácido inorgánico y orgánico tales como sal de clorhidrato.

Se demuestra en el presente documento que el uso de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz en el tratamiento, la prevención, la mejora o la moderación de trastornos afectados por neurotransmisores de monoamina o aminas biógenas, específicamente trastornos que se mejoran inhibiendo la recaptación de norepinefrina y/o dopamina y/o serotonina.

Adicionalmente, se proporcionan en el presente documento composiciones combinatorias y medios de tratamiento coordinados usando agentes psicoterapéuticos adicionales o secundarios en combinación con (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los fármacos psicoterapéuticos secundarios adecuados para su uso en las composiciones y los métodos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fármacos de las clases generales de antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivos, estabilizadores del estado de ánimo, ansiolíticos, benzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio y antiinflamatorios. (Véase, por ejemplo, R J. Baldessarini en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª edición, capítulos 17 y 18, McGraw-Hill, 2005 para una revisión). Los antipsicóticos atípicos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, aripiprazol, ziprasidona, risperidona, quetiapina u olanzapina. Los antidepresivos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores específicos de la recaptación de monoamina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina o noradrenalina, inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, inhibidores múltiples de la recaptación de monoamina, inhibidores de monoaminoxidasa, antidepresivos atípicos, antipsicóticos atípicos, anticonvulsivos o agonistas opiáceos.

Puede encontrarse información de antecedentes adicional concerniente a (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la presente invención, por ejemplo, en la solicitud de patente estadounidense n.º 11/493.431, la solicitud de patente estadounidense n.º 11/936.016, la solicitud de patente estadounidense n.º 12/135.053, la solicitud de patente estadounidense n.º 12/334.432 y la solicitud de patente estadounidense n.º 12/895.788. El documento WO2007/016155 divulga 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos, incluyendo (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y el uso del mismo en el tratamiento de trastornos del SNC tales como TDAH.

La presente invención puede entenderse de manera más completa mediante referencia a la descripción detallada y los ejemplos que se pretende que ejemplifiquen realizaciones no limitativas de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A, 1B y 1C son gráficos que muestran que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano aumentó las concentraciones extracelulares de norepinefrina (NE) (figura 1A), dopamina (DA) (figura 1B) y serotonina (5-HT) (figura 1C) en la corteza prefrontal de ratas. Se inyectó (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano a tiempo cero tal como se indica. Los valores son media \pm EEM (n = 6 - 8) de las concentraciones iniciales de las monoaminas respectivas. **<0,01 muestran diferencia significativa en el nivel de neurotransmisor por encima del valor inicial.

La figura 2 es un gráfico que muestra que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano aumentó las concentraciones extracelulares de dopamina (DA) (figura 2A) en el cuerpo estriado de ratas. Se administró (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano a tiempo cero tal como se indica. Los valores son media \pm EEM (n = 6 - 8) del porcentaje de las concentraciones iniciales de monoaminas respectivas. **<0,01 muestran diferencia

significativa en DA frente a valor inicial.

La figura 3 es un gráfico que muestra un efecto dependiente de la dosis de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (EB-1020; 10-40 mg/kg v.o.) y desipramina (30 mg/kg v.o.) sobre la inmovilidad en una prueba de suspensión por la cola de ratón. *= $p < 0,05$ frente al vehículo respectivo.

La figura 4 es un gráfico que muestra la duración del efecto de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (EB-1020; 20 mg/kg v.o.) en una prueba de suspensión por la cola de ratón. La desipramina (30 mg/kg v.o.) se evaluó 1 hora tras la administración de fármaco. *= $p < 0,05$.

La figura 5 es un gráfico que muestra que la administración de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (EB-1020; 20, 40 mg/kg v.o.) disminuyó la actividad locomotora en varios puntos de tiempo. Los valores son la media (\pm EE) de la distancia recorrida en épocas de 15 minutos. *= $p < 0,05$ frente al vehículo.

La figura 6 es un gráfico que muestra que las lesiones neonatales con 6-OHDA dieron como resultado un aumento en la actividad locomotora en ratas periaolescentes a PD 25 en comparación con controles con lesión simulada.

Las figuras 7A y 7B son gráficos que muestran que la administración de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (EB) y metilfenidato (MPH) redujo la actividad locomotora en ratas juveniles lesionadas con 6-OHDA a PD25. La figura 7A muestra valores a intervalos de 5 min.; la figura 7B muestra valores a los 15, 60 y 90 min. Los valores son media \pm EEM de recuento de actividad locomotora. *= $p < 0,05$ frente al vehículo.

Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

Se describe en el presente documento (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano que proporciona eficacia terapéutica en el tratamiento, tal como se define en la reivindicación 1, de estados afectados por neurotransmisores de monoamina, en el que el estado es TDAH incluyendo TDAH adulto y TDAH infantil. Además, se describen en el presente documento tratamiento coordinado y composiciones de fármacos combinados, formas de dosificación, envases y kits para la prevención o el tratamiento de estados afectados por neurotransmisores de monoamina incluyendo TDAH.

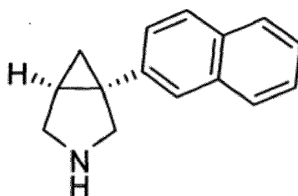
(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano es un inhibidor de la recaptación triple (IRT), que inhibe la recaptación de las aminas biógenas norepinefrina, dopamina y serotonina. Se describió previamente en la solicitud de patente estadounidense n.º 12/334.432. Posee una razón de inhibición de la captación triple de monoamina desequilibrada deseable, con inhibición de la recaptación de norepinefrina altamente potente e inhibición de la recaptación de dopamina menor y de serotonina incluso menor en una razón de ~1:6:14, respectivamente (valores de CI_{50} de 6, 38 y 83 nM, respectivamente, determinados en células MDCK, CHO-K1 y HEK 293, respectivamente, que expresan los transportadores recombinantes humanos correspondientes para [3H]norepinefrina, [3H]dopamina y [3H]serotonina; véase el ejemplo II).

Este perfil de inhibición robusta de la recaptación de NE junto con la menor inhibición de la recaptación de DA respalda que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano será eficaz en el tratamiento de TDAH. La norepinefrina y la dopamina están altamente implicadas en varios dominios del conocimiento incluyendo memoria de trabajo, atención y función ejecutiva, y se piensa que funcionan en conjunto en la modulación de procesos cognitivos. En comparación con el inhibidor de la captación de norepinefrina atomoxetina, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano tiene la ventaja añadida de potenciar la función de la dopamina, pero sin las desventajas de los psicoestimulantes, que tienen actividades dopaminérgicas pronunciadas (Bymaster *et al.*, 2002). Un estudio clínico respalda este concepto, en el que la eficacia de la atomoxetina se aumentó mediante la administración posterior del estimulante metilfenidato, un inhibidor de la recaptación de DA/NE (Wilens *et al.*, 2009). En ese estudio, la atomoxetina mejoró significativamente las puntuaciones en todas las mediciones de función ejecutiva incluyendo la memoria de trabajo y la organización, y la adición de metilfenidato proporcionó una mejora significativa adicional. Sin embargo, la combinación tuvo efectos secundarios incluyendo tasas aumentadas de insomnio, irritabilidad, pérdida de apetito y un pequeño aumento en la tensión arterial diastólica (Hammerness *et al.*, 2009). Por tanto, este estudio indica que la combinación de la inhibición de la recaptación de NE y DA es eficaz para el tratamiento de TDAH, al tiempo que señala las desventajas de los estimulantes. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano puede activar ventajosamente los circuitos de NE y DA implicados con la atención sin ser similares a estimulantes.

El perfil de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano respalda que será beneficioso para el tratamiento de abuso de sustancias, incluyendo, pero no limitado a, alcohol, nicotina, opioides y estimulantes como la cocaína y la metanfetamina. El inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina bupropión es útil y está aprobado para el tratamiento de la adicción a la nicotina (Hayes *et al.*, 2003). Los efectos de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano sobre la recaptación de norepinefrina y dopamina indican que será útil del mismo modo en el tratamiento de la adicción a la nicotina. Además, se ha demostrado que el bupropión es eficaz en el tratamiento de abuso de metanfetamina y otros estimulantes (Elkashaf *et al.*, 2008), lo que indica que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano puede ser útil del mismo modo en el tratamiento de abuso de estimulantes. El uso crónico

de metanfetamina puede dar como resultado un tono dopaminérgico bajo y los inhibidores de la captación de dopamina pueden ayudar a restaurar la homeostasis de la dopamina en la hendidura sináptica. Tal como se muestra en el presente documento usando un modelo animal, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano aumentó la dopamina en áreas ricas en dopamina como el cuerpo estriado, respaldando su eficacia para el abuso de estimulantes. Se plantea la hipótesis de que los ligandos transportadores de dopamina son útiles en el tratamiento de abuso de sustancias ya que se esperaría que el ligando/fármaco sustituya parcialmente el estimulante, y bloquee al fármaco de abuso del acceso a los transportadores, disminuyendo de ese modo la autoadministración de estimulantes y minimizando la necesidad imperiosa de estimulante. Se muestra en el presente documento que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano aumenta la dopamina en el cuerpo estriado de un modelo animal sin estimular la actividad locomotora. Por consiguiente, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano puede reducir el umbral de recompensa y ser beneficioso en el tratamiento de abuso de sustancias, pero sin el potencial de abuso de potentes compuestos de bloqueo/liberación de la captación de dopamina.

Se proporciona en el presente documento (1R,5 S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, tal como se muestra a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y composiciones del mismo, para su uso tal como se define en la reivindicación 1, en el tratamiento de mamíferos, incluyendo humanos, que padecen signos y síntomas de trastornos tratados generalmente con inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina, en los que el trastorno es TDAH.



(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

Puede prepararse (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano mediante cualquier medio usado generalmente para preparar un compuesto de este tipo. La síntesis del compuesto se detalla a continuación en el ejemplo I. Pueden encontrarse medios de preparación a modo de ejemplo adicionales de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, por ejemplo, en la solicitud de patente estadounidense n.º 12/334.432.

(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, tal como se usa en el presente documento, está sustancialmente libre del enantiómero (-) correspondiente, (1S,5R)-(-)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Tal como se usa en el presente documento, el término "(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano sustancialmente puro" significa que las composiciones contienen más (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano que (1S,5R)-(-)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Específicamente, las composiciones se refieren a un exceso enantiomérico mayor del 80%, preferiblemente mayor del 90%, más preferiblemente mayor del 95%, y lo más preferiblemente mayor del 98% de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano tal como se determina mediante la configuración y/o la actividad óptica. Normalmente, las composiciones contienen no más de aproximadamente el 5% en peso del enantiómero (-) correspondiente, más preferiblemente no más de aproximadamente el 2%, más preferiblemente no más de aproximadamente el 1% en peso del enantiómero (-) correspondiente de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

Puede prepararse (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano como una sal de adición de ácido formada a partir de un ácido y el grupo de nitrógeno básico de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos, que forman sales no tóxicas, cuyos ejemplos son clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, nitrato, fosfato e hidrogenofosfato. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido inorgánico y orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de metal tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibencilenodiamina y similares; sales de ácido orgánico tales como acetato, citrato, lactato, succinato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácido tales como arginato, asparginato, glutamato, tartrato, gluconato y similares. La sal de clorhidrato formada con ácido clorhídrico es una sal a modo de ejemplo útil.

Tal como se divulga en el presente documento, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz en el tratamiento de TDAH. Dentro de aspectos relacionados de la invención, se proporcionan formulaciones combinatorias que usan (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano sustancialmente puro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo o en combinación con otros fármacos psicoterapéuticos para modular, prevenir, aliviar, mejorar, reducir o tratar síntomas o estados influidos por neurotransmisores de monoamina o aminas biógenas. Los sujetos susceptibles al tratamiento según la invención incluyen sujetos mamíferos, incluyendo humanos, que padecen o están en riesgo de TDAH.

(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse solo o en combinación con uno o más fármacos psicoterapéuticos distintos incluyendo, pero no limitados a, fármacos de las clases generales de anticonvulsivos, estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos, ansiolíticos, benzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio y antidepresivos. (Véase, por ejemplo, R J. Baldessarini en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª edición, capítulos 17 y 18, McGraw-Hill, 2005 para una revisión).

Dentro de los métodos de administración coordinada de la invención, el fármaco psicoterapéutico y/o terapéutico secundario se administra simultánea o secuencialmente con (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar o prevenir uno o más síntomas del trastorno objetivo. Cuando se administran simultáneamente, el agente psicoterapéutico y/o terapéutico adicional y (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden combinarse en una sola composición o combinarse en forma de dosificación. Alternativamente, el fármaco psicoterapéutico y/o terapéutico adicional combinatoriamente eficaz (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse al mismo tiempo en formas de dosificación separadas. Cuando la administración coordinada se realiza simultánea o secuencialmente, el agente psicoterapéutico y/o terapéutico adicional y (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ejercer cada uno actividades biológicas y efectos terapéuticos a lo largo de diferentes periodos de tiempo, aunque un aspecto distintivo de todos los métodos de tratamiento coordinado de la invención es que los sujetos tratados muestran beneficios terapéuticos positivos.

La administración de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el método de tratamiento coordinado o la composición combinatoria de fármaco de la invención a sujetos adecuados producirá una reducción en uno o más síntoma(s) objetivo(s) asociado(s) con el trastorno o el desarrollo del trastorno seleccionado en al menos el 2%, el 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 50% o más, hasta un 75-90%, o el 95% o más, en comparación con sujetos de control tratados con placebo o de otra manera adecuada. Se contemplan niveles de eficacia comparables para toda la gama de trastornos descritos en el presente documento, incluyendo todos los trastornos psiquiátricos y neurológicos contemplados, y estados y síntomas relacionados, para el tratamiento o la prevención usando las composiciones y los métodos de la invención. Estos valores para la eficacia pueden determinarse comparando valores clínicos o índices terapéuticos aceptados para la prueba y los individuos de control particulares a lo largo del transcurso del tratamiento/estudio, o más habitualmente comparando valores clínicos o índices terapéuticos aceptados entre la prueba y los grupos de individuos de control usando diseño e implementación de ensayo clínico convencional para humanos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevención" y "que previene", cuando se refieren a un trastorno o síntoma, se refieren a una reducción en el riesgo o la probabilidad de que un sujeto mamífero desarrolle dicho trastorno, síntoma, estado o indicador tras el tratamiento según la invención, o una reducción en el riesgo o la probabilidad de que un sujeto mamífero muestre una recaída o recidiva de dicho trastorno, síntoma, estado o indicador una vez se ha tratado un sujeto según la invención y curado o restaurado a un estado normal (por ejemplo, colocado en remisión por un trastorno objetivo). Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" o "que trata", cuando se refieren al trastorno objetivo, se refieren a la inhibición o reducción de la progresión, naturaleza o gravedad del estado del sujeto o el retraso de la aparición del estado.

Según la invención, los compuestos divulgados en el presente documento, opcionalmente formulados con componentes adicionales en una composición farmacéuticamente aceptable, se administran a sujetos mamíferos, por ejemplo, un paciente humano, para tratar o prevenir uno o más síntoma(s) de TDAH. En determinadas realizaciones, "tratamiento" o "que trata" se refiere a la mejora de uno o más síntoma(s) de un trastorno, mediante lo cual el/los síntoma(s) se mejora(n) inhibiendo la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina. En otras realizaciones, "tratamiento" o "que trata" se refiere a una mejora de al menos un parámetro físico medible asociado con un trastorno. En aún otra realización, "tratamiento" o "que trata" se refiere a inhibir o reducir la progresión o gravedad de un trastorno (o uno o más síntoma(s) del mismo) mejorado inhibiendo la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina, por ejemplo, tal como se discierne basándose en parámetros físicos, fisiológicos y/o psicológicos. En realizaciones adicionales, "tratamiento" o "que trata" se refiere al retraso de la aparición de un trastorno (o uno o más síntoma(s) del mismo) mejorado inhibiendo la recaptación de norepinefrina y/o dopamina y/o serotonina.

Una "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un agente psicoterapéutico adicional, tal como se usa en el presente documento, significa una cantidad o dosis eficaz del compuesto activo, tal como se describe en el presente documento, suficiente para provocar un efecto farmacológico o terapéutico deseado en un sujeto humano. En el caso de agentes terapéuticos para TDAH o abuso de sustancias, estos términos se refieren más a menudo a una reducción significativa en una incidencia, frecuencia o gravedad de uno o más síntoma(s) de un trastorno especificado, incluyendo cualquier combinación de síntomas, enfermedades o estados neurológicos y/o psicológicos, asociado con o provocado por el trastorno objetivo.

