

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 764**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012 PCT/IB2012/002900**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13088243**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12830900 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 2790702**

54 Título: **Composiciones de buprenorfina y antagonistas del receptor de opioides mu**

30 Prioridad:

15.12.2011 US 201161576233 P

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

05.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DEAVER, DANIEL y
EHRICH, ELLIOT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 791 764 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de buprenorfina y antagonistas del receptor de opioides mu

5 Antecedentes

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

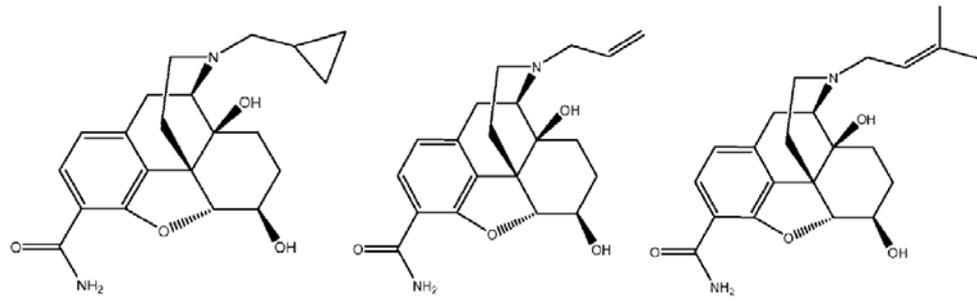
15 El sistema opioide μ tiene un profundo efecto sobre el estado emocional y se modula en el contexto de los trastornos depresivos mayores (MDD) y los cambios en el estado emocional. Los receptores opioides μ están presentes y densamente distribuidos en las regiones cerebrales implicadas en la respuesta a los estresores y la regulación e integración de estímulos emocionalmente significativos. Estos incluyen regiones corticales, incluyendo el cíngulo anterior rostral, la corteza prefrontal [Eisenberger, *Science* 302, 2003, 290-2; Kennedy *Arch Gen Psychiatry* 63(11), 2006, 1199-208; Zubieta, *Science*, 293 2001, 311-5; Zubieta, *Arch Gen Psychiatry*, 60(11), 2003, 1145-53]. Subcorticalmente, se sabe que el sistema opioide μ tiene un papel regulador prominente en la vía estriatopallidal (nucleus accumbens, pallidum ventral) y los circuitos asociados (por ejemplo, amígdala, tálamo, corteza insular) involucrados en la evaluación y respuesta a estímulos salientes, tanto gratificante como no gratificante [Anderson AK, and Sobel N. *Neuron* 39(4) 2003, 581-3; Horvitz JC., *Behav Neurosci.* 114(5), 2000, 934-9; Koob and Le Alcoholism Clinical & Experimental Research, 2001 25(5 Suppl.) 2001, 144S-151S; Napier and Mitrovic, *Ann N Y Acad Sci.*, 1999, 176-201; Price 2000; Quirarte, *Brain Res.*, 808(2), 1998, 134-40.; La activación de los receptores opioides μ aumenta la dopamina, lo que puede contribuir a los efectos antidepresivos, incluida la mejora del tono hedónico y la sensación de satisfacción, pero también conducirá al abuso cuando el aumento de la dopamina sea mayor de lo necesario para tratar los síntomas de la depresión.

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

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

50 Anatómicamente, el receptor opioide κ y la dinorfina, el ligando κ endógeno primario, se expresan en todas las áreas cerebrales límbicas implicadas en la fisiopatología de la depresión. Además de la disforia y la anhedonia, algunos aspectos de los efectos aversivos de la activación de κ parecen implicar un aumento de la ansiedad. Los receptores opioides κ y la dinorfina se expresan en todas las áreas del cerebro involucradas en el miedo y la ansiedad, incluida la amígdala y la amígdala extendida (Alheid 2003; Fallon and Leslie 1986; Mansour, 1995b). El efecto del bloqueo κ en humanos aún no se ha probado en humanos; una sonda farmacéuticamente aceptable ha eludido los esfuerzos de la química médica.