Tal como se divulga en el presente documento, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz en el tratamiento de una variedad de estados incluyendo TDAH. Este trastorno se distingue por síntomas de dificultad de permanecer concentrado y prestar atención, dificultad de controlar el comportamiento, impulsividad, desorganización e hiperactividad (sobreactividad). El TDAH se diagnostica tanto en niños como en adultos basándose en los criterios descritos en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (2000), revisión de texto (DSM-IV-TR), American Psychiatric Association, Washington, D.C. Los criterios del DSM-IV-TR describen tres subtipos de TDAH: subtipo predominantemente hiperactivo-impulsivo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad; subtipo predominantemente inatento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (también denominado trastorno por déficit de atención o TDA); y subtipo combinado de trastorno por déficit de atención con hiperactividad. En el tipo predominantemente inatento, una persona puede tener seis o más de los siguientes síntomas perturbadores e inapropiados para la edad: dificultad para prestar atención a detalles, dificultad para mantener la atención en tareas, dificultad para seguir instrucciones, dificultad para organizar actividades, dificultad para seguir conversaciones, distraerse fácilmente y olvidarse de rutinas diarias. En el tipo predominante hiperactivo-impulsivo, una persona puede tener seis o más de los siguientes síntomas perturbadores e inapropiados para la edad: inquietud frecuente, forma de correr inapropiada, problemas para jugar o disfrutar de actividades de ocio tranquilamente, hablar en exceso, soltar respuestas, problemas para esperar el turno e interrumpir a otros. En el tipo combinado, pueden estar presentes los comportamientos tanto inatento como hiperactivo-impulsivo. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz en el tratamiento de todos los subtipos de TDAH, tanto en TDAH adulto como en infantil. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz del mismo modo en el tratamiento de trastornos relacionados con TDAH, tales como trastorno por déficit de atención/hiperactividad no especificado de otra manera (NOS); trastorno de la conducta; trastorno de oposición desafiante; y trastorno de mal comportamiento no especificado de otra manera (NOS).

La eficacia terapéutica puede demostrarse alternativamente por una disminución en la frecuencia o gravedad de síntomas asociados con el estado o trastorno tratado, o alterando la naturaleza, incidencia, recaída o duración de síntomas asociados con el estado o trastorno tratado. En este contexto, "cantidades eficaces", "cantidades terapéuticas", "cantidades terapéuticamente eficaces" y "dosis eficaces" de fármacos psicoterapéuticos adicionales (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de la invención pueden determinarse fácilmente por expertos habituales en la técnica siguiendo las enseñanzas de esta divulgación y empleando herramientas y métodos conocidos generalmente en la técnica, a menudo basándose en la práctica clínica habitual o en factores específicos del paciente.

La eficacia de los métodos de tratamiento coordinado y las composiciones de fármaco de la invención se determinarán a menudo mediante el uso de encuestas convencionales de pacientes o escalas clínicas para medir índices clínicos de trastornos en sujetos. Los métodos y las composiciones de la invención producirán una reducción en una o más puntuaciones o valores seleccionados generados a partir de dichas encuestas o escalas completadas por los sujetos de prueba (indicando, por ejemplo, una incidencia o gravedad de un trastorno seleccionado), en al menos el 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 50% o más, hasta un 75-90%, o el 95% en comparación con puntuaciones o valores correlativos observados para sujetos de control tratados con placebo u otro tratamiento de control adecuado. En poblaciones en riesgo, los métodos y las composiciones de la invención producirán un cambio estable o mínimamente variable en una o más puntuaciones o valores seleccionados generados a partir de tales encuestas o escalas completadas por sujetos de prueba. Pueden determinarse datos más detallados en cuanto a la eficacia de los métodos y las composiciones de la invención usando diseños de ensayos clínicos alternativos.

Las encuestas y escalas clínicas de pacientes útiles para la medición comparativa de índices clínicos de trastornos psiquiátricos en sujetos tratados usando los métodos y las composiciones de la invención pueden incluir cualquiera de una variedad de encuestas y escalas clínicas ampliamente usadas y bien conocidas. Están disponibles varias encuestas para TDAH, incluyendo evaluaciones para adultos, niños, aquellas calificadas por investigadores clínicos y aquellas calificadas por sujetos tratados. Entre estas herramientas útiles están la escala de calificación de Wender Utah (WURS) (Ward *et al.*, 1993); la escala de calificación para adultos (ARS) (Weyandt *et al.*, 1995); la escala de síntomas actuales (CSS) (Barkley y Murphy, 1998); la escala de calificación de TDAH adulto de Conners (CAARS) (Conners *et al.*, 1999); el cuestionario de problemas para adultos (APQ) (De Quiros y Kinsbourne, 2001); la escala de calificación para adultos jóvenes (YARS) (Du Paul *et al.*, 2001); la evaluación de hiperactividad y atención (AHA) (Mehringer *et al.*, 2002); las escalas de déficit de atención para adultos (ADSA) (Triolo y Murphy, 1996); la escala de calificación de TDAH (ADHD-RS) (Du Paul *et al.*, 1998); la serie de trastornos por déficit de atención de Brown (BADDS) (Brown, 1996); el inventario de síntomas (SI) (McCann y Roy-Byrne, 2004); el cuestionario para adultos jóvenes (YAQ) (Young, 2004); la escala de autoinforme para adultos (ASRS) (Adler *et al.*, 2006), y la escala de Caterino (Caterino *et al.*, 2009).

Los métodos y las composiciones de la invención producirán una reducción en una o más puntuaciones o valores generados a partir de estas encuestas clínicas (usando cualquier escala o encuesta individual, o cualquier combinación de una o más de las encuestas descritas anteriormente), en al menos el 10%, el 20%, el 30%, el 50% o más, hasta un 75-90%, o el 95% en comparación con puntuaciones o valores correlativos observados para sujetos de control tratados con placebo u otro tratamiento de control adecuado. En el tratamiento profiláctico, los métodos y las composiciones de la invención producirán una estabilización o un cambio disminuido en las puntuaciones o los

valores generados a partir de estas encuestas clínicas.

(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para el tratamiento o la prevención de trastornos endógenos mejorados inhibiendo la recaptación de norepinefrina y/o dopamina y/o serotonina tal como TDAH.

En virtud de su actividad de inhibidor de la recaptación múltiple, el compuesto de la presente invención es útil en una amplia gama de aplicaciones veterinarias y médicas para humanos, en particular para tratar y/o prevenir un amplio conjunto de trastornos y/o síntoma(s) asociado(s) mejorados inhibiendo la norepinefrina y/o dopamina. La razón de inhibición de la recaptación de norepinefrina-dopamina-serotonina desequilibrada de ~1:6:14, respectivamente, de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano contempla mayores dosificaciones de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano que van a usarse sin desencadenar el abuso de sustancias asociado con dopamina y efectos secundarios dopaminérgicos tales como frecuencia cardíaca elevada, tensión arterial aumentada, insomnio, supresión del apetito e irritabilidad observados en dosificaciones de medicaciones estimulantes.

Dentro de aspectos adicionales de la invención, se proporcionan formulaciones combinatorias y métodos de administración coordinada que emplean una cantidad eficaz de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agente(s) activo(s) adicional(es) que se formula(n) de manera combinatoria o se administra(n) de manera coordinada con el compuesto de la invención, produciendo una formulación combinatoria o un método de administración coordinada que es eficaz para modular, mejorar, tratar o prevenir TDAH o uno o más síntoma(s) del mismo, en un sujeto mamífero. Las formulaciones combinatorias y los métodos de tratamiento coordinado a modo de ejemplo en este contexto comprenden un compuesto terapéutico de la invención en combinación con uno o más agentes de tratamiento adicionales o auxiliares o métodos para tratar el trastorno o síntoma(s) objetivo, por ejemplo uno o más agente(s) antidepresivo(s) o ansiolítico(s) y/o método(s) terapéutico(s).

En realizaciones relacionadas de la invención, los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en terapia de combinación con al menos otro método o agente terapéutico. En este contexto, los compuestos de la invención pueden administrarse simultánea o secuencialmente con la administración de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un segundo agente que actúa para tratar o prevenir el mismo, o diferente, trastorno o síntoma(s) para el/los que se administra el compuesto de la invención. El compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico y/o psicoterapéutico pueden combinarse en una sola composición o administrarse en diferentes composiciones. El segundo agente terapéutico y/o psicoterapéutico también puede ser eficaz para tratar y/o prevenir un trastorno o síntoma(s) asociado(s) inhibiendo la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina. La administración coordinada puede realizarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden, y puede haber un periodo de tiempo mientras sólo uno o ambos (o todos) agentes terapéuticos activos, de manera individual y/o colectiva, ejercen sus actividades biológicas y efectos terapéuticos. Un aspecto distintivo de todos de tales métodos de tratamiento coordinado es que el compuesto de la invención ejerce al menos alguna actividad terapéutica detectable hacia la mejora o prevención del trastorno o síntoma(s) objetivo, tal como se describe en el presente documento, y/o provoca una respuesta clínica favorable, que puede o no estar junto con una respuesta clínica secundaria proporcionada por el agente terapéutico secundario. A menudo, la administración coordinada de un compuesto de la invención con un agente terapéutico secundario tal como se contempla en el presente documento producirá una respuesta terapéutica potenciada más allá de la respuesta terapéutica provocada por cualquiera o ambos del compuesto de la invención y/o el agente terapéutico secundario solo.

En una realización, la terapia de combinación implica alternar entre la administración de un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico (es decir, alternar pautas terapéuticas entre los dos fármacos, por ejemplo, a intervalos de una semana, un mes, tres meses, seis meses o un año). La alternancia de pautas posológicas en este contexto reducirá a menudo o incluso eliminará efectos secundarios adversos, tales como la toxicidad, que puede acompañar a la administración a largo plazo de uno o ambos fármacos solo.

En determinadas realizaciones de la invención, el agente psicoterapéutico adicional es un antipsicótico atípico, que en combinación con (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano puede ser útil para tratar estados incluyendo, pero no limitados a, autismo, depresión resistente al tratamiento, esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos de la personalidad. Los antipsicóticos atípicos que pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a, aripiprazol, ziprasidona, risperidona, quetiapina u olanzapina.

En otras realizaciones de formulaciones combinatorias y métodos de tratamiento coordinado proporcionados en el presente documento, el agente psicoterapéutico secundario es un antidepresivo para el tratamiento de estados incluyendo, pero no limitados a, depresión, dificultad para tratar la depresión, depresión atípica y depresión resistente al tratamiento. Los ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, pero no se limitan a, cualquier especie dentro de las amplias familias de antidepresivos tricíclicos (TCA) incluyendo, pero no limitados a, amitriptilina, imipramina, clomipramina o desipramina; inhibidores específicos de la recaptación de monoamina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) incluyendo, pero no limitados a, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram, vilazodona y paroxetina; inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina o noradrenalina incluyendo, pero no limitados a, tricíclicos de amina terciaria tales como amitriptilina, clomipramina,

doxepina, imipramina, (+)-trimipramina, y tricíclicos de amina secundaria incluyendo amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina; inhibidores de la recaptación de monoamina múltiples, por ejemplo, que inhiben la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina (SNRI) incluyendo, pero no limitados a, venlafaxina, duloxetina, milnaciprano, sibutramina, SEP-227162, LY 2216684, o que inhiben tanto norepinefrina como dopamina, , pero no limitados a, bupropión, amineptina, prolintano, dexmetilfenidato o pipradrol, o aquellos que inhiben tanto serotonina como dopamina; inhibidores de monoaminooxidasa (MAOI); y antidepresivos (atípicos) indeterminados. En otra realización, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en combinación con litio para el tratamiento de trastornos depresivos o trastorno bipolar.

En realizaciones adicionales de formulaciones combinatorias y métodos de tratamiento coordinado proporcionados en el presente documento, el agente psicoterapéutico secundario puede ser un anticonvulsivo incluyendo, pero no limitado a, gabopentina, pregabalina, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, levetiracetam y topiramato. Los agentes psicoterapéuticos adicionales pueden incluir adicionalmente agonistas opiáceos incluyendo, pero no limitados a, buprenorfina, metadona y LAAM. Los ansiolíticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, buspirona, benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, azapironas, barbituratos, hidroxizina y pregabalina.

En realizaciones adicionales de formulaciones combinatorias y métodos de tratamiento coordinado proporcionados en el presente documento, el agente psicoterapéutico secundario es un agente anti-trastorno adictivo o anti-abuso de sustancias. Los ejemplos de agentes anti-trastorno adictivo útiles incluyen, pero no se limitan a, antidepresivos tricíclicos; antagonistas de glutamato, tales como HCl de ketamina, dextrometorfano, tartrato de dextrorfano y dizocilpina (MK801); enzimas degradantes, tales como anestésicos y antagonistas de aspartato; agonistas de GABA, tales como baclofeno y HBr de muscimol; bloqueadores de la recaptación; bloqueadores de enzimas degradantes; agonistas de glutamato, tales como D-cicloserina, carboxifenilglicina, ácido L-glutámico y ácido cis-piperidin-2,3-dicarboxílico; agonistas de aspartato; antagonistas de GABA tales como gabazina (SR-95531), saclofeno, bicuculina, picrotoxina y HCl de (+)-apomorfina; y antagonistas de dopamina, tales como HCl de espiperona, haloperidol y (-)-sulpirida; agentes anti-alcohol incluyendo, pero no limitados a, disulfiram y naltrexona; agentes anti-nicotina incluyendo, pero no limitados a, clonidina; agentes anti-opiáceos incluyendo, pero no limitados a, metadona, clonidina, lofexidina, HCl de acetato de levometadilo, naltrexona y buprenorfina; agentes anti-cocaína incluyendo, pero no limitados a, desipramina, amantadina, fluoxidina y buprenorfina; agente anti-dietilamida de ácido lisérgico ("anti-LSD") incluyendo, pero no limitado a, diazepam; agente anti-1-(1-fenilciclohexil)piperidina ("anti-PCP") incluyendo, pero no limitado a, haloperidol.

En otras realizaciones de formulaciones combinatorias y métodos de tratamiento coordinado proporcionados en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un supresor del apetito. Los ejemplos de supresores del apetito útiles incluyen, pero no se limitan a, fenfluramina, fenilpropanolamina, bupropión y mazindol.

En aún realizaciones adicionales de formulaciones combinatorias y métodos de tratamiento coordinado proporcionados en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente anti-enfermedad de Parkinson. Los ejemplos de agentes anti-enfermedad de Parkinson útiles incluyen, pero no se limitan a, precursores de dopamina, tales como levodopa, L-fenilalanina y L-tirosina; agentes neuroprotectores; agonistas de dopamina; inhibidores de la recaptación de dopamina; anticolinérgicos tales como amantadina y memantina; y adamantanos 1,3,5-trisustituidos, tales como 1-amino-3,5-dimetil-adamantano. (Véase, la patente estadounidense n.º 4.122.193).

En realizaciones adicionales de formulaciones combinatorias y métodos de tratamiento coordinado proporcionados en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente antiinflamatorio. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios útiles incluyen, pero no se limitan a, celecoxib, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno sódico, piroxicam, sulindac, aspirina y nabumetona.

Las vías de administración adecuadas para (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se divulga en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, oral, bucal, nasal, aerosol, tópica, transdérmica, mucosa inyectable, de liberación lenta, de liberación controlada, iontoforesis, sonoforesis y otras vías de administración, dispositivos y métodos convencionales. También se contemplan métodos de administración inyectables, incluyendo, pero no limitados a, inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraespinal, intratecal, intracerebroventricular, intraarterial y subcutánea.

Las cantidades de dosificación unitaria eficaz adecuadas de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención para sujetos mamíferos puede oscilar desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg. Estas cantidades de dosificación unitaria eficaz pueden administrarse en una sola dosis, o en forma de múltiples dosis diarias, semanales o mensuales, por ejemplo, en una pauta posológica que comprende desde 1 hasta 4, o 2-3, dosis administradas al día. En realizaciones a modo de ejemplo, se administran dosificaciones de 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg, una, dos, tres o cuatro veces al día. En realizaciones más detalladas, se administran dosificaciones de aproximadamente 50-75 mg,

aproximadamente 100-200 mg, aproximadamente 250-400 mg, o aproximadamente 400-600 mg una o dos veces al día. En realizaciones detalladas adicionales, se administran dosificaciones de aproximadamente 50-100 mg dos veces al día.

5 La cantidad, el momento y el modo de administración de composiciones de la invención que comprenden una cantidad eficaz de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ajustarán de manera rutinaria sobre una base individual, en función de tales factores como peso, edad, género y estado del individuo, la agudeza del estado que va a tratarse y/o síntomas relacionados, si la administración es profiláctica o terapéutica, y basándose en otros factores que se sabe que afectan a la
10 administración, absorción, farmacocinética, incluyendo semivida, y eficacia del fármaco. Una dosis eficaz o un régimen de tratamiento de múltiples dosis para los compuestos de la invención se seleccionará habitualmente para aproximar una pauta posológica mínima que sea necesaria y suficiente para prevenir o mejorar sustancialmente uno o más síntoma(s) de TDAH en el sujeto, tal como se describe en el presente documento. Por tanto, tras la
15 administración de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención según las formulaciones y los métodos en el presente documento, los sujetos de prueba mostrarán una reducción del 10%, el 20%, el 30%, el 50% o más, hasta un 75-90%, o el 95% o más, en uno o más síntomas asociados con un trastorno influido por un neurotransmisor de monoamina objetivo u otro estado neurológico o psiquiátrico, en comparación con sujetos tratados con placebo u otros sujetos de control adecuados.

20 Las formas de dosificación farmacéutica de un compuesto de la presente invención pueden incluir opcionalmente excipientes reconocidos en la técnica de composición farmacéutica como adecuados para la preparación de unidades de dosificación tal como se comentó anteriormente. Tales excipientes incluyen, sin limitación prevista, aglutinantes, cargas, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, disgregantes, agentes efervescentes y otros excipientes y aditivos
25 convencionales.

Las formas de dosificación farmacéutica de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano pueden incluir sales de adición de ácido inorgánico y orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de metal tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos
30 tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilediamina y similares; sales de ácido orgánico tales como acetato, citrato, lactato, succinato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácido tales como
35 arginato, asparginato, glutamato, tartrato, gluconato y similares.

Dentro de los diversos métodos de tratamiento coordinado o combinatorios de la invención, el agente psicoterapéutico adicional y (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse cada uno mediante cualquiera de una variedad de vías y modos de
40 administración, que pueden ser iguales o diferentes para cada agente.

Un compuesto psicoterapéutico adicional y/o (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención se formularán y administrarán a menudo en forma de dosificación oral, opcionalmente en combinación con un portador u otro(s) aditivo(s). Los portadores adecuados
45 comunes a la tecnología de formulación farmacéutica incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, fructosa, glucosa, dextrosa u otros azúcares, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa, metilcelulosa, derivados de celulosa, caolín, manitol, lactitol, maltitol, xilitol, sorbitol u otros alcoholes de azúcar, almidón seco, dextrina, maltodextrina u otros polisacáridos, inositol, o mezclas de los mismos. Las formas de dosificación oral unitaria a modo de ejemplo para su uso en esta invención incluyen comprimidos y cápsulas, que
50 pueden prepararse mediante cualquier método de preparación convencional de formas de dosificación oral unitaria farmacéuticas que puede utilizarse en la preparación de formas de dosificación oral unitaria. Las formas de dosificación oral unitaria, tales como comprimidos o cápsulas, pueden contener uno o más componentes de formulación adicionales convencionales, incluyendo, pero no se limitan a, agentes de modificación de la liberación, deslizantes, auxiliares de la compresión, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, aromas, potenciadores del aroma, edulcorantes y/o conservantes. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, aceites vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, leucina Carbowax, laurilsulfato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y monoestearato de glicerilo. Los deslizantes adecuados incluyen sílice coloidal, dióxido de silicio pirógeno, sílice, talco, sílice pirógena, yeso y monoestearato de glicerilo. Las sustancias que
55 pueden usarse para el recubrimiento incluyen hidroxipropilcelulosa, óxido de titanio, talco, edulcorantes y colorantes. Los agentes efervescentes y disgregantes mencionados anteriormente son útiles en la formulación de comprimidos de disgregación rápida conocidos por los expertos en la técnica. Estos se disgregan normalmente en la boca en menos de un minuto, y preferiblemente en menos de treinta segundos. Por agente efervescente quiere decirse una pareja, normalmente un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato.

65 (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención puede prepararse y administrarse en cualquiera de una variedad de formas de administración por

5 inhalación o nasal conocidas en la técnica. Los dispositivos capaces de depositar formulaciones en aerosol de
cocrystal de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo de la invención en la cavidad sinusal o los alvéolos pulmonares de un paciente incluyen inhaladores
dosificadores, nebulizadores, generadores de polvo seco, pulverizadores, y similares. La administración pulmonar a
10 los pulmones para un tránsito rápido a través del epitelio alveolar hacia el torrente sanguíneo puede ser
particularmente útil en el tratamiento de episodios inminentes de depresión. Los métodos y las composiciones
adecuadas para la administración pulmonar de fármacos con efecto sistémico se conocen bien en la técnica. Las
formulaciones adecuadas, en las que el portador es un líquido, para administración, tales como, por ejemplo, un
pulverizador nasal o como gotas nasales, pueden incluir disoluciones acuosas u oleosas de un compuesto de la
presente invención, y cualquier componente activo o inactivo adicional.

15 La administración intranasal permite el paso de compuestos activos de la invención hacia el torrente sanguíneo
directamente tras la administración de una cantidad eficaz del compuesto a la nariz, sin requerir que el producto se
deposite en el pulmón. Además, la administración intranasal puede lograr la administración directa, o potenciada, de
(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano activo al sistema nervioso central. En estas y otras
realizaciones, la administración intranasal de los compuestos de la invención puede ser ventajosa para tratar
trastornos influidos por neurotransmisores de monoamina, proporcionando una rápida absorción y administración.

20 Para la administración intranasal y pulmonar, una formulación en aerosol líquida contendrá a menudo un compuesto
activo de la invención combinado con un agente dispersante y/o un diluyente fisiológicamente aceptable. Las
formulaciones en aerosol de polvo seco alternativas pueden contener una forma sólida finamente dividida del
compuesto objeto y un agente dispersante que permite la fácil dispersión de las partículas de polvo seco. Con
formulaciones en aerosol o bien líquidas o bien de polvo seco, la formulación debe someterse a aerosolización para
25 dar pequeñas partículas líquidas o sólidas con el fin de garantizar que la dosis sometida a aerosolización alcance las
membranas mucosas de las fosas nasales o el pulmón. El término "partícula en aerosol" se usa en el presente
documento para describir una partícula líquida o sólida adecuada de un diámetro de partícula suficientemente
pequeño, por ejemplo, en un intervalo de desde aproximadamente 2-5 micrómetros, para la distribución nasal o
pulmonar a las membranas mucosas o alveolares objetivo. Otras consideraciones incluyen la construcción del
dispositivo de administración, componentes adicionales en la formulación y características de las partículas. Estos
30 aspectos de la administración nasal o pulmonar de fármacos se conocen bien en la técnica, y la manipulación de las
formulaciones, los medios de aerosolización y la construcción de los dispositivos de administración están dentro del
nivel de habilidad habitual en la técnica.

35 Se proporcionan composiciones y métodos aún adicionales de la invención para la administración tópica de (1R,5S)-
(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente
invención. Las composiciones tópicas pueden comprender un compuesto de la presente invención y cualquier otro
componente activo o inactivo incorporados en un portador dermatológico o mucoso aceptable, incluyendo en forma
de pulverizadores de aerosol, polvos, parches dérmicos, barras, gránulos, cremas, pastas, geles, lociones, jarabes,
40 pomadas, gasas impregnadas, aplicadores de algodón, o como disolución o suspensión en un líquido acuoso, un
líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Estas composiciones tópicas
pueden comprender un compuesto de la presente invención disuelto o dispersado en agua u otro disolvente o líquido
que va a incorporarse en la composición tópica o el dispositivo de administración. Puede apreciarse fácilmente que
la vía de administración transdérmica puede potenciarse mediante el uso de una potenciador de la penetración
dérmica conocido por los expertos en la técnica. Las formulaciones adecuadas para tales formas de dosificación
45 incorporan excipientes utilizados comúnmente en las mismas, particularmente medios, por ejemplo estructura o
matriz, para mantener la absorción del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo 24 horas.

50 Se proporcionan formulaciones aún adicionales de un compuesto de la presente invención para administración
parenteral, incluyendo disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener
opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y/o solutos que hacen que la formulación sea isotónica con
la sangre del sujeto mamífero; suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de
suspensión y/o agentes espesantes; dispersiones; y emulsiones. Las formulaciones pueden presentarse en
recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis. Las formulaciones y los componentes farmacéuticamente
55 aceptables serán normalmente estériles o fácilmente esterilizables, biológicamente inertes y de administración fácil.
Las preparaciones parenterales contienen normalmente agentes tamponantes y conservantes, y pueden liofilizarse
para su reconstitución en el momento de administración.

60 Las formulaciones parenterales también pueden incluir polímeros para liberación prolongada tras la administración
parenteral. Tales materiales poliméricos se conocen bien por aquellos de habilidad habitual en las técnicas de
composición farmacéutica. Las disoluciones, emulsiones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden
prepararse a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles de la clase descrita anteriormente. Las formulaciones
de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o unidad diaria, una subdosis diaria, tal
como se describió anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del/de los
65 componente(s) activo(s).

Dentro de las composiciones y formas de dosificación a modo de ejemplo de la invención, se administra (1R,5S)-(+)-1-

(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar los trastornos divulgados en el presente documento en una formulación de liberación prolongada o de liberación sostenida. En estas formulaciones, la composición de liberación sostenida de la formulación proporciona niveles en plasma terapéuticamente eficaces de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a lo largo de un periodo de administración sostenida de aproximadamente 8 horas o más, o a lo largo de un periodo de administración sostenida de aproximadamente 18 horas o más, hasta un periodo de administración sostenida de aproximadamente 24 horas o más.

En realizaciones a modo de ejemplo, se combina (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo, una matriz, un aglutinante o un material de recubrimiento de liberación sostenida. Tal como se usa en el presente documento, el término "vehículo, matriz, aglutinante o material de recubrimiento de liberación sostenida" se refiere a cualquier vehículo, matriz, aglutinante o material de recubrimiento que eficazmente, retrasa significativamente la disolución del compuesto activo *in vitro*, y/o retrasa, modifica o prolonga la administración del compuesto activo hacia el torrente sanguíneo (u otro sitio de actividad objetivo *in vivo*) de un sujeto tras la administración (por ejemplo, administración oral), en comparación con la disolución y/o administración proporcionada por una formulación "de liberación inmediata", tal como se describe en el presente documento, de la misma cantidad de dosificación del compuesto activo. Por consiguiente, se pretende que el término "vehículo, matriz, aglutinante o material de recubrimiento de liberación sostenida", tal como se usa en el presente documento, incluya todos de tales vehículos, matrices, aglutinantes y materiales de recubrimiento conocidos en la técnica como vehículos, matrices, aglutinantes y recubrimientos "de liberación sostenida", "de liberación retardada", "de liberación lenta", "de liberación prolongada", "de liberación controlada", "de liberación modificada" y "de liberación pulsada".

En un aspecto, la invención actual comprende una composición de dosificación oral de liberación sostenida para administrar (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto relacionado, la invención comprende un método de reducción de uno o más efectos secundarios que acompañan a la administración de una forma de dosificación oral de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo empleando una formulación de liberación sostenida. Dentro de este método, tras la administración oral de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el principio activo se libera en un modo de liberación sostenida, retardada, gradual o modificada hacia el tracto gastrointestinal (por ejemplo, la luz intestinal) del sujeto a lo largo de un periodo de horas, durante el que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo alcanza, y se mantiene a, una concentración terapéutica en un sitio de actividad de plasma sanguíneo, tejido, órgano u otro sitio diana (por ejemplo, un tejido, líquido o compartimento del sistema nervioso central) en el paciente. Cuando se sigue este método, el perfil de efectos secundarios de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es menor que un perfil de efectos secundarios de una dosis equivalente de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada en una forma de dosificación oral de liberación inmediata.

En determinadas realizaciones, se libera (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de las composiciones y formas de dosificación de liberación sostenida de la invención y se administra hacia el sitio de actividad de plasma sanguíneo u otro sitio diana en el sujeto a un nivel terapéutico sostenido a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, a menudo a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, o al menos aproximadamente 18 horas, y en otras realizaciones a lo largo de un periodo de aproximadamente 24 horas o más. Por nivel terapéutico sostenido quiere decirse un nivel de concentración en plasma de al menos un extremo inferior de un intervalo de dosificación terapéutica tal como se ejemplifica en el presente documento. En realizaciones más detalladas de la invención, las composiciones y formas de dosificación de liberación sostenida producirán un nivel terapéutico de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tras su administración a un sujeto mamífero en una cantidad de dosificación deseada (por ejemplo 50, 100, 200 ó 400 mg) que produce una concentración en plasma mínima de al menos un extremo inferior de un intervalo de dosificación terapéutica tal como se ejemplifica en el presente documento a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 18 horas, o hasta 24 horas o más. En realizaciones alternativas de la invención, las composiciones y formas de dosificación de liberación sostenida producirán un nivel terapéutico de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tras su administración a un sujeto mamífero en una cantidad de dosificación deseada que produce una concentración en plasma mínima que se sabe que está asociada con la eficacia clínica, a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 18 horas, o hasta 24 horas o más.

En determinadas realizaciones, se libera (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de las composiciones y formas de dosificación de la invención y se administra hacia el sitio de actividad de plasma sanguíneo u otro sitio diana en el sujeto (incluyendo, pero no limitado a, áreas del cerebro tales como la corteza prefrontal, la corteza frontal, el tálamo, el cuerpo estriado, el área

tegmenal ventral, otras áreas corticales, el hipocampo, el hipotálamo o el núcleo accumbens) en un perfil de liberación sostenida caracterizado porque se libera desde aproximadamente el 0% hasta el 20% del compuesto activo y se administra (tal como se determina, por ejemplo, midiendo los niveles de plasma sanguíneo) en un plazo de 0 a 2 horas, se libera desde el 20% hasta el 50% del compuesto activo y se administra en un plazo de aproximadamente 2 a 12 horas, se libera desde el 50% hasta el 85% del compuesto activo y se administra en un plazo de aproximadamente 3 a 20 horas, y se libera más del 75% del compuesto activo y se administra en un plazo de aproximadamente 5 a 18 horas.

En realizaciones más detalladas de la invención, se proporcionan composiciones y formas de dosificación oral de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que las composiciones y formas de dosificación, tras la ingestión, proporcionan una curva de concentración de agentes de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a lo largo del tiempo, teniendo la curva un área bajo a curva (AUC) que es aproximadamente proporcional a la dosis de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada, y una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) que es proporcional a la dosis de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada.

En otras realizaciones detalladas, la $C_{m\acute{a}x}$ de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionada tras la administración oral de una composición o forma de dosificación de la invención es de menos de aproximadamente el 80%, a menudo menos de aproximadamente el 75%, en algunas realizaciones menos de aproximadamente el 60%, o el 50%, de una $C_{m\acute{a}x}$ obtenida tras la administración de una dosis equivalente del compuesto activo en una forma de dosificación oral de liberación inmediata.

Dentro de realizaciones a modo de ejemplo de la invención, las composiciones y formas de dosificación que contienen (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, una matriz, un aglutinante o un recubrimiento de liberación sostenida producirán la administración sostenida del compuesto activo de tal manera que, tras la administración de la composición o forma de dosificación a un sujeto mamífero en tratamiento, la $C_{m\acute{a}x}$ de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el sujeto en tratamiento es de menos de aproximadamente el 80% de una $C_{m\acute{a}x}$ proporcionada en un sujeto de control tras la administración de la misma cantidad de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación inmediata.

Tal como se usa en el presente documento, el término "forma de dosificación de liberación inmediata" se refiere a una forma de dosificación de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que el compuesto activo se disuelve fácilmente tras el contacto con un medio fisiológico líquido, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato (PBS) o jugo gástrico natural o artificial. En determinadas realizaciones, una formulación de liberación inmediata se caracterizará porque al menos el 70% del compuesto activo se disolverá en un plazo de media hora después de que la forma de dosificación se ponga en contacto con un medio fisiológico líquido. En realizaciones alternativas, al menos el 80%, el 85%, el 90% o más, o hasta el 100%, del compuesto activo en una forma de dosificación de liberación inmediata se disolverá en un plazo de media hora después de que se ponga en contacto la forma de dosificación con un medio fisiológico líquido en un ensayo de disolución *in vitro* aceptado por la técnica. Estas características generales de una forma de dosificación de liberación inmediata se referirán a menudo a composiciones en forma de polvo o gránulo de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una forma de dosificación encapsulada, por ejemplo, en una forma de dosificación encapsulada con gelatina, en la que la disolución será a menudo relativamente inmediata tras la disolución/falla de la cápsula de gelatina. En realizaciones alternativas, la forma de dosificación de liberación inmediata puede proporcionarse en forma de comprimido, preparación granular, polvo o incluso forma de dosificación líquida, en cuyos casos el perfil de disolución será a menudo incluso más inmediato (por ejemplo, en el que al menos el 85%-95% del compuesto activo se disuelve en un plazo de media hora).

En realizaciones adicionales de la invención, una forma de dosificación de liberación inmediata incluirá composiciones en las que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no se mezclan, unen, recubren o asocian de otro modo con un componente de la formulación que impide sustancialmente la disolución *in vitro* o *in vivo* y/o la biodisponibilidad *in vivo* del compuesto activo. Dentro de determinadas realizaciones, se proporcionarán (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una forma de dosificación de liberación inmediata que no contiene cantidades significativas de un vehículo, una matriz, un aglutinante o un material de recubrimiento de liberación sostenida. En este contexto, no se pretende que el término "cantidades significativas de un vehículo, una matriz, un aglutinante o un material de recubrimiento de liberación sostenida" excluya ninguna cantidad de tales materiales, sino una cantidad suficiente para impedir la disolución *in vitro* o *in vivo* de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación que contiene tales materiales en al menos el 5%, a menudo al menos el 10%, y hasta al menos el 15%-20% en comparación con la disolución de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo cuando se proporciona en una composición que está esencialmente libre de tales materiales.

En realizaciones alternativas de la invención, una forma de dosificación de liberación inmediata de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser cualquier forma de dosificación que comprende el compuesto activo que se ajusta a la definición de orientación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) de la FDA (véase, por ejemplo, http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance.htm) de una "sustancia de alta solubilidad en una formulación de disolución rápida". En realizaciones a modo de ejemplo, una formulación de liberación inmediata de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según este aspecto de la invención mostrará características de disolución rápida según los parámetros de orientación del SCB, de tal manera que al menos aproximadamente el 85% de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la formulación entrará en una disolución de prueba en un plazo de aproximadamente 30 minutos a pH 1, pH 4,5 y pH 6,8.