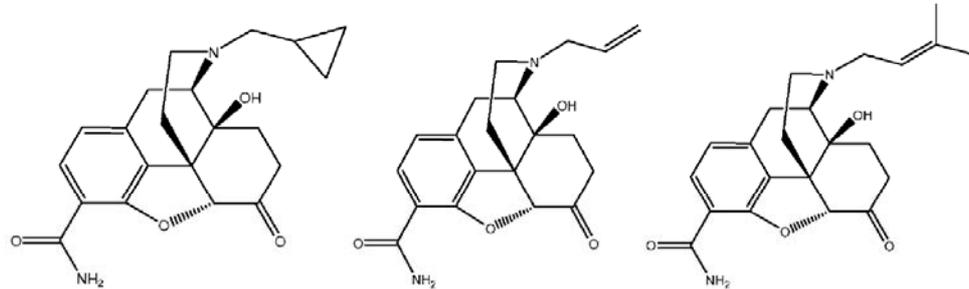
55 La depresión resistente al tratamiento (TRD), una enfermedad generalizada en donde los pacientes con MDD no logran una respuesta adecuada al tratamiento antidepresivo con inhibidores de la recaptación de monoamina. A pesar de la aparición de múltiples agentes terapéuticos nuevos en las últimas décadas, la TRD sigue siendo un importante problema clínico y de salud pública que resulta en consecuencias adversas significativas para los pacientes, las familias y la sociedad en general [Gibson, J., *Manag. Care*, 16:370-377, 2010; Sackeim, *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 16:10-17, 2001]. Antes de la llegada de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC), los opioides eran la modalidad terapéutica principal para la depresión. La caracterización moderna del sistema opioide endógeno ha elaborado el papel de los péptidos opioidérgicos en la regulación de los comportamientos de respuesta al estrés y el tono hedónico. Se ha informado que la buprenorfina, un agonista parcial de los opioides μ , es útil en el tratamiento de la depresión en pacientes donde otras terapias disponibles han fallado. [Callaway, *Soc. Biol. Psychiatry*, 39, 1996, 989-990; Emrich et. al., *Neuropharmacology*, 22, 1983, 385-388; Bodkin et. al., *J. Clin. Psychopharmacology*, 15, 49-57, 1995].



4

5

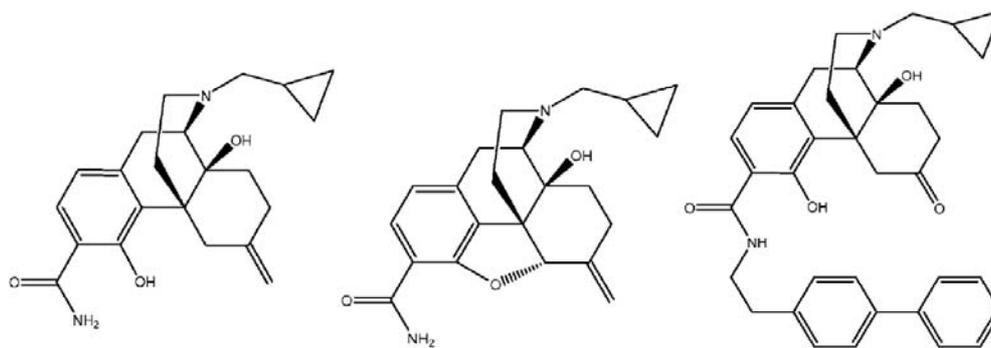
6



7

8

9



10

11

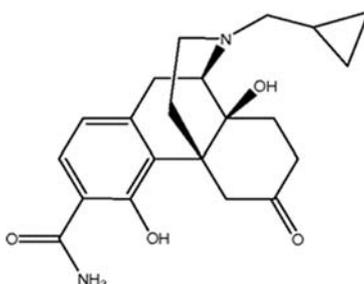
12; o una

sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones, la composición tiene un AAnAI de entre 0.9 y 2.0.

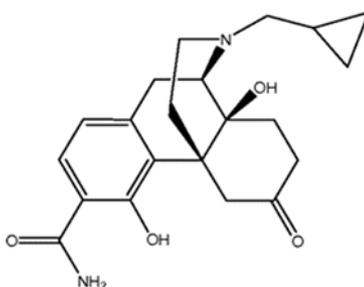
En algunas realizaciones, la composición que tiene un AAnAI de entre 0.7 y 2.2 comprende buprenorfina y un compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de 1 a 100 mg de buprenorfina y 0.25 a 100 mg de compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12. En algunas realizaciones, la composición comprende buprenorfina en una cantidad de 1 a 50 mg, o de 1 a 25 mg, o de 1 a 10 mg. En algunas realizaciones, la composición comprende un compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de 0.25 a 50 mg, o 0.5 a 25 mg, o 1.0 a 20 mg, o 2.0 a 10 mg de compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12.

15 En algunas realizaciones, el antagonista es:



o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

5 En algunas realizaciones, el antagonista es la sal farmacéuticamente aceptable de



10 La invención se refiere además a la composición como se definió anteriormente para su uso en un método de tratamiento de un trastorno depresivo.

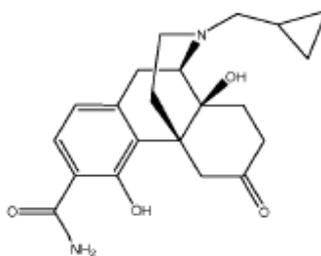
En algunas realizaciones, el trastorno depresivo se selecciona de trastorno depresivo mayor, depresión crónica, episodios depresivos mayores recurrentes unipolares severos, trastorno distímico, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión reactiva, depresión resistente al tratamiento, trastorno afectivo estacional, depresión pediátrica, trastorno disfórico premenstrual, trastorno bipolar, depresión maníaca, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. En algunas realizaciones, el trastorno depresivo es el trastorno depresivo mayor. En realizaciones adicionales, el trastorno depresivo mayor es resistente a dos o más antidepresivos. En realizaciones adicionales, los antidepresivos se seleccionan del grupo que comprende inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos. En algunas realizaciones, el trastorno depresivo es la depresión resistente al tratamiento.

15
20

En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral o sublingual.

25 En algunas realizaciones, el sujeto exhibe uno o más síntomas depresivos seleccionados entre irritabilidad, sentimientos de desesperanza e impotencia, incapacidad para concentrarse, tristeza, insomnio, pérdida de apetito, falta de interés en las actividades de la vida, pensamientos suicidas, mareos, náuseas, vómitos, hiperhidrosis, menorragia, dolor en las extremidades, estreñimiento, sedación, fatiga, sensación anormal, enrojecimiento y somnolencia.

30 En algunas realizaciones, la composición que tiene un AAnI de entre 0.7 y 2.2 comprende buprenorfina y Compuesto-1:



Compuesto-1

35 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de 1 a 10 mg de buprenorfina y de 2 a 10 mg de Compuesto-1. En realizaciones adicionales, la composición es para uso en un método para tratar un trastorno depresivo seleccionado de trastorno depresivo mayor, depresión crónica, episodios depresivos mayores recurrentes unipolares severos, trastorno distímico, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, depresión

atípica, depresión reactiva, depresión resistente al tratamiento, trastorno afectivo estacional, depresión pediátrica; trastorno disfórico premenstrual, trastorno bipolar, depresión maníaca, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

5 En algunas realizaciones, la composición tiene un AAnAI de 1.3.

Breve descripción de los dibujos

10 Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos en los que los caracteres de referencia similares se refieren a las mismas partes en las diferentes vistas. Los dibujos no están necesariamente a escala, sino que se hace hincapié en ilustrar los principios de la invención.

15 FIG. 1: Flujo de salida de dopamina en la corteza del núcleo accumbens después de la administración de buprenorfina a dosis de 0.001 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg y 1 mg/kg después de la administración subcutánea (SC).

FIG. 2: Flujo promedio de dopamina después de la administración (SC) de buprenorfina a dosis crecientes.