Por tanto, las composiciones, las formas de dosificación y los métodos de la invención incluyen herramientas nuevas para el tratamiento coordinado de trastornos que implican neurotransmisores de monoamina al proporcionar una liberación sostenida y/o administración sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal como se usa en el presente documento, "liberación sostenida" y "administración sostenida" se manifiestan por una tasa de disolución *in vitro* o *in vivo* sostenida, retardada, prolongada o modificada, una tasa de administración y/o liberación *in vivo* y/o un perfil o valor(es) farmacocinético(s) *in vivo*.

Las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención pueden tomar cualquier forma siempre que se satisfagan una o más de disolución, liberación, administración y/o propiedad(es) farmacocinética(s) identificadas anteriormente. Dentro de realizaciones ilustrativas, la composición o forma de dosificación puede comprender (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo combinado con uno cualquiera o una combinación de: un polímero de liberación de fármacos, una matriz, una perla, una microcápsula u otro vehículo de liberación de fármacos sólido; píldoras o minicomprimidos de liberación de fármacos a corto plazo; vehículo de administración de fármacos sólido comprimido; aglutinante de liberación controlada; comprimido multicapa u otra forma de dosificación multicapa o multicomponente; lípido de liberación de fármacos; cera de liberación de fármacos; y una variedad de otros materiales de liberación sostenida de fármacos tal como se contempla en el presente documento, o formulados en un forma de dosificación osmótica.

Por tanto, la presente invención proporciona una amplia gama de composiciones y formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que en determinadas realizaciones se adaptan para proporcionar la liberación sostenida del/de los compuesto(s) activo(s) tras, por ejemplo, la administración oral. Los vehículos, las matrices, los aglutinantes y los recubrimientos de liberación sostenida para su uso según la invención incluyen cualquier material de liberación sostenida biocompatible que sea inerte para el principio activo y que sea capaz de combinarse, mezclarse o incorporarse físicamente con el compuesto activo. Los materiales de liberación sostenida útiles pueden disolverse, degradarse, disgregarse y/o metabolizarse lentamente en condiciones fisiológicas tras su administración (por ejemplo, en el tracto gastrointestinal de un sujeto, o tras ponerse en contacto con jugos gástricos u otros líquidos corporales). Los materiales de liberación sostenida útiles son normalmente no tóxicos e inertes cuando se ponen en contacto con líquidos y tejidos de sujetos mamíferos, y do no desencadenan efectos secundarios adversos significativos tales como irritación, respuesta inmunitaria, inflamación, o similares. Se metabolizan normalmente para dar productos metabólicos que son biocompatibles y fácilmente eliminables del cuerpo.

En determinadas realizaciones, se emplean materiales poliméricos de liberación sostenida como vehículo, matriz, aglutinante o recubrimiento de liberación sostenida (véase, por ejemplo, "Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Fla. (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, N.Y. (1984); Ranger y Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; véase también Levy *et al.*, 1985, Science 228: 190; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105). Dentro de las realizaciones a modo de ejemplo, los polímeros útiles para la formulación conjunta con (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para producir una composición o forma de dosificación de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa; hidroxietilmetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; carboximetilcelulosa de sodio; acetato-ftalato de celulosa; acetato-trimelitato de celulosa; estearatos de polioxietileno; polivinilpirrolidona; poli(alcohol vinílico); copolímeros de polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico); copolímeros de polimetacrilato; y mezclas de los mismos.

Los materiales poliméricos adicionales para su uso como vehículos, matrices, aglutinantes o recubrimientos de liberación sostenida dentro de las composiciones y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, éteres de celulosa adicionales, por ejemplo, tal como se describe en Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3) 1-9. Otros materiales poliméricos y matrices útiles se derivan de poliésteres copoliméricos y

homopoliméricos que tienen uniones éster hidrolizables. Se conocen en la técnica que varios de estos son biodegradables y que conducen a productos de degradación que no tienen o tienen baja toxicidad. Los polímeros a modo de ejemplo en este contexto incluyen poli(ácidos glicólicos) (PGA) y poli(ácidos lácticos) (PLA), poli(ácido DL-láctico-co-ácido glicólico) (DL PLGA), poli(ácido D-láctico-co-ácido glicólico) (D PLGA) y poli(ácido L-láctico-co-ácido glicólico) (L PLGA). Otros polímeros biodegradables o bioerosionables para su uso dentro de la invención incluyen polímeros tales como poli(ϵ -caprolactona), poli(ϵ -caprolactona-CO-ácido láctico), poli(ϵ -caprolactona-CO-ácido glicólico), poli(ácido β -hidroxilbutírico), poli(alquil-2-cianoacrilato), hidrogeles tales como poli(metacrilato de hidroxietilo), poliamidas, poliaminoácidos (por ejemplo, poli-L-leucina, poli-ácido glutámico, poli-ácido L-aspartico, y similares), poli(éster ureas), poli(2-hidroxietil-DL-aspartamida), polímeros de poliacetil, poliortoésteres, policarbonatos, polimaleamidas, polisacáridos, y copolímeros de los mismos. Los métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que usan estos materiales poliméricos se conocen generalmente por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978).

En otras realizaciones de la invención, las composiciones y formas de dosificación de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se recubren en un sustrato polimérico. El polímero puede ser un polímero erosionable o a no erosionable. El sustrato recubierto puede plegarse sobre sí mismo para proporcionar una forma de dosificación de fármacos polimérica bicapa. Por ejemplo, puede recubrirse (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sobre un polímero tal como un polipéptido, colágeno, gelatina, poli(alcohol vinílico), poliortoéster, poliacetilo o un poliortocarbonato, y el polímero recubierto se pliega sobre sí mismo para proporcionar una forma de dosificación bilaminada. En funcionamiento, la forma de dosificación bioerosionable se erosiona a una velocidad controlada para dispensar el compuesto activo a lo largo de un periodo de liberación sostenida. Los polímeros biodegradables representativos para su uso en este y otros aspectos de la invención pueden seleccionarse de, por ejemplo, poli(amidas) biodegradables, poliaminoácidos, poliésteres, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(hidrato de carbono), poliortoéster, poliortocarbonato, poliacetilo, polianhídridos, polideshidropiranos biodegradables y polidioxinonas que se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, Rosoff, Controlled Release of Drugs, Cap. 2, págs. 53-95 (1989); y las patentes estadounidenses n.ºs 3.811.444; 3.962.414; 4.066.747, 4.070.347; 4.079.038; y 4.093.709).

En otra realización de la invención, la forma de dosificación comprende (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cargado en un polímero que libera el fármaco por difusión a través de un polímero, o por flujo a través de poros o por ruptura de una matriz polimérica. La forma de dosificación polimérica de liberación de fármacos comprende el compuesto activo contenido en o sobre el polímero. La forma de dosificación comprende al menos una superficie expuesta al inicio de la administración de dosis. La superficie no expuesta, cuando está presente, puede recubrirse con un material farmacéuticamente aceptable impermeable al paso de un fármaco. La forma de dosificación puede elaborarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, combinando un portador farmacéuticamente aceptable como polietilenglicol con una dosis predeterminada del/de los compuesto(s) activo(s) a una temperatura elevada (por ejemplo, 37°C), y añadiéndolo a un elastómero de calidad médica con un agente de reticulación, por ejemplo, octanoato, seguido por colada en un molde. La etapa se repite para cada capa sucesiva opcional. Se deja solidificar el sistema durante 1 hora, para proporcionar la forma de dosificación. Los polímeros representativos para elaborar tales formas de dosificación de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, olefina, y polímeros de vinilo, polímeros de adición, polímeros de condensación, polímeros de hidrato de carbono y polímeros de silicio tal como se representa por polietileno, polipropileno, poli(acetato de vinilo), poli(acrilato de metilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(alginato), poliamida y polisilicio. Estos polímeros y procedimientos para elaborarlos se han descrito en la técnica (véase, por ejemplo, Coleman *et al.*, Polymers 1990, 31, 1187-1231; Roerdink *et al.*, Drug Carrier Systems 1989, 9, 57-10; Leong *et al.*, Adv. Drug Delivery Rev. 1987, 1, 199-233; y Roff *et al.*, Handbook of Common Polymers 1971, CRC Press; patente estadounidense n.º 3.992.518).

En otras realizaciones de la invención, las composiciones y formas de dosificación comprenden (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado con o contenido en perlas que al disolverse o difundirse liberan el compuesto activo a lo largo de un periodo prolongado de horas, por ejemplo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, a lo largo de un periodo de al menos 8 horas, a lo largo de un periodo de al menos 12 horas, o a lo largo de un periodo de hasta 24 horas o más. Las perlas liberadoras de fármaco pueden tener un núcleo o una composición central que comprende (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes opcionales tales como lubricantes, antioxidantes, dispersantes y tampones. Las perlas pueden ser preparaciones médicas con un diámetro de aproximadamente 1 a 2 mm. En realizaciones a modo de ejemplo, están formados por materiales no reticulados para potenciar su descarga del tracto gastrointestinal. Las perlas pueden recubrirse con un polímero de control de la tasa de liberación que proporciona un perfil farmacocinético de liberación programada. En realizaciones alternativas, las perlas pueden elaborarse en un comprimido para la administración del fármaco terapéuticamente eficaz. Las perlas pueden elaborarse en comprimidos de matriz mediante compresión directa de una pluralidad de perlas recubiertas con, por ejemplo, una resina acrílica y combinarse con excipientes tales como hidroxipropilmetilcelulosa. La elaboración y el procesamiento de perlas para su uso dentro de la invención se describe en la técnica (véase, por ejemplo, Lu, Int. J.

Pharm., 1994, 112, 117-124; Pharmaceutical Sciences, por Remington, 14^a ed, págs. 1626-1628 (1970); Fincher, J. Pharm. Sci. 1968, 57, 1825-1835; y la patente estadounidense n.º 4.083.949) al igual que la elaboración de comprimidos (Pharmaceutical Sciences, por Remington, 17^a ed, Cap. 90, págs. 1603-1625, 1985).

5 En otra realización de la invención, la forma de dosificación comprende una pluralidad de pequeñas píldoras o minicomprimidos. Las pequeñas píldoras o los minicomprimidos proporcionan varias dosis individuales para proporcionar diversas dosis de tiempo para lograr un perfil de administración de fármaco de liberación sostenida a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de hasta 24 horas. Las pequeñas píldoras o los minicomprimidos pueden comprender un polímero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en un polisacárido, agar, agarosa, goma natural, 10 alginato alcalino incluyendo alginato de sodio, carragenano, fucoidano, furcellarano, laminarano, hipnea, goma arábiga, goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto, goma garrofin, pectina, amilopectina, gelatina y un coloide hidrófilo. El polímero hidrófilo puede formarse en una pluralidad (por ejemplo, de 4 a 50) pequeñas píldoras o minicomprimidos, en el que cada pequeña píldora o minicomprimido comprende una dosis predeterminada de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por 15 ejemplo, una dosis de aproximadamente 10 ng, 0,5 mg, 1 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 5,0 mg, etc. Las pequeñas píldoras y los minicomprimidos pueden comprender además una pared de control de la tasa de liberación de 0,001 hasta 10 mm de grosor para proporcionar la liberación programada del compuesto activo. Los materiales de formación de la pared representativos incluyen un éster triglicerílico seleccionado del grupo que consiste en triestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, laureato de glicerilo, didecenoato de 20 glicerilo y tridenoato de glicerilo. Otros materiales de formación de la pared comprenden poli(acetato de vinilo), ftalato, ftalato de metilcelulosa y olefinas microporosas. Los procedimientos para elaborar pequeñas píldoras y minicomprimidos se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 4.434.153; 4.721.613; 4.853.229; 2.996.431; 3.139.383 y 4.752.470). Las pequeñas píldoras y los minicomprimidos pueden comprender además una combinación de partículas, que pueden incluir partículas de diferentes tamaños y/o propiedades de liberación, y las partículas pueden estar contenidas en una cápsula de gelatina dura o no o una 25 cápsula de gelatina blanda.

En aún otra realización de la invención, pueden usarse matrices lipídicas de liberación de fármacos para formular composiciones y formas de dosificación terapéuticas que comprenden (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3- 30 azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización a modo de ejemplo, las micropartículas sólidas del compuesto activo se recubren con una fina capa de liberación controlada de un lípido (por ejemplo, behenato de glicerilo y/o palmitoestearato de glicerilo) tal como se divulga en Farah *et al.*, patente estadounidense n.º 6.375.987 y Joachim *et al.*, patente estadounidense n.º 6.379.700. Las partículas recubiertas con lípido pueden comprimirse opcionalmente para formar un comprimido. Otro material de matriz a base de lípidos de 35 liberación controlada que es adecuado para su uso en las composiciones y formas de dosificación de liberación sostenida de la invención comprende glicéridos poliglicolizados, por ejemplo, tal como se describe en Roussin *et al.*, patente estadounidense n.º 6.171.615.

En otras realizaciones de la invención, pueden usarse ceras de liberación de fármacos para producir composiciones y formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3- 40 azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de ceras de liberación sostenida de fármacos adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cera de carnauba, cera de candelilla, cera de esparto, cera de *Syagrus coronata* (cera ouricury), aceite vegetal hidrogenado, cera de abeja, parafina, ozoquerita, cera de ricino, y mezclas de los mismos (véase, por ejemplo, Cain *et al.*, patente estadounidense n.º 3.402.240; 45 Shtohryn *et al.*, patente estadounidense n.º 4.820.523; y Walters, patente estadounidense n.º 4.421.736).

En todavía otra realización, se usan sistemas de administración osmótica para la administración de liberación sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (véase, por ejemplo, Verma *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). En una realización a modo de 50 ejemplo, el sistema de administración osmótica es un sistema OROS® (Alza Corporation, Mountain Vista, Calif.) y se adapta para la administración de liberación sostenida oral de fármacos (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 3.845.770; y la patente estadounidense n.º 3.916.899).

En otra realización de la invención, la forma de dosificación comprende una forma de dosificación osmótica, que comprende una pared semipermeable que rodea una composición terapéutica que comprende (1R,5S)-(+)-1- 55 (naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En uso dentro de un paciente, la forma de dosificación osmótica que comprende una composición homogénea embebe líquido a través de la pared semipermeable hacia la forma de dosificación en respuesta al gradiente de concentración a través de la pared semipermeable. La composición terapéutica en la forma de dosificación desarrolla energía osmótica que provoca que la composición terapéutica se administre a través de una salida de la forma de dosificación a lo largo de 60 un periodo de tiempo prolongado de hasta 24 horas (o incluso en algunos casos de hasta 30 horas) para proporcionar una liberación controlada y sostenida de profármaco. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden esencialmente cero al contrario que los perfiles con forma de pico de formulaciones de liberación inmediata.

65 En realizaciones alternativas de la invención, la forma de dosificación comprende otra forma de dosificación

osmótica que comprende una pared que rodea un compartimento, comprendiendo la pared una composición polimérica semipermeable permeable al paso de líquido y sustancialmente impermeable al paso del compuesto activo presente en el compartimento, una composición de capa que contiene fármaco en el compartimento, una composición de capa de empuje de hidrogel en el compartimento que comprende una formulación osmótica para embeber y absorber líquido para expandirse en tamaño para empujar la capa de composición de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la forma de dosificación, y al menos un pasaje en la pared para liberar la composición de fármaco. Este sistema osmótico administra el compuesto activo embebiendo líquido a través de la pared semipermeable a una velocidad de embebido de líquido determinada por la permeabilidad de la pared semipermeable y la presión osmótica a través de la pared semipermeable que provoca que la capa de empuje se expanda, administrando de ese modo el compuesto activo a través del pasaje de salida a un paciente a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (hasta 24 o incluso 30 horas). La composición de capa de hidrogel puede comprender de 10 mg a 1000 mg de un hidrogel tal como un miembro seleccionado del grupo que consiste en un poli(óxido de alquileno) de 1.000.000 a 8.000.000 que se selecciona del grupo que consiste en un poli(óxido de etileno) de peso molecular promedio en peso de 1.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular de 2.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular de 4.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular de 5.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular de 7.000.000 y un poli(óxido de propileno) de peso molecular promedio en peso de 1.000.000 a 8.000.000; o de 10 mg a 1000 mg de una carboximetilcelulosa alcalina de peso molecular promedio en peso de 10.000 a 6.000.000, tal como carboximetilcelulosa de sodio o carboximetilcelulosa de potasio. La capa de expansión de hidrogel puede comprender una hidroxialquilcelulosa de peso molecular promedio en peso de 7.500 a 4.500.000 (por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa o hidroxipentilcelulosa), un agente osmótico, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato ácido de potasio, ácido tartárico, ácido cítrico, rafinosa, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, urea, inositol, sacarosa, glucosa y sorbitol, y otros agentes tales como hidroxipropilalquilcelulosa de peso molecular promedio en número de 9.000 a 225.000 (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilpentilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilbutilcelulosa), óxido férrico, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, butilhidroxianisol, hidroxicomarina, hidroxitolueno butilado, cefalm, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, hidroxibenzoato de propilo, trihidroxibutirofenona, dimetilfenol, dibutilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina), y/o lubricantes (por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, oleato de magnesio, palmitato de calcio, suberato de sodio, laureato de potasio, sales de ácidos grasos, sales de ácidos alicíclicos, sales de ácidos aromáticos, ácido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico, una mezcla de una sal de un ácido graso, alicíclico o aromático y un ácido graso, alicíclico o aromático).