20 FIG. 3: Reducción en el flujo de salida de dopamina en la corteza del núcleo accumbens después de la administración de Compuesto-1, Compuesto-10, y los compuestos de referencia naltrexona y nalmefeno con Buprenorfina (0.1 mg/kg).

25 FIG. 4: Log. de Índice de Actividad (Log AAnAI) versus flujo de salida de dopamina para el Compuesto-1, el Compuesto-10, y los compuestos de referencia naltrexona y nalmefeno con Buprenorfina (0.1 mg/kg).

FIG. 5: Aumento de la inmovilidad después del aumento de las concentraciones de Compuesto-1 en la prueba de natación forzada en ratas WKY tratadas con Buprenorfina (0.1 mg/kg).

30 FIG. 6: El efecto del Compuesto-1 sobre el flujo de salida de dopamina en ratas WKY sometidas a prueba de natación forzada después del tratamiento con Buprenorfina (0.1 mg/kg).

FIG. 7: El flujo de salida del Compuesto-1 sobre la liberación de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en ratas WKY sometidas a la prueba de natación forzada después del tratamiento con Buprenorfina (0.1 mg/kg).

35 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una composición que comprende buprenorfina y otro compuesto de unión al receptor de opioide, en donde el compuesto de unión al receptor de opioide es un antagonista del receptor de opioide μ , y la composición tiene un Índice de Actividad Agonista:Antagonista (AAnAI) de entre 0.70 y 2.2; en donde;

40

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

en donde, EC_{50} representa la concentración sérica efectiva media máxima de buprenorfina, expresada como nM;

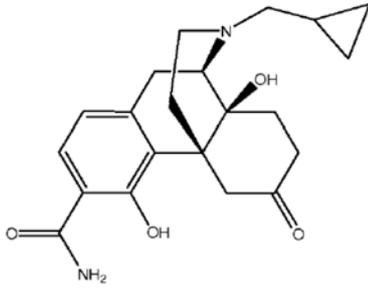
45 IC_{50} representa la concentración inhibitoria media máxima del antagonista opioide μ en humanos, expresada como nM;

$C_{\text{máx}}(BUP)$ representa la concentración sérica o plasmática máxima de buprenorfina y/o un agonista del receptor opioide μ metabolito de buprenorfina, expresado como nM; y

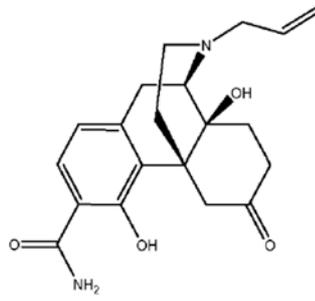
50

$C_{\text{máx}}(ANTAGONISTA)$ representa la concentración sérica máxima del antagonista opioide μ y/o un metabolito antagonista del receptor opioide μ de dicho antagonista opioide μ , expresado como nM;

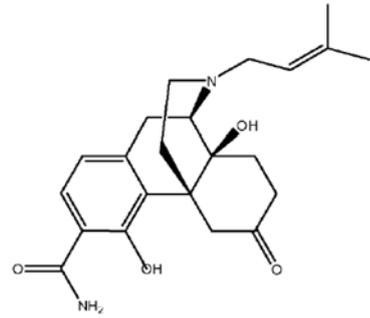
55 en donde los valores IC_{50} y EC_{50} se determinan usando el ensayo funcional GTP γ S; y en donde dicho antagonista es un compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12:



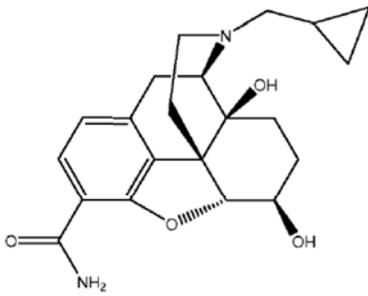
1



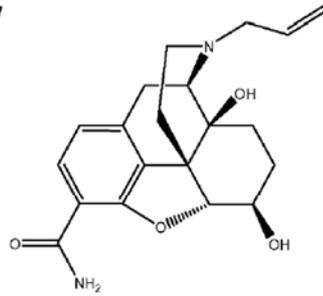
2



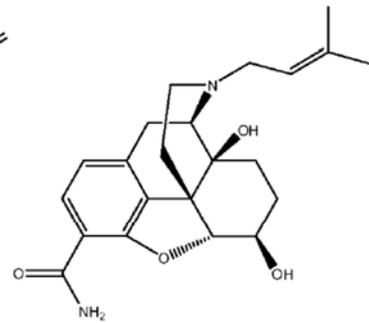
3



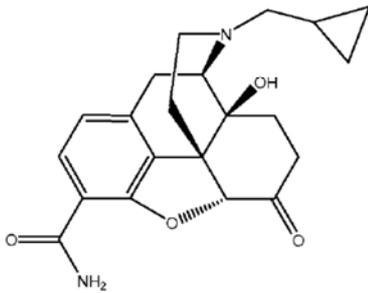
4



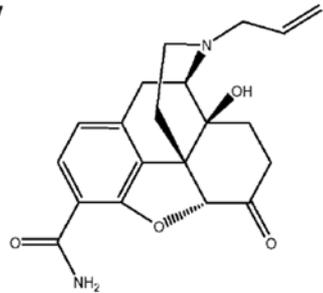
5



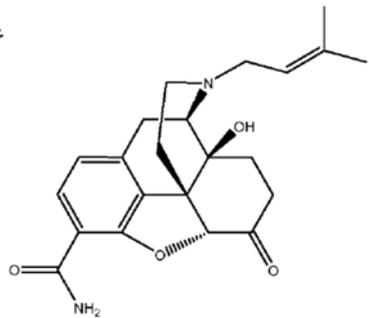
6



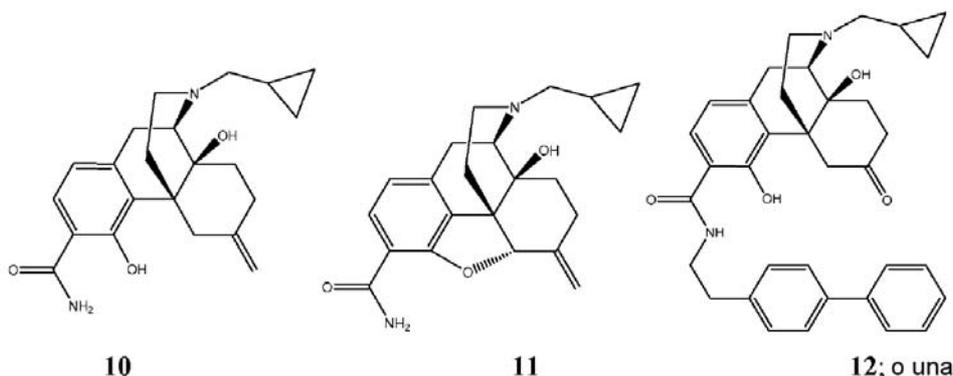
7



8



9



sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La buprenorfina (BUP) se estudió en combinación con cantidades variables de un antagonista opioide, Compuesto-1. Este estudio utilizó dos proporciones del compuesto antagonista del receptor opioide μ Compuesto-1 y buprenorfina, con las proporciones definidas por la cantidad de cada fármaco (en mg) administrado: a) 1:8 y b) 1:1 para evaluar la seguridad y la tolerabilidad en pacientes El 1:8 (Compuesto 1-BUP) mostró un efecto antidepresivo, sin embargo, ese cambio de placebo no fue estadísticamente significativo. La relación 1:1 no solo demostró ser mejor tolerada, sino que inesperadamente también proporcionó una mejoría clara (estadísticamente significativa y clínicamente significativa versus placebo) en la depresión durante la duración de este ensayo. Si bien no se desea sujeción a ninguna teoría en particular, se había pensado que a una relación más baja (1:8) una mayor actividad agonista de μ produciría una mayor mejora en los efectos antidepresivos. Fue un hallazgo inesperado que menos actividad μ , como se ejemplifica en la relación más alta (1:1), no solo era adecuada para ejercer un efecto antidepresivo, sino que los efectos fueron mayores que los observados con la relación 1:8. Si bien las proporciones anteriores se basaron en la masa del fármaco administrado, cuando se observó la farmacología molecular, las concentraciones sistémicas logradas (una función de biodisponibilidad por la ruta y la eliminación previstos) y se evaluó el grado relativo de actividad agonista:antagonista, estaba claro que una actividad agonista opioide neta estaba presente en las proporciones 1:8 y 1:1. Este enfoque permitió la determinación del grado de equilibrio preferido entre la actividad agonista y antagonista para la manifestación de un antidepresivo al tiempo que eliminaba los efectos no deseados, por ejemplo, el alto asociado con el potencial adictivo de los opioides. La proporción 1:8 de Compuesto-1:BUP no resultó en una mejora estadística o clínicamente significativa en la depresión, y en esta proporción los pacientes aún informaron un "alto" y sedación; el "índice de actividad agonista:antagonista" calculado (AAnAI) fue de 13.4. En contraste, para la relación 1:1, el AAnAI fue de 1.3. Como se usa en este documento, el término "potencial adictivo" se refiere a la definición