En las formas de dosificación osmótica, la pared semipermeable comprende una composición que es permeable al paso de líquido e impermeable al paso de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La pared es no tóxica y comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa. La pared comprende normalmente del 75% en peso (porcentaje en peso) al 100% en peso del polímero de formación de la pared celulósica; o, la pared puede comprender adicionalmente del 0,01% en peso al 80% en peso de polietilenglicol, o del 1% en peso al 25% en peso de un éter de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa o una hidroxipropilalquilcelulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa). El porcentaje en peso total de todos los componentes que comprende la pared es igual al 100% en peso. El compartimento interno comprende la composición que contiene fármaco sola o en posición de capas con una composición de hidrogel expandible. La composición de hidrogel expandible en el compartimento aumenta en dimensión embebiendo el líquido a través de la pared semipermeable, provocando que el hidrogel se expanda y ocupe espacio en el compartimento, mediante lo cual la composición de fármaco se empuja de la forma de dosificación. La capa terapéutica y la capa expandible actúan juntas durante el funcionamiento de la forma de dosificación para la liberación de fármaco a un paciente a lo largo del tiempo. La forma de dosificación comprende un pasaje en la pared que conecta el exterior de la forma de dosificación con el compartimento interno. La forma de dosificación osmótica potenciada administra (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la forma de dosificación al paciente a una tasa de liberación de orden cero a lo largo de un periodo de hasta aproximadamente 24 horas. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "pasaje" comprende medios y métodos adecuados para la liberación medida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del compartimento de una forma de dosificación osmótica. El medio de salida comprende al menos un pasaje, incluyendo orificio, agujero, apertura, poro, elemento poroso, fibra hueca, tubo capilar, canal, revestimiento poroso o elemento poroso, que proporciona la liberación controlada osmótica del compuesto activo. El pasaje incluye un material que erosiona o se lixivia de la pared en un entorno de uso fluido para producir al menos un pasaje dimensionado de liberación controlada. Los materiales representativos adecuados para formar un pasaje, o una multiplicidad de pasajes comprenden un polímero lixiviable de poli(ácido glicólico) o poli(ácido láctico) en la pared, un filamento gelatinoso, poli(alcohol vinílico), polisacáridos lixiviables, sales y óxidos. Puede formarse un pasaje de poros, o más de un pasaje de poros, lixiviando un compuesto lixiviable, tal como sorbitol, de la pared. El pasaje posee dimensiones de liberación controlada, tales como redonda, triangular, cuadrada y elíptica, para la liberación medida de fármaco de la forma de dosificación. La forma de dosificación puede construirse con uno o más pasajes en una relación separada entre sí en una sola superficie o en más de una superficie de la pared. La expresión "entorno fluido" indica un fluido acuoso o biológico como en un paciente humano, incluyendo el tracto gastrointestinal. Los pasajes y el equipo para formar pasajes se divulgan en las

patentes estadounidenses n.ºs 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064; 4.088.864; 4.816.263; 4.200.098; y 4.285.987.

5 En realizaciones más detalladas, un compuesto de la presente invención puede encapsularse para su administración en microcápsulas, micropartículas o microesferas, preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de gelatina o hidroximetilcelulosa y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones.

10 Se conoce una variedad de métodos por los que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede encapsularse en forma de micropartículas, por ejemplo, encapsulando el compuesto activo dentro de un material de formación de la pared biocompatible, biodegradable (por ejemplo, un polímero), para proporcionar liberación sostenida o retardada del compuesto activo. En estos métodos, el compuesto activo se disuelve, dispersa o emulsiona normalmente en un disolvente que contiene el material de formación de la pared. Luego se retira el disolvente de las micropartículas para formar el producto de micropartículas
15 terminado. Los ejemplos de procedimientos de microencapsulación convencionales se divulgan, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 3.737.337; 4.389.330; 4.652.441; 4.917.893; 4.677.191; 4.728.721; 5.407.609; 5.650.173; 5.654.008; y 6.544.559. Estos documentos divulgan métodos que pueden implementarse fácilmente para preparar micropartículas que contienen (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación sostenida según la invención. Tal como se explica, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.650.173, seleccionando de manera apropiada los materiales poliméricos, puede elaborarse una formulación de micropartículas en la que las micropartículas resultantes muestran propiedades tanto de liberación por difusión como de liberación por biodegradación. Para un mecanismo de liberación por difusión, el principio activo se libera de las micropartículas antes de la degradación sustancial del polímero. El principio activo también puede liberarse de las micropartículas a medida que se erosiona el excipiente polimérico. Además, la patente estadounidense n.º 6.596.316 divulga métodos para preparar micropartículas que
20 tienen un perfil de liberación seleccionado para ajustar con precisión un perfil de liberación de un principio activo de las micropartículas.

30 En otra realización de la invención, pueden usarse preparaciones con recubrimiento entérico para la administración de liberación sostenida oral. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el pH), polímeros con una tasa de hinchamiento, disolución o erosión lenta o dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el tiempo), polímeros que se degradan por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que se destruyen por un aumento en la presión (es decir, liberación controlada por la presión). Los recubrimientos entéricos pueden funcionar como un medio para mediar la liberación sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionando una o más capas de barrera, que pueden ubicarse rodeando completamente al compuesto activo, entre capas de una forma de dosificación sólida multicapa (véase a continuación), y/o en una o más superficies externas de una o múltiples capas de una forma de dosificación sólida multicapa (por ejemplo, en las caras del extremo de capas de un comprimido sustancialmente cilíndrico). Tales
40 capas de barrera pueden componerse, por ejemplo, de polímeros que son o bien sustancialmente o bien completamente impermeables al agua o medios acuosos, o son lentamente erosionables en agua o medios acuosos o líquidos biológicos y/o que se hinchan en contacto con agua o medios acuosos. Los polímeros adecuados para su uso como capa de barrera incluyen acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico, celulosas y derivados de la misma tales como etilcelulosas, acetato-propionato de celulosa, polietilenos y poli(alcoholes vinílicos), etc. Las capas de barrera que comprenden polímeros que se hinchan en contacto con agua o medios acuosos pueden hincharse hasta tal punto que la capa hinchada forma una masa hinchada relativamente grande, cuyo tamaño retrasa su descarga inmediata desde el estómago hacia el intestino. La capa de barrera puede contener por sí misma un contenido de material activo, por ejemplo, la capa de barrera puede ser una capa de liberación lenta o retardada. Las capas de barrera pueden tener normalmente un grosor individual de 10 micrómetros hasta 2 mm. Los polímeros adecuados para capas de barrera que son relativamente impermeables al agua incluyen la serie de polímeros Methocel™, usados de manera individual o combinados, y polímeros Ethocel™. Tales polímeros pueden usarse de manera adecuada en combinación con un plastificante tal como aceite de ricino hidrogenado. La capa de barrera también puede incluir aglutinantes, cargas, lubricantes y ácidos de compresión, etc. convencionales, tales como Polyvidon K30 (marca registrada), estearato de magnesio y dióxido de silicio.

55 Los materiales de recubrimiento entérico adicionales para mediar la liberación sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen recubrimientos en forma de membranas poliméricas, que pueden ser membranas semipermeables, porosas o asimétricas (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.706.283). Los recubrimientos de estos y otros tipos para su uso dentro de la invención también pueden comprender al menos un orificio de administración, o poros, en el recubrimiento, por ejemplo, formado mediante perforación o erosión por láser de un tapón de material soluble en agua. Otros recubrimientos útiles dentro de la invención incluyen recubrimientos que se rompen en un entorno de uso (por ejemplo, un compartimento gastrointestinal) para formar un sitio de liberación u orificio de administración. Los recubrimientos a modo de ejemplo dentro de estas y otras realizaciones de la invención incluyen poli(ácidos y ésteres acrílicos); poli(ácidos y ésteres metacrílicos); copolímeros de poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos); ésteres de celulosa; éteres celulosa; y ésteres/éteres de celulosa.

Los materiales de recubrimiento adicionales para su uso en la construcción de formas de dosificación sólidas para mediar la liberación sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, polivinilpirrolidona, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, bromelaína, acetato de celulosa, acetato de celulosa no plastificada, acetato de celulosa plastificada, acetato de celulosa reforzada, acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, nitrato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, acetato de acetaldehidodimetilo, etilcarbamato-acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, metilcarbamato-acetato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, acetato-dimetaminoacetato de celulosa, acetato-etilcarbonato de celulosa, acetato-cloroacetato de celulosa, acetato-etiloxalato de celulosa, acetato-metilsulfonato de celulosa, acetato-butilsulfonato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato-p-toluenosulfonato de celulosa, triacetato de goma garrofin, acetato de celulosa con hidroxietilcelulosa acetilada, etilvinilacetato hidroxilado, acetato-butilato de celulosa, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, poli(haluros vinílicos), poli(ésteres y éteres vinílicos), ceras naturales y ceras sintéticas.

En realizaciones adicionales de la invención, se proporciona la liberación sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulando el compuesto activo en una forma de dosificación que comprende un comprimido multicapa u otra forma de dosificación multicapa o multicomponente. En realizaciones a modo de ejemplo, el compuesto activo se formula en comprimidos en capas, por ejemplo, que tienen una primera capa que es una capa de liberación inmediata y una segunda capa que es una capa de liberación lenta. Otras formas de dosificación multicapa de la invención pueden comprender una pluralidad de capas de principio activo comprimido que tienen propiedades de liberación variables (es decir, seleccionables) seleccionadas de mecanismo de liberación inmediata, prolongada y/o retardada. Las tecnologías de comprimidos multicapa útiles para producir formas de dosificación de liberación sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describen, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO 95/20946; WO 94/06416; y WO 98/05305. Otras formas de dosificación multicomponente para proporcionar la administración sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen formulaciones en comprimidos que tienen un núcleo que contiene el compuesto activo recubierto con un agente de retardo de la liberación y rodeados por una capa de cubierta exterior (opcionalmente que contiene el compuesto activo) (véase, por ejemplo, la publicación internacional WO 95/28148). El agente de retardo de la liberación es un recubrimiento entérico, de manera que existe una liberación inmediata del contenido del núcleo exterior, seguido por una segunda fase desde el núcleo que se retrasa hasta que el núcleo llega al intestino. Adicionalmente, la publicación internacional WO 96/04908 describe formulaciones en comprimidos que comprenden un principio activo en una matriz, para liberación inmediata, y gránulos en una forma de liberación retardada que comprenden el principio activo. Tales gránulos se recubren con un recubrimiento entérico, de manera que la liberación se retrasa hasta que los gránulos llegan al intestino. La publicación internacional WO 96/04908 describe formulaciones de liberación retardada o sostenida formadas a partir de gránulos que tienen un núcleo que comprende un principio activo, rodeados por una capa que comprende el principio activo.

Otra forma de dosificación multicomponente (comprimido bicapa) útil para la administración sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describe en la patente estadounidense n.º 6.878.386. En resumen, el comprimido bicapa comprende una capa de liberación inmediata y una de liberación lenta, opcionalmente con una capa de recubrimiento. La capa de liberación inmediata puede ser, por ejemplo, una capa que se disgrega inmediata o rápidamente y que tiene una composición similar a la de comprimidos conocidos que se disgregan inmediata o rápidamente. Un tipo alternativo de capa de liberación inmediata puede ser una capa hinchable que tiene una composición que incorpora materiales poliméricos que se hinchan inmediata y ampliamente en contacto con agua o medios acuosos, para formar una masa hinchada permeable al agua pero relativamente grande. El contenido de material activo puede filtrarse inmediatamente de esta masa. La capa de liberación lenta puede tener una composición que comprende (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo, una matriz, un aglutinante, un recubrimiento o un excipiente de liberación retardada que permite la liberación lenta del compuesto activo. Los excipientes de liberación retardada adecuados incluyen polímeros sensibles al pH, por ejemplo polímeros a base de copolímeros de ácido metacrílico, que pueden usarse o bien solos o bien con un plastificante; polímeros de liberación retardada que tienen un alto grado de hinchamiento en contacto con agua o medios acuosos tal como el contenido estomacal; materiales poliméricos que forman un gel en contacto con agua o medios acuosos; y materiales poliméricos que tienen características tanto de hinchamiento como de gelificación en contacto con agua o medios acuosos. Los polímeros de liberación retardada que tienen un alto grado de hinchamiento incluyen, entre otros, carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilmetilcelulosa de alto peso molecular, carboximetilamida, copolímero de metacrilato de potasio-divinilbenceno, poli(metacrilato de metilo), polivinilpirrolidona reticulada, poli(alcoholes vinílicos) de alto peso molecular, etc. Los polímeros gelificables de liberación retardada incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, poli(alcoholes vinílicos) de bajo peso molecular, polioxietilenglicoles, polivinilpirrolidona no reticulada, goma xantana,

etc. Los polímeros de liberación retardada que poseen simultáneamente propiedades de hinchamiento y gelificación incluyen hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad media y poli(alcoholes vinílicos) de viscosidad media. Un polímero de liberación retardada a modo de ejemplo es la goma xantana, en particular una goma xantana de calidad de malla fina, preferiblemente goma xantana de calidad farmacéutica, con un tamaño de 200 de malla, por ejemplo, el producto Xantural 75 (también conocido como Keltrol CR™ Monsanto, 800 N Lindbergh Blvd, St Louis, Mo. 63167, EE.UU.). La goma xantana es un polisacárido que tras su hidratación forma una capa de gel viscoso alrededor del comprimido a través de la que tiene que difundir el principio activo. Se ha demostrado que cuanto menor sea el tamaño de partículas, más lenta será la tasa de liberación. Además, la tasa de liberación de compuesto activo es dependiente de la cantidad de goma xantana usada y puede ajustarse para dar el perfil deseado. Los ejemplos de otros polímeros que pueden usarse dentro de estos aspectos de la invención incluyen Methocel K4M™, Methocel E5™, Methocel E50™, Methocel E4M™, Methocel K15M™ y Methocel K100M™. Otros polímeros de liberación retardada conocidos que pueden incorporarse dentro de esta y otras realizaciones de la invención para proporcionar una composición o forma de dosificación de liberación sostenida de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen hidrocoloides tales como gomas naturales o sintéticas, derivados de celulosa distintos de aquellos enumerados anteriormente, sustancias a base de hidratos de carbono tales como goma arábica, goma tragacanto, goma garrofín, goma guar, agar, pectina, carragenano, alginatos solubles e insolubles, carboxipolimetileno, caseína, zeína, y similares, y sustancias proteicas tales como gelatina.

Dentro de otras realizaciones de la invención, se coloca un dispositivo o sistema de administración de liberación sostenida en el sujeto cerca del objetivo del compuesto activo, requiriéndose de ese modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", *citado anteriormente*, vol. 2, págs. 115-138, 1984; y Langer, 1990, Science 249:1527-1533). En otras realizaciones, puede usarse una bomba oral de liberación sostenida (véase, por ejemplo, Langer, *citado anteriormente*; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; y Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención actual se proporcionarán normalmente para su administración en una forma estéril o fácilmente esterilizable, biológicamente inerte y de administración fácil.

En otras realizaciones, la invención proporciona kits farmacéuticos para reducir los síntomas en un sujeto humano que padece un trastorno afectado por neurotransmisores de monoamina, incluyendo depresión. Los kits comprenden (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz, y un medio contenedor para contener (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su administración coordinada a dicho sujeto (por ejemplo, un recipiente, un frasco dividido o un envase dividido en láminas). El medio contenedor puede incluir un envase con una etiqueta o un prospecto que proporciona instrucciones para múltiples usos del contenido del kit para tratar el trastorno y reducir los síntomas en el sujeto. En realizaciones más detalladas, se mezcla o formula conjuntamente (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una sola forma de dosificación combinada, por ejemplo una forma de dosificación oral líquida o sólida. En realizaciones alternativas, el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está contenido en el kit en formas de dosificación separadas para su administración coordinada. Un ejemplo de un kit de este tipo es el denominado envase tipo blíster. Los envases tipo blíster se conocen bien en la industria de envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares).

A menos que el contexto requiera claramente lo contrario, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, las palabras "comprende", "que comprende", y similares deben interpretarse en un sentido inclusivo en lugar de un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "incluyendo, pero no limitado a". Las palabras que usan el número singular o plural también incluyen el número plural o singular, respectivamente. Adicionalmente, las palabras "en el presente documento", "anteriormente", "a continuación" y palabras de importancia similar, cuando se usan en esta solicitud, hacen referencia a esta solicitud en su conjunto y no a ninguna parte particular de esta solicitud. Cuando las reivindicaciones usan la palabra "o" en referencia a una lista de dos o más elementos, esa palabra cubre todas de las siguientes interpretaciones de la palabra: cualquiera de los elementos en la lista, todos los elementos en la lista y cualquier combinación de los elementos en la lista.

Debe entenderse que esta invención no se limita a las formulaciones, las etapas de procedimiento y los materiales particulares divulgados en el presente documento, ya que tales formulaciones, etapas de procedimiento y materiales pueden variar de algún modo. También debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento se usa con el fin de describir realizaciones particulares solamente y no pretender ser limitativo dado que el alcance de la presente invención se limitará solamente por las reivindicaciones adjuntas.