actual del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) para la dependencia de sustancias, definida como: la capacidad de un compuesto o sustancia para provocar dependencia fisiológica, evidencia de tolerancia o retirada. Sin estar vinculado a ninguna teoría en particular, se cree que para lograr el efecto antidepresivo deseado, el AAnAI preferido está entre los valores de 0.7 y 2.2. En una realización preferida, el AAnAI está entre 0.8 y 2.1, preferiblemente entre 1.0 y 2.0, preferiblemente entre 1.0 y 1.8, preferiblemente entre 1.1 y 1.6, preferiblemente entre 1.2 y 1.4, lo más preferiblemente 1.3.

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

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

Los valores de CE_{50} e IC_{50} para buprenorfina (BUP) y Compuesto-1 se muestran en la Tabla-1 a continuación. Estos valores se determinaron usando el ensayo funcional GTPyS.

Tabla 1

Buprenorfina		Compuesto-1	
EC ₅₀ (nM)	Emáx	IC ₅₀ (nM)	Imáx
0.11	32%	0.9	> 95%

Las concentraciones plasmáticas de buprenorfina y Compuesto-1 se determinaron en pacientes siguiendo los diferentes paradigmas de dosificación. (Tabla 2) Los valores de C_{máx} se informan a continuación para cada fármaco. Los valores de C_{máx} se informan típicamente como masa/mL. Estos parámetros reflejan la potencia de la buprenorfina y el antagonista del receptor opioide μ .

Tabla 2

Fármaco	Dosis (mg)	C _{máx} observada (ng/mL)	nM a C _{máx}	C _{máx} /IC ₅₀ o EC ₅₀	Índice AAnA
Compuesto-1	0.5	1.4	3.8	4.4	13.4
BUP	4	3.0	6.4	58.3	
Compuesto-1	8	25.8	69.6	79.1	1.3
BUP	8	5.2	11.1	101.1	

10 La C_{máx} del Compuesto-1 varía de 3.7 a 77X su valor de CI₅₀ para inhibir el receptor opioide μ , mientras que la C_{máx} de buprenorfina varía de aproximadamente 57-99X su CE₅₀ como agonista parcial. En la relación más baja (1:8), la actividad agonista parcial de μ dominaría. Mientras tanto, en la proporción más alta (1:1), la señalización μ se vería muy disminuida. Esto concuerda bien con los datos clínicos observados. También establece la proporción deseada que se requeriría para cualquier antagonista μ en combinación con BUP para tratar la depresión mientras se elimina el "alto" y el desarrollo de dependencia. El rango deseado para esta relación, definido aquí como AAnAI, sería de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 para cualquier fármaco que muestre actividad antagonista en el receptor μ , incluidos el Compuesto-1, naltrexona y nalmefeno. A estas proporciones, la señalización es adecuada para ejercer un efecto antidepresivo, sin que el paciente experimente signos de estar asociado con el potencial adictivo de los opioides, en particular la buprenorfina.