Los siguientes ejemplos ilustran determinados aspectos de la invención, pero no se pretende que limiten de ninguna manera el alcance de la invención.

Ejemplo I (información de antecedentes)

Preparación de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano puede prepararse de la siguiente manera:

5 *Etapa 1: síntesis de sal del ácido p-toluenosulfónico de [(1S,2R)-2-(aminometil)-2-(2-naftil)ciclopropil]metan-1-ol*

Se cargaron 500 g (2,99 mol, 1,0 eq) de 2-naftilacetronitrilo en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 l equipado con agitador superior, embudo de adición, termopar, entrada de nitrógeno, baño de enfriamiento y tubo de secado. Se añadieron 3,0 l de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente para disolver todos los sólidos. Se añadieron 360 g (3,89 mol, 1,30 eq) de (S)-(+)-epiclorohidrina y luego se enfrió la disolución hasta una temperatura interna de -25°C. Se añadieron 3,0 l de una disolución 2 molar de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano (6,00 mol, 2,0 eq) a la mezcla de reacción a través del embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura interna de la mezcla de reacción se mantiene a menos de -15°C. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla a entre -20°C y -14°C durante 2 horas y 15 minutos. Luego se añadió lentamente complejo borano-sulfuro de dimetilo (750 ml de una disolución 10,0 molar, 7,5 mol, 2,5 eq) a la mezcla de reacción a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo a menos de -5°C. Tras completarse la adición de borano-sulfuro de dimetilo, se calentó la mezcla de reacción hasta una temperatura interna de 60°C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Luego se añadió complejo borano-sulfuro de dimetilo adicional (75 ml, 0,75 mol, 0,25 eq) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora y 45 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se extinguió mediante la adición lenta en ácido clorhídrico acuoso 2 molar enfriado previamente (3°C) (5,76 l, 11,5 mol, 3,8 eq) a una velocidad tal que la temperatura de la disolución de extinción se mantuvo a menos de 22°C. Luego se calentó la mezcla bifásica a una temperatura interna de 50°C durante 1 hora seguido por enfriamiento hasta TA. Se añadieron acetato de isopropilo (2,0 l) y agua (2,5 l), se agitó la mezcla y luego se dejaron sedimentar las fases. Se descartó la fase orgánica superior. Se añadió amoniaco acuoso (750 ml) a la fase acuosa que se extrajo luego con acetato de isopropilo (2,5 l). Se extrajo la fase acuosa con acetato de isopropilo (2,5 l) una segunda vez. Se combinaron los extractos orgánicos y luego se lavaron secuencialmente con una disolución de fosfato dibásico de sodio al 5% en agua (2,0 l) seguido por salmuera saturada (2,0 l). Luego se concentró la fase orgánica hasta un volumen total de 5,0 l y luego se calentó hasta 50°C. Luego se añadió en porciones ácido para-toluenosulfónico monohidratado (541 g, 2,84 mol). Durante la adición, se observaron sólidos blancos precipitados y una reacción exotérmica suave. Tras completarse la adición, se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se recogieron los sólidos mediante filtración. Se lavó la torta de filtración dos veces con acetato de isopropilo, 1,0 l cada lavado. Luego se secó la torta de filtración hasta un peso constante para dar 664,3 g (rendimiento del 55%) del producto deseado como un sólido blanco.

35 *Etapa 2: síntesis de sal de clorhidrato de (5S,1R)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano*

Se suspendió la sal de tosilato de amina de la etapa 1 (2037,9 g, 5,10 mol) en acetato de isopropilo (13,2 l) para dar una suspensión blanca en un RB de 3 bocas de 50 l equipado con un agitador superior, termopar, embudo de adición, entrada de nitrógeno y tubo de secado. Luego se añadió cloruro de tionilo (445 ml, 6,12 mol, 1,20 eq) a través del embudo de adición a lo largo de una hora y 5 minutos. La temperatura interna máxima era de 24°C. Tras agitar durante 4 horas y 15 minutos, se añadió hidróxido de sodio acuoso 5 molar (6,1 l, 30,5 mol, 5,98 eq) a través del embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura interna máxima era de 30°C. Luego se agitó la mezcla durante una hora y 15 minutos, tras lo cual se dejaron sedimentar las fases y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1 molar (2,1 l). Luego se combinaron las fases acuosas y volvieron a extraerse con acetato de isopropilo (7,6 l). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera acuosa saturada (4,1 l). Luego se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró para retirar los sólidos y luego se concentró hasta un volumen total de 4,2 l a vacío. Luego se añadió cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico (5,7 N, 0,90 l, 5,13 mol, 1 eq) a lo largo de 50 minutos usando un baño de agua/hielo externo para mantener la temperatura interna a menos de 30°C. Tras agitar durante 45 minutos, se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavó la torta de filtración dos veces con acetato de isopropilo, 2,3 l cada lavado. Luego se secó parcialmente la torta de filtración y luego se llevó hacia la etapa 3 como una torta húmeda.

55 *Etapa 3: suspensión caliente en bruto de sal de clorhidrato de (5S,1R)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en alcohol isopropílico*

Se combinaron las tortas húmedas de dos ejecuciones por separado de la etapa 2 (total de 4646,6 g de sal de tosilato de amina de partida) y se suspendieron en alcohol isopropílico (34,6 l) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 l equipado con agitador superior, manta calefactora, termopar, condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y tubo de secado. Luego se calentó la suspensión hasta reflujo, se agitó durante tres horas a reflujo y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavó la torta de filtración dos veces con alcohol isopropílico, 6,9 l cada lavado. Luego se secó la torta de filtración hasta un peso constante para dar 2009,2 g de sal de clorhidrato de (5S,1R)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (rendimiento del 70% a partir de 4646,6 g de sal de tosilato de amina).

65 *Etapa 4: recristalización de sal de clorhidrato de (5S,1R)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano a partir de etanol para mejorar el exceso enantiomérico*

Se cargó la sal de clorhidrato de (5S,1R)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la etapa 3 (2009,2 g, 8,18 mol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 l equipado con un agitador superior, manta calefactora, condensador de reflujo, entrada de nitrógeno, termopar y tubo de secado. Luego se añadió etanol (21,5 l de industrial especial) y se calentó la mezcla hasta reflujo para disolver todos los sólidos. Tras la disolución de los sólidos, se interrumpió el calentamiento y se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, tiempo durante el cual volvieron a formarse sólidos. Luego se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavó la torta de filtración con etanol (4,3 l). Luego se secó la torta de filtración hasta un peso constante para dar 1434,6 g (rendimiento del 71%) de sal de clorhidrato de (5S,1R)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano recristalizada. El ensayo de HPLC quiral mostró un exceso enantiomérico de >99,5%.

Etapa 5: reelaboración para mejorar el perfil del color

Se cargó clorhidrato de (5S,1R)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1405,6 g, 5,72 mol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 22 l equipado con agitador superior, manta calefactora, termopar, entrada de nitrógeno y tubo de secado. Se añadió agua (14,0 l) y se calentó la mezcla hasta 34°C para disolver todos los sólidos. Luego se transfirió la disolución a un embudo de decantación grande y se añadió tetrahidrofurano (2,8 l) seguido por acetato de isopropilo (2,8 l). Se agitó la mezcla bifásica y luego se dejaron sedimentar las fases. Se descartó la fase orgánica superior. Luego se añadió amoníaco acuoso (1,14 l) y se extrajo la fase acuosa con acetato de isopropilo (14,0 l). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido blanquecino. Se disolvió el sólido en alcohol isopropílico (14,0 l) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 22 l equipado con agitador superior, termopar, embudo de adición, entrada de nitrógeno y tubo de secado. Luego se añadió cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico (5,7 N, 175 ml, 1,0 mol) a lo largo de 10 minutos. Casi al final de esta adición, la formación de sólidos era evidente. Se agitó la suspensión durante 30 minutos, luego se añadió cloruro de hidrógeno en isopropanol adicional (840 ml, 4,45 mol) a lo largo de 65 minutos manteniendo la temperatura interna a menos de 25°C. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavó la torta de filtración dos veces con alcohol isopropílico, 2,8 l cada lavado. Luego se secó la torta de filtración hasta un peso constante para dar 1277,1 g (rendimiento del 91%) del producto como un sólido blanquecino.

30 Ejemplo II

Inhibición de la captación de monoaminas por (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

Se evaluó la capacidad de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano para inhibir el transporte de norepinefrina (NE) y/o dopamina (DA) y/o serotonina (5-HT) usando líneas celulares (tales como la línea celular HEK 293) que expresan de manera estable los transportadores humanos recombinantes de NE, DA y 5-HT, respectivamente. Se han descrito en bibliografía técnicas para transfectar de manera estable líneas celulares de mamífero con transportadores de neurotransmisores y que miden los efectos de los fármacos sobre la captación de aminas (por ejemplo, Eshleman AJ, J Pharmacol Exp Ther 289:877-885, 1999) y se conocen bien por los expertos en la técnica

Se determinó la captación de monoaminas en las líneas celulares MDCK, CHO-K1 y HEK-293, respectivamente, transfectadas con los transportadores de la captación de NE, DA y 5-HT por MDS Pharma Services (Taipei, Taiwan 112, R. O. C.). Se incubaron las células en Tris-HCl 5 mM, y tampón HEPES 7,5 mM, pH 7,1, que contenía NaCl 120 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, D-glucosa 5 mM y ácido ascórbico 1 mM. Se incubaron los homogeneizados celulares con radioligandos y diversas concentraciones de fármacos durante 10 minutos a 25°C. Se determinaron los radioligandos de [³H] incorporados en las células según métodos publicados usando recuento de centelleo líquido (Perovic y Müller 1995; Eshleman *et al.*, 1999).

Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla 1 a continuación, que indica el valor de CI₅₀, definido como aquella concentración de compuesto necesaria para inhibir la captación en un 50%. Estos son términos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Tabla 1. Inhibición de la captación de monoaminas por (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

55

Compuesto	CI ₅₀ , nM
Norepinefrina	6 ± 1
Dopamina	38 ± 6
Serotonina	83 ± 12

(1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano inhibió la captación por los transportadores de monoamina humanos con una razón de 1:6:14 para NE, DA y 5-HT.

60 Ejemplo III

Efecto de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano sobre transportadores de monoamina *in vivo*

Para evaluar el efecto de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano sobre transportadores de la captación de monoaminas *in vivo*, se realizaron estudios de microdiálisis en regiones cerebrales de rata.

5 Se llevaron a cabo estudios de microdiálisis usando ratas Wistar macho (250-300 g) criadas en el Instituto de Farmacología, Academia de Ciencias polaca, Cracovia, Polonia. Se alojaron las ratas (250-300 g) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h/12 h a una temperatura y humedad constantes, y se les proporcionó alimento y agua a voluntad. El procedimiento de microdiálisis se ha descrito previamente (Popik *et al.*, 2006). En resumen, se anestesiaron las ratas con ketamina (75 mg/kg i.m.) y xilazina (10 mg/kg i.m.), colocadas en un aparato estereotáxico (David Kopf Instruments, Tujunga, CA, EE.UU.) con sus cráneos expuestos. Se perforaron pequeños agujeros en el cráneo para la inserción de las sondas de microdiálisis en vertical en la corteza prefrontal y el cuerpo estriado, respectivamente, usando las siguientes coordenadas: 2,9 mm anterior desde el bregma, 0,8 mm lateral desde la sutura sagital y - 4,5 mm ventral desde la superficie de la duramadre (corteza prefrontal); 1,8 mm anterior desde el bregma, 2,7 mm lateral desde la sutura sagital y -7,0 mm ventral desde la superficie de la duramadre (cuerpo estriado) (Paxinos y Watson, 1998). Se construyeron las sondas de microdiálisis insertando dos tubos de sílice fundida (30 y 35 mm de longitud, 150 μ m de diámetro exterior; Polymicro Technologies Inc., Phoenix, AZ, EE.UU.) en una fibra de microdiálisis (220 μ m de diámetro exterior; AN69, Hospal, Bolonia, Italia). Se colocó el conjunto del tubo en una cánula de acero inoxidable (22G, 10 mm) formando el eje de la sonda. Se colocaron individualmente porciones de los tubos de entrada y salida dentro del tubo de polietileno PE-10 y se pegaron para su protección. Se selló el extremo libre de la fibra de diálisis, y se usaron 3 mm de la longitud expuesta para la diálisis en la corteza prefrontal y 4 mm para el cuerpo estriado. Un día después de la cirugía y la implantación de la sonda, se conectó la entrada de las sondas de diálisis a una bomba de jeringas (BAS, IN, EE.UU.) que administró líquido cefalorraquídeo artificial (LCRa) compuesto de [en mM]: NaCl 145, KCl 2,7, MgCl₂ 1,0, CaCl₂ 1,2; pH = 7,4 a una velocidad de flujo de 1,5 μ l/min. Tras un periodo de enjuague de dos horas para estabilizar el nivel extracelular de los neurotransmisores, se recogieron 3-4 muestras iniciales en periodos de muestreo de 20 minutos. A continuación, se administró (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (disuelto en solución salina al 0,9%) a dosis de 10 ó 20 mg/kg por vía intraperitoneal (i.p.) a los animales a 4 ml/kg y se recogieron las fracciones de dializado consecuentes cada 20 min durante 3 h. Al final de los experimentos, se sacrificaron las ratas y se examinaron histológicamente sus cerebros para validar la correcta colocación de la sonda.

30 Se analizaron la dopamina y la serotonina (5-HT) mediante HPLC con detección electroquímica. Se realizó cromatografía usando una bomba LC-10 AD (Shimadzu Europa GmbH, Varsovia, Polonia), un detector amperométrico LC-4B con una célula detectora de flujo cruzado (BAS, IN, EE.UU.) y una columna analítica BDS-Hypersil C18 (3 x 100 mm, 3 μ m, Thermo Electron Corp., Reino Unido). La fase móvil estaba compuesta de ácido monocloroacético 0,1 M ajustado a pH = 3,7 con hidróxido de sodio 3 M, EDTA 0,5 mM, sal de sodio del ácido 1-octanosulfónico 25 mg/l, metanol al 5,7% y acetonitrilo al 2,5%. La velocidad de flujo era de 0,5 ml/min, y el voltaje aplicado de un electrodo de carbono vítreo de 3 mm era de +600 mV con una sensibilidad de 2 nA/V. Se midió la norepinefrina usando un sistema de HPLC equipado con una bomba P580 (Dionex, CA, EE.UU.) conectada a una válvula de inyección BAS con un circuito de inyección de 10 μ l y una columna analítica BDS-Hypersil (2,0 x 100 mm, 3 μ m, Thermo Electron Corp., Reino Unido). La fase móvil se componía de dihidrogenofosfato de potasio 0,05 M (ajustado a pH = 3,7 con ácido ortofosfórico), EDTA 0,5 mM, sal de sodio del ácido 1-octanosulfónico 150 mg/l, NaCl 10 mM y acetonitrilo al 1,2%. La velocidad de flujo era de 180 μ l/min. Se detectó NE en los dializados con una célula de detector de flujo radial BAS UniJet acoplada a un detector amperométrico LC-4B (BAS, IN, EE.UU.). El voltaje aplicado de un electrodo de carbono vítreo de 3 mm era de +600 mV con una sensibilidad de 2 nA/V. Los datos cromatográficos se procesaron mediante el software Chromax 2001 (Pol-Lab, Varsovia, Polonia) ejecutado en un ordenador personal. Los valores no se corrigieron para una recuperación de sonda *in vitro*, que era de aproximadamente el 15% para todas las sustancias investigadas.

50 (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (10 y 20 mg/kg i.p.) aumentó notablemente las concentraciones extracelulares de NE en la corteza prefrontal de las ratas 40 minutos tras su administración, tuvo un aumento máximo de alrededor del 325 y el 375% del nivel inicial a las dosis de 10 y 20 mg/kg, respectivamente, y el aumento se mantuvo a lo largo de 3 horas (figura 1a). (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano aumentó las concentraciones extracelulares de DA en la corteza prefrontal en 20 minutos, el aumento máximo fue desde el 240-300% del nivel inicial para las dos dosis y el aumento se mantuvo durante a lo largo de 3 horas (figura 1b). Las concentraciones extracelulares de 5-HT también aumentaron notablemente por (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en 40 minutos y con un aumento máximo del 300% del nivel inicial (figura 1c). El aumento producido por la dosis de 20 mg/kg se retrasó en comparación con la dosis de 10 mg/kg, y ambas dosis tuvieron aumentos significativos en las concentraciones extracelulares de 5-HT durante a lo largo de 3 horas.

60 En el cuerpo estriado de las ratas, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano aumentó notablemente las concentraciones extracelulares de DA en un plazo de 40 minutos, tuvo aumentos máximos de alrededor del 275 y el 375% del nivel inicial para las dosis de 10 y 20 mg/kg (figura 2). El efecto sobre las concentraciones extracelulares de DA persistió durante a lo largo de 3 horas. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano disminuyó de manera similar las concentraciones extracelulares de otro metabolito de DA, HVA.

65

Estos datos muestran que la administración de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano aumentó notablemente las concentraciones extracelulares de NE, DA y 5-HT en la corteza prefrontal de las ratas, así como de DA en el cuerpo estriado. Se piensa que estas regiones cerebrales están implicadas en TDAH. Por tanto, estos datos respaldan el uso de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en el tratamiento de TDAH. Los datos de la microdiálisis son consistentes con un mecanismo de acción de la inhibición de la captación triple por (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, y de acuerdo con su perfil de unión.

Ejemplo IV (ejemplo de referencia)

Efecto de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en un modelo de depresión en ratones

Se evaluaron los efectos conductuales de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en un modelo predictivo de actividad antidepresiva, la prueba de suspensión por la cola de ratón (Cryan y Mombereau, 2004).

Para la prueba de suspensión por la cola, se proporcionaron ratones derivados de CD-1 (CrI.) macho que pesaban 20-26 g por BioLasco Taiwan (Charles River Laboratories Technology Licensee). Todos los animales se mantuvieron en un ambiente controlado de temperatura (23°C - 24°C) y humedad (60% - 70%) con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas durante al menos una semana antes de su uso. Para la prueba de suspensión por la cola, se administró por vía oral (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano a una dosis desde 10-40 mg/kg v.o. a grupos de 10 ratones derivados de CD-1 macho por MDS Pharma Services, Taipei, Taiwan 112, R. O. C. Se disolvió (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en Tween 80 al 2% y se administró a 10 ml/kg 60 minutos antes de la prueba de suspensión por la cola. Durante la prueba, se suspendieron los ratones en el borde de un estante 58 cm por encima de la parte superior de una mesa con cinta adhesiva colocada aproximadamente 1 cm desde la punta de la cola. La duración de la inmovilidad se registró durante un periodo de 5 minutos (durante 2-7 minutos de la suspensión por la cola). La duración de los efectos de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano también se evaluó en la prueba de suspensión por la cola variando el tiempo de tratamiento previo.

La administración oral de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano redujo de manera dependiente de la dosis la cantidad de tiempo inmovilizado con una dosis eficaz mínima de 20 mg/kg y la inmovilidad se redujo hasta el 87% de los niveles de control a 40 mg/kg (figura 3). La eficacia de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano era equivalente al antidepresivo tricíclico desipramina. La duración del efecto de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en la prueba de suspensión por la cola se evaluó a 20 mg/kg v.o. y el fármaco redujo significativamente la inmovilidad hasta el 84, el 82, el 75 y el 47% del control a 30, 60, 120 y 240 minutos (figura 4). (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano también redujo la inmovilidad de las ratas en la prueba de nado forzado a 40 mg/kg v.o. (datos no mostrados).

La administración oral de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano produjo una potente inhibición de la inmovilidad en la prueba de suspensión por la cola comparable a la de desipramina, y tuvo una larga duración del efecto durante más de 4 horas en esta prueba, lo que indica una actividad oral y una larga duración de acción. La inhibición de la inmovilidad en esta prueba precisa se considera predictiva de la actividad antidepresiva y sugiere que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano tendría actividad antidepresiva (Cryan y Mombereau, 2004). La depresión es una comorbilidad común en TDAH y no se trata bien mediante estimulantes. Por tanto, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano puede tratar eficazmente el TDAH y la depresión.

Ejemplo V (ejemplo de referencia)

Efecto de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano sobre la actividad locomotora en ratones

Se evaluó el efecto de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en un modelo de actividad locomotora en ratones.

Para la determinación de la actividad locomotora, se administraron por vía oral ratones derivados de CD-1 (CrI.) macho con (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano tal como se describió en el ejemplo IV. Se evaluó la actividad locomotora para los ratones en grupos de 10 colocando los ratones individualmente en cámaras construidas a medida en una habitación aislada tranquila a 22°C (realizado por MDS Pharma Services, Taipei, Taiwan 112, R. O. C.). A intervalos de 15 minutos a lo largo de 2 horas después de la dosis, se registraron las distancias de recorrido total (en cm) para los animales individuales usando el sistema Etho Vision Pro (Noldus, EE.UU.).

La administración oral de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano no aumentó significativamente la actividad locomotora espontánea de los ratones, pero disminuyó significativamente la actividad locomotora a varios puntos de tiempo (figura 5).

Estos datos indican que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano tiene un bajo potencial para riesgo de abuso. Dado que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano aumentó las concentraciones extracelulares de DA (véase el ejemplo III), podría esperarse que tenga actividad similar a estimulante y aumente de ese modo la

actividad locomotora, pero este no fue el caso en los ratones adultos. Se ha planteado la hipótesis de que los aumentos de DA en el cuerpo estriado ventral están implicados tanto en los aspectos estimulantes locomotores de los estimulantes como en sus efectos de recompensa (Wise y Bozarth 1987). Los resultados sugieren que, a diferencia de los estimulantes, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano no estaría sujeto a riesgo de abuso de fármacos.

Ejemplo VI

Efecto de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en un modelo de TDAH

Se evaluaron los efectos conductuales de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en un modelo de TDAH, que puede simularse en crías de rata con lesiones neonatales con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (Davids *et al.*, 2003). En este modelo animal, las neuronas de NE se protegen de los efectos neurotóxicos de 6-OHDA mediante tratamiento previo con el inhibidor del transportador de NE desipramina, por lo que el sistema de NE está intacto en gran medida y puede responder a inhibidores del transportador de NE (Davids *et al.*, 2002). Además, las lesiones con 6-OHDA producen déficits de aprendizaje y memoria en modelos de aprendizaje incluyendo el laberinto en forma de T, y tareas de evitación activa y pasiva (Shaywitz *et al.*, 1978; Wool *et al.*, 1987; Takasuna e Iwasaki, 1996). El rendimiento en estos modelos de aprendizaje y memoria se mejoró mediante la administración de estimulantes (Shaywitz *et al.*, 1978; Wool *et al.*, 1987). Por tanto, este modelo incorpora los déficits tanto de hiperactividad como de aprendizaje encontrados en TDAH.

Los métodos de lesión de ratas neonatales con 6-OHDA se llevaron a cabo tal como se detallan en Zhang *et al.* (2001). En resumen, en el día posnatal 1 (PD 1), se asignaron aleatoriamente crías de ratas Sprague-Dawley macho a madres lactantes (10/madre). En el PD 5, las crías reciben una inyección subcutánea de 25 mg/kg de clorhidrato de desipramina para proteger las neuronas noradrenérgicas, seguido en 45 min. Por una inyección intracisternal asignada aleatoriamente de vehículo o bromhidrato de 6-OHDA (100 µg de base libre) bajo anestesia hipotérmica. Se devolvieron las crías a sus madres lactantes inmediatamente después de las inyecciones intracraneales. Se monitorizó individualmente la actividad locomotora durante 90 min. en el periodo periadolescente en el PD 25, usando un sistema de monitorización de la actividad por haces de luz infrarroja controlado por microordenador. La actividad locomotora se definió como la ruptura de haces de luz consecutivos y la actividad acumulada en bins de 5 minutos. La prueba conductual se llevó a cabo en un entorno nuevo (jaulas de plástico transparentes que contienen lechos recién preparados) dentro de una rejilla de haces infrarrojos horizontales. Cada dosis de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1, 3 y 10 mg/kg) o metilfenidato (3 mg/kg) se disolvió en solución salina y se administró i.p. inmediatamente antes de la prueba. Se cuantificaron los efectos de lesiones simuladas frente a lesiones con 6-OHDA sobre las neuronas de dopamina en ratas como disminuciones de transportadores de DA marcados con [³H]2-β-carbometoxi-3-β-[4'-yodofenil]tropano ([³H]β-CIT), un radioligando selectivo del transportador de DA (Kula *et al.* 1999). Se incubaron previamente secciones (60 min., temp. ambiente [TA]) en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,7) que contenía NaCl 120 mM y MgCl₂ 4 mM, luego en tampón recién preparado (60 min) que contenía [³H]β-CIT 2 nM. La unión no específica se definió con GBR-12909 1 µM. Luego se lavaron los preparados (2 x 5 min) en tampón enfriado con hielo, se sumergieron en agua enfriada con hielo y se secaron al aire. Los preparados radiomarcados y los patrones de [³H] calibrados se expusieron a películas sensibles a [³H] durante 10-14 d a 4°C. Se desarrollaron hiperpelículas sensibles a tritio y se fijaron en un dispositivo Kodak D-19 durante 5 min. a TA. Se cuantificaron las imágenes con un analizador de imágenes MCID controlado por ordenador. Se destacaron las regiones cerebrales de interés y se midió su densidad óptica con dos secciones que representan la unión total, representando dos muestras la unión no específica. Se midió la densidad óptica de regiones muestreadas y se calculó la cantidad de ligando unido dentro de cada área como nCi/mg de tejido. Se restaron los valores medio de unión no específica en cada región de la unión total media para determinar la unión específica, que se convirtió en fmol/mg de radioligando unido.

Se usaron los niveles de transportadores de dopamina en áreas ricas en dopamina de los cerebros de rata lesionados como un marcador para neuronas de dopamina y las lesiones con 6-OHDA en las ratas neonatales dieron como resultado una disminución de la unión de [³H]β-CIT para transportadores de dopamina en comparación con ratas inyectada con simulación en el día 29 (tabla 2). La unión en las ratas lesionadas con 6-OHDA se redujo notablemente hasta el 25,7, el 22,2 y el 32,2% de los niveles de control de ratas lesionadas con simulación en el núcleo caudado-putamen lateral, núcleo caudado-putamen medio, y el núcleo accumbens que yace sobre el tabique, respectivamente.

Tabla 2. Efecto de la lesión neonatal con 6-OHDA sobre la unión de [³H]β-CIT a transportadores de dopamina cuantificado de manera autorradiográfica en crías de rata

Región cerebral	Controles simulados	Lesionados con 6-OHDA	% de lesión simulada
Núcleo caudado-putamen lateral	120 ± 5,7	30,9 ± 2,4*	25,7
Núcleo caudado-putamen medio	112 ± 8,9	24,9 ± 3,5*	22,2

Núcleo accumbens que yace sobre el tabique	70,6 ± 3,4	22,8 ± 1,8*	32,2
--	------------	-------------	------

Los datos son específicos de unión (fmol/mg medio de tejido ± EEM) para N=10-12 ratas;
 *= p<0,001 frente a controles lesionados con simulación correspondientes

5 Se monitorizó individualmente la actividad locomotora durante 90 min. en el periodo periadolescente en el PD 25. Las lesiones neonatales con 6-OHDA dieron como resultado un aumento global notable en la actividad locomotora en las ratas periadolescentes a lo largo del periodo de prueba de 90 minutos en un estudio representativo (figura 6). Inicialmente, la actividad locomotora era similar en ratas simuladas y lesionadas, pero la actividad de las ratas lesionadas con simulación disminuyó hasta un nivel bajo, mientras que la actividad locomotora de las ratas lesionadas se mantuvo estable a lo largo del periodo de prueba de 90 minutos. Las puntuaciones locomotoras acumuladas para las ratas lesionadas con simulación y las ratas lesionadas con 6-OHDA fueron 303,2 ± 9,9 y 2758 ± 3,0, respectivamente, una diferencia de 9 veces (p<0,001).

15 En comparación con controles tratados con solución salina, la administración de 1 mg/kg de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano redujo significativamente la actividad locomotora en las crías de rata hiperactivas lesionadas con 6-OHDA durante los primeros 35 minutos de la prueba conductual, (figura 7a,b, *p<0,05). La administración de 3 mg/kg de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano produjo un efecto más prolongado ya que esta dosis atenuó significativamente la hiperactividad locomotora en animales lesionados con 6-OHDA durante 45 minutos tras su administración. La administración de 10 mg/kg de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano produjo un efecto sostenido y significativo sobre la reducción de la actividad locomotora en los animales lesionados con 6-OHDA durante los 90 min. de la prueba conductual. Finalmente, la administración de 3 mg/kg de metilfenidato produjo una atenuación significativa de la actividad locomotora en animales lesionados con 6-OHDA durante los 90 min. de la prueba.

25 Estos datos demuestran que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano inhibió de manera dependiente de la dosis la hiperactividad locomotora en crías de rata lesionadas con 6-OHDA como neonatos. Esta inhibición por (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano es similar a la observada para estimulantes e inhibidores de la recaptación de NE (Davids *et al.*, 2002). Por tanto, (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano puede usarse para tratar eficazmente TDAH.

30 Ejemplo VII

Eficacia de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en el tratamiento de adultos con TDAH

35 La eficacia de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en el tratamiento de sujetos adultos con TDAH se evalúa en un estudio clínico, similar al descrito por Spencer *et al.*, 1998. El estudio consiste en un estudio cruzado aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en el tratamiento de adultos con TDAH.

40 Los sujetos entre las edades de 19-60 años de edad cumplen los criterios de DSM-IV-TR para TDAH, describen un desarrollo crónico de los síntomas de TDAH y respaldan el deterioro asociado con TDAH. Los criterios que excluyen posibles sujetos incluyen estados crónicos clínicamente significativos, valores de laboratorio iniciales anómalos, trastornos psiquiátricos, abuso de fármacos o alcohol, uso actual o uso en los 3 meses previos de medicación psicotrópica y retraso mental.

45 El diseño de estudio incluye dos periodos de tratamiento de cuatro semanas separados por un periodo de reposo farmacológico de dos semanas. La medicación en estudio se administra a 100 mg/día (50 mg dos veces al día) en una formulación oral, o bien un comprimido o bien una cápsula. Se observan los sujetos y se evalúan cada semana a lo largo del periodo de tratamiento de cuatro semanas. Antes y durante todo el ensayo, los sujetos se evalúan para determinar los parámetros de seguridad mediante una variedad de mediciones incluyendo la evaluación de la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, el peso, la responsabilidad y la tolerabilidad de la medicación, y los efectos adversos.

55 La eficacia se determina midiendo el cambio del nivel inicial de una escala de calificación de TDAH, tal como la escala de calificación de TDAH o la escala de calificación de TDAH en adultos de Conners (CAARS), que puede calificarse por el investigador o autocalificarse. La eficacia en el tratamiento de TDAH o la mejora en TDAH se define como una reducción en la puntuación de escala de calificación de aproximadamente el 30% o más en el momento final del tratamiento, y una reducción que es al menos el 10%, preferiblemente el 15-20% mayor de la observada con placebo. La significancia estadística de los resultados se analiza usando métodos estadísticos conocidos en la técnica.

60 Ejemplo VIII (ejemplo de referencia)

Eficacia de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en el tratamiento de dependencia de metanfetamina

La eficacia de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en el tratamiento de sujetos con dependencia de metanfetamina se evalúa en un estudio clínico, similar al descrito por Elkashef *et al.*, 2008. El estudio consiste en un estudio con dos grupos aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en el tratamiento de adultos con dependencia de metanfetamina.

Los sujetos entre las edades de 18-65 años de edad cumplen los criterios de DSM-IV-TR para la dependencia de metanfetamina. Los criterios que excluyen posibles sujetos incluyen estados crónicos clínicamente significativos, enfermedad física grave, trastorno convulsivo, embarazo o lactancia, y trastorno psiquiátrico que requiere medicación continua (tal como se evalúa mediante una entrevista clínica estructurada para trastornos de DSM-IV).

El diseño de estudio incluye un periodo inicial de dos semanas seguido por tratamiento de 12 semanas con o bien (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o bien placebo. La medicación en estudio se administra a 100 mg/día (50 mg dos veces al día) en una formulación oral, o bien un comprimido o bien una cápsula. Se observan los sujetos tres veces cada semana a lo largo del periodo de tratamiento de 12 semanas, y proporcionan muestras de orina para el análisis de metanfetamina y creatinina, y para completar un informe de abuso de sustancias. Durante el ensayo, los sujetos completan una evaluación semanal de necesidad imperiosa de sustancias, tal como la escala breve de necesidad imperiosa de sustancias. La depresión se evalúa bisemanalmente con la escala de calificación de depresión de Hamilton (HAMD). La evaluación de la adicción se realiza al inicio y al final del tratamiento con el índice de gravedad de la adicción. Los síntomas de TDAH se evalúan al inicio y al final del tratamiento de TDAH usando una escala de calificación, tal como la escala de calificación de TDAH o la escala de calificación de TDAH en adultos de Conners (CAARS). Antes y durante todo el ensayo, los sujetos se evalúan para determinar los parámetros de seguridad mediante una variedad de mediciones incluyendo la evaluación de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, el peso, la responsabilidad y la tolerabilidad de la medicación, y los efectos adversos

El resultado principal del estudio es la evaluación de los de participantes que se abstuvieron del uso de metanfetamina durante cada semana de tratamiento basándose en los análisis de orina. La eficacia se evalúa mediante el porcentaje de sujetos que tuvieron una semana libre de metanfetamina a lo largo de cada una de las semanas del estudio. Los resultados secundarios del estudio incluyen necesidad imperiosa de sustancias (diferencias en la escala breve de necesidad imperiosa de sustancias), depresión (puntuaciones de HAMD), gravedad de la adicción (diferencias en el índice de gravedad de la adicción) y TDAH (puntuaciones de escala de calificación). La significancia estadística de los resultados se analiza usando métodos estadísticos conocidos en la técnica.

Bibliografía

Adler LA, Spencer T, Faraone SV, Kessler RC, Howes MJ y Biederman J, Validity of pilot adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) to rate adult TDAH symptoms, *Annals of Clinical Psychiatry* 18 (2006), págs. 145-148

Arnsten AF. The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *J Pediatr.* 2009;154(5):1-S43.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Febrero de 2006;45(2):192-202.

Barkley RA y Murphy, KR, Attention deficit/hyperactivity disorder: A clinical workbook (2ª ed.), Guildford Press, Nueva York (1998).

Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry.* Febrero de 2009;14(2):123-42.

Brown TS, Brown attention deficit disorder scales, The Psychological Corporation, TX (1996).

Buitelaar J, Medori R. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Abril de 2010;19(4):325-40.

Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW; Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* 27:699-711,2002.

Caterino L., Gomez-Benito J., Balleurka N. y Amador-Campos J., Development and validation of a scale to assess the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults, *Psychological Assessment* 21 (2009), págs. 152-161.

- Conners, C.K., Erhardt, D y Sparrow, E., Conners' adult ADHD rating scales, Technical Manual: Multi-Health Systems, Nueva York, EE.UU. (1999).
- 5 Cryan JF, Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry*. Abril de 2004;9(4):326-57.
- 10 Davids E, Zhang K, Kula NS, Tarazi FI, Baldessarini RJ. Effects of norepinephrine and serotonin transporter inhibitors on hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. Junio de 2002;301(3):1097-102.
- Davids E, Zhang K, Tarazi FI, Baldessarini RJ. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Res Brain Res Rev*. Abril de 2003;42(1):1-21
- 15 De Quiros G.B. y M. Kinsbourne M., Analysis of self-ratings on a behavior questionnaire, *Annals of the New York Academy of Sciences* 931 (2001), págs. 140-147.
- Du Paul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD y Reid R, ADHD rating scale-IV: Checklists norms and clinical interpretation, Guildford Press, Nueva York (1998).
- 20 Du Paul G.J., Schaughency, E.A., Weyandt L.L., Tripp G., Kiesner J. y Ota K., Self-report of ADHD symptoms in university students: Cross-gender and cross-national prevalence, *Journal of Learning Disabilities* 34 (2001), págs. 370-379.
- 25 Elkashef *et al.*, Bupropion for the treatment of Methamphetamine Dependence. *Neuropsychopharmacology* (2008) 33, 1162-1170.
- Eshleman AJ, Carmolli M, Cumbay M, Martens CR, Neve KA, Janowsky A (1999) Characteristics of drug interactions with recombinant biogenic amine transporters expressed in the same cell type. *J Pharmacol Exp Ther* 289:877-85
- 30 Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord*. Noviembre de 2005;9(2):384-91.
- Hammerness P, Georgiopoulos A, Doile RL, Utzinger L, Schillinger M, Martelon M, Brodziak K, Biederman J, Wilens TE. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children who are atomoxetine partial responders: II. Tolerability and pharmacokinetics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Octubre de 2009;19(5):493-9.
- 35 Hays *et al.*, Bupropion Sustained Release for Treatment of Tobacco Dependence. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1020-1024.
- 40 Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM; The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716-23.
- 45 Kula NS, Baldessarini RJ, Tarazi FI, Fisser R, Wang S, Trometer J, Neumeyer JL. [3H]beta-CIT: a radioligand for dopamine transporters in rat brain tissue. *Eur J Pharmacol*. Diciembre de 1999 3;385(2-3):291-4.
- McCann BS y Roy-Byrne P, Screening and diagnostic utility of self-report attention deficit hyperactivity disorder scales in adults, *Comprehensive Psychiatry* 45 (2004), págs. 175-183.
- 50 Mehringer AM, Downey, Schuh LM, Pomerleau CS, Snedecor SM y Schbiner H, The Assessment of Hyperactivity and Attention (AHA): Development and preliminary validation of a brief self-assessment of adult ADHD, *Journal of Attention Disorders* 5 (2002), págs. 223-231.
- 55 Paxinos, G., Watson, C. (1998) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, Nueva York.
- Perovic S, Müller WE (1995) Pharmacological profile of hypericum extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneimittelforschung* 45:1145-8.
- 60 Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. Junio de 2007;164(6):942-8.
- 65 Popik P, Krawczyk M, Golembiowska K, Nowak G, Janowsky A, Skolnick P, Lippa A, Basile AS (2006) Pharmacological profile of the "triple" monoamine neurotransmitter uptake inhibitor, DOV 102.677. *Cell Mol Neurobiol* 26:857-73.

- Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. Julio de 2000;9(3):541-55, vii.
- 5 Shaywitz BA, Klopfer JH, Gordon JW. Methylphenidate in 6-hydroxydopamine-treated developing rat pups. Effects on activity and maze performance. *Arch Neurol*. Julio de 1978;35(7):463-9.
- Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Psychiatr Psychol*. Julio de 2007;32(6):631-42.
- 10 Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, Harding M, Faraone SV, Seidman L. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. Mayo de 1998;155(5):693-5.
- 15 Triolo SJ y Murphy KR, *Attention Deficit Scales for Adults (ADSA): Manual for scoring and interpretation*, Bristol, Taylor y Francis, Reino Unido (1996).
- Ward, M.F., Wender, P.H. y F.W. Reimherr F.W., *The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder*, *American Journal of Psychiatry* 150 (1993), págs. 885-890.
- 20 Weyandt, L.L., Linterman, I. y Rice, J.A., Reported prevalence of attentional difficulties in a general sample of college students, *Journal of Psychopathology and Behavioural Assessment* 17 (1995), págs. 293-304.
- 25 Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L, Schillinger M, Georgiopoulos A, Doile RL, Martelon M, Brodziak K. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children and adolescents who are atomoxetine partial responders: I. Effectiveness. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Octubre de 2009;19(5):485-92.
- Wise RA, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 94:469-92.
- 30 Wool RS, Weldon DA, Shaywitz BA, Anderson GM, Cohen DJ, Teicher MH. Amphetamine reverses learning deficits in 6-hydroxydopamine-treated rat pups. *Dev Psychobiol*. Marzo de 1987;20(2):219-32.
- 35 Young S., The YAQ-S y YAQ-I: The development of self and informant questionnaires reporting on current adult ADHD symptomatology, comorbid and associated problems, *Personality and Individual Differences* 35 (2004), págs. 1211-1223.
- Zhang K, Tarazi FI, Baldessarini RJ. Role of dopamine D(4) receptors in motor hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesions in rats. *Neuropsychopharmacology*. Noviembre de 2001;25(5):624-32.b

REIVINDICACIONES

- 5 1. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de TDAH, en el que (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a dosificaciones de 50 a 100 mg, de 100 a 250 mg, o de 250 a 500 mg, una, dos, tres o cuatro veces al día.
- 10 2. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que el TDAH se selecciona del grupo que consiste en el subtipo predominantemente hiperactivo-impulsivo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad, subtipo predominantemente inatento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad y subtipo combinado de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
- 15 3. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un niño, adolescente o adulto humano.
- 20 4. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 3, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un adulto.
- 25 5. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 3, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un niño.
- 30 6. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a dosificaciones de 50 a 75 mg una o dos veces al día.
- 35 7. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a dosificaciones de 100 a 200 mg una o dos veces al día.
- 40 8. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 7, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosificación de 100 mg una o dos veces al día.
- 45 9. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 7, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosificación de 200 mg una o dos veces al día.
- 50 10. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a dosificaciones de 250 a 400 mg o de 400 a 600 mg una o dos veces al día.
- 55 11. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 10, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosificación de 400 mg una vez al día.
- 60 12. (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosificación de 50 a 100 mg dos veces al día.
13. Formulación farmacéutica que comprende el (1R,5S)-(+)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

FIG. 1A

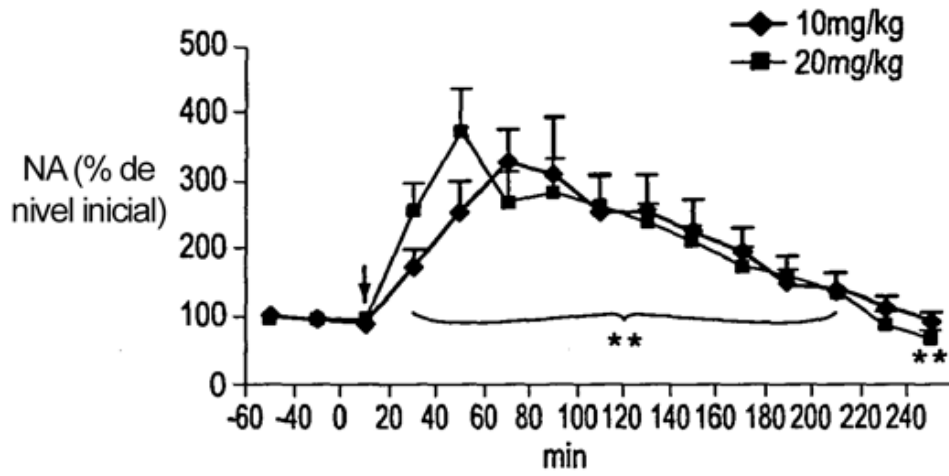


FIG. 1B

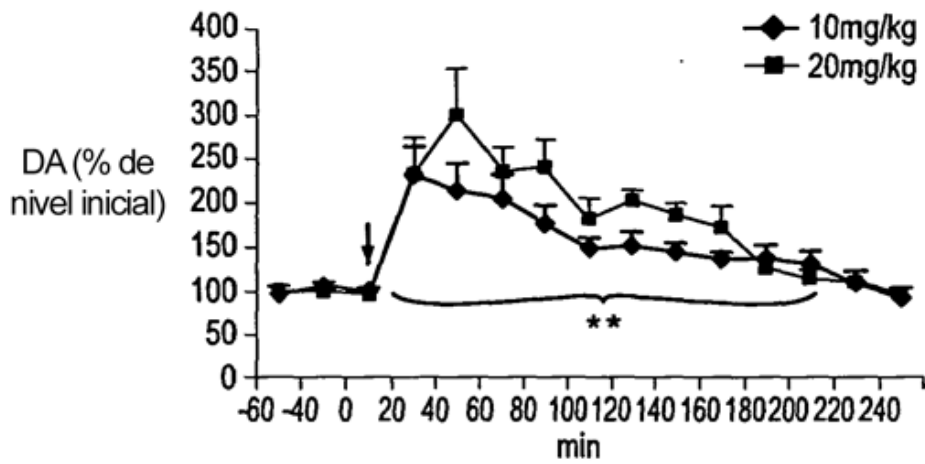


FIG. 1C

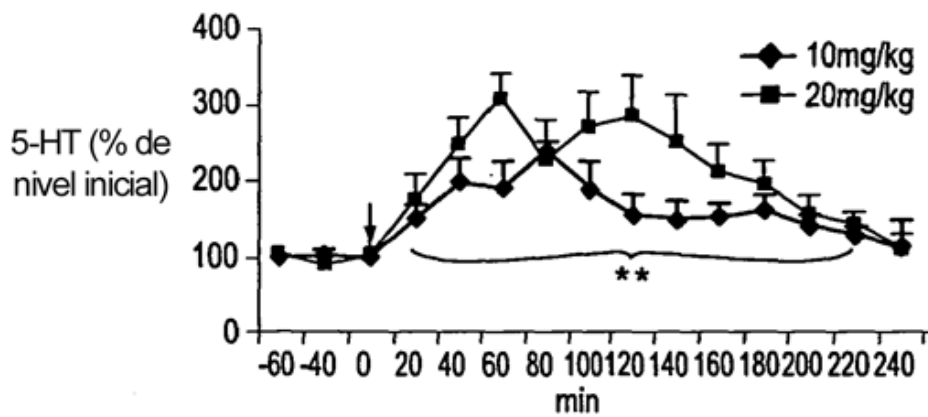


FIG. 2

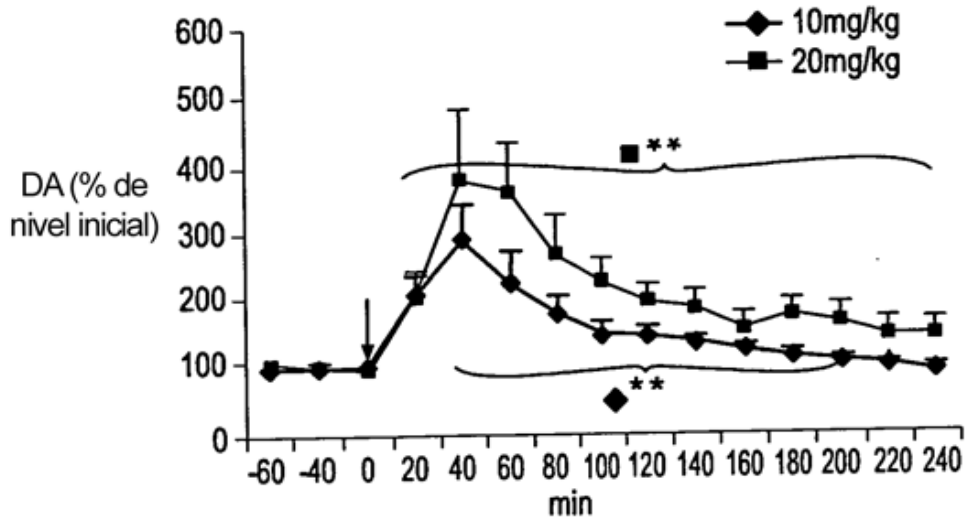


FIG. 3

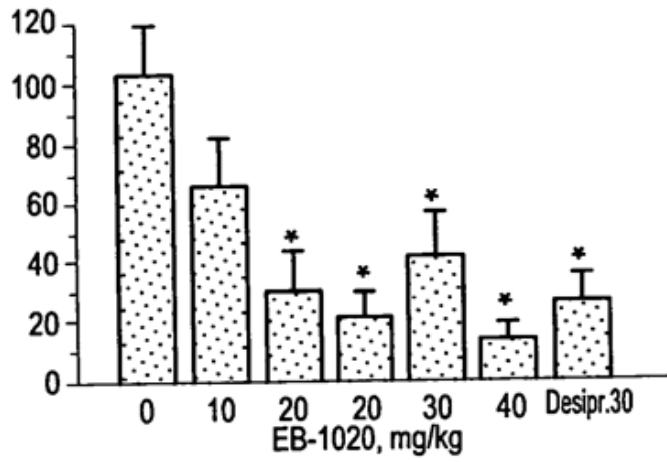


FIG. 4

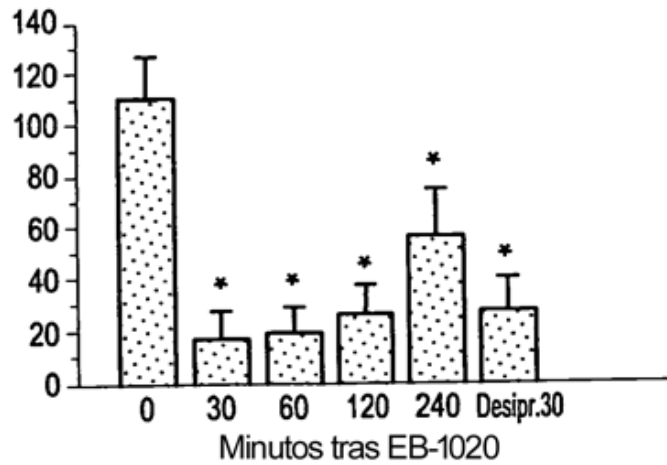


FIG. 5

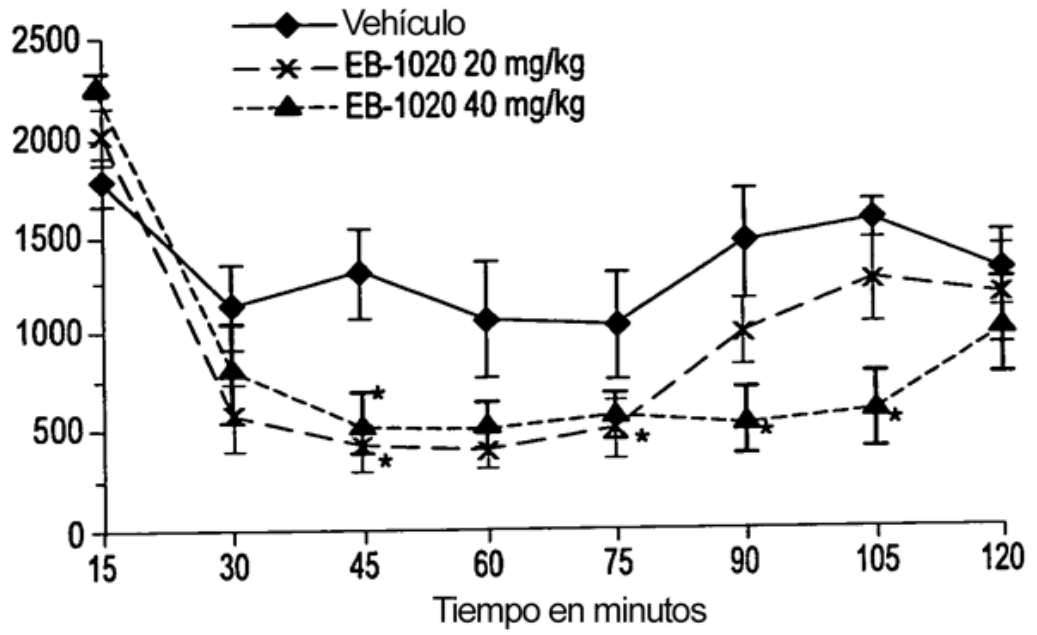


FIG. 6