20 El AAnAI se puede calcular para cualquier antagonista opioide μ . La naltrexona y el nalmefeno son dos antagonistas opioides comunes. En el ejemplo a continuación, el AAnAI para la naltrexona se muestra para un rango de valores de C_{máx} basado en una dosis de buprenorfina de 8 mg. Dado que el valor funcional de IC₅₀ es 4.8 nM para la naltrexona, se requieren valores de C_{máx} más altos para lograr el mismo AAnAI que con el Compuesto-1. (Tabla 3) El rango de dosis estimado de naltrexona estaría entre 350 y 1050 mg para cubrir las relaciones de la relación "agonista BUP:actividad antagonista" de entre 1 y 2.

Tabla 3

Fármaco	C _{máx} (ng/ml)	C _{máx} (nM)	C _{máx} /IC ₅₀	AAnAI
naltrexona	10	29	6.1	16.6
	50	146	30.5	3.3
	100	293	61.0	1.7
	150	439	91.5	1.1
	200	586	122	0.8

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

40

Se pueden hacer cálculos similares para el nalmefeno (Tabla 4) con base en los valores publicados en la literatura para IC₅₀ (13 nM) y las concentraciones plasmáticas informadas después de la administración oral. Con base en la literatura disponible para lograr el AAnAI deseado, se requieren concentraciones plasmáticas de aproximadamente 210 a 400 ng/mL.

5

Tabla 4

Fármaco	C _{máx} (ng/ml)	C _{máx} (nM)	C _{máx} /IC ₅₀	AAnAI
Nalmefeno	25	74	5.7	17.8
	100	295	22.7	4.5
	200	589	45.3	2.2
	300	884	68.0	1.5
	400	1178	90.7	1.1
	500	1473	113.3	0.9

La IC₅₀ para el nalmefeno se determinó utilizando los métodos descritos en este documento y resultó ser más potente que lo descrito previamente en la literatura. Los valores de AAnAI basados en una IC₅₀ de 2.2 nM se proporcionan a continuación en la Tabla 4A.

10

Tabla 4A

Fármaco	C _{máx} (ng/ml)	C _{máx} (nM)	C _{máx} /IC ₅₀	AAnAI
Nalmefeno	6.25	18.5	8.4	12.0
	12.5	37	16.8	6.0
	25	74	33.6	3.0
	100	295	134	0.75
	200	589	267	0.38

En algunas realizaciones, la administración de un antagonista que da como resultado un AAnAI de entre 0.7 a 2.2, modula la liberación de dopamina. En una realización, la administración de una combinación de buprenorfina y un antagonista de la invención da como resultado una disminución en la producción de dopamina en la cubierta del núcleo accumbens en comparación con la administración de buprenorfina sola. En una realización preferida, la administración de una combinación de buprenorfina y Compuesto-1 que tiene un índice de actividad de entre 0.7 y 2.2 da como resultado una reducción en la liberación de dopamina en comparación con la administración de buprenorfina sola. En una realización preferida, la combinación de buprenorfina y un antagonista de la invención da como resultado un nivel promedio de dopamina de entre aproximadamente 1 pg/muestra a aproximadamente 2 pg/muestra, mientras que la administración de buprenorfina sola (0.1 mg/kg) da como resultado aproximadamente 3 pg/muestra después de 2 horas. En una realización, la combinación de buprenorfina y un antagonista de la invención, que tiene un AAnAI de entre 0.7 a 2.2, da como resultado una reducción en la liberación de dopamina de entre aproximadamente 25% a aproximadamente 75% en comparación con la administración de buprenorfina sola en una prueba estimulada de flujo de dopamina. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se postula que la reducción en la liberación de dopamina es útil para reducir el gusto a los fármacos y el potencial adictivo de la buprenorfina, al tiempo que conserva las propiedades que contribuyen a un efecto antidepressivo. Es importante destacar que la atenuación de la señalización de opioides μ adicionalmente al lograr un AAnAI de menos de 0.5 sería indeseable con una pérdida del efecto antidepressivo.

15

20

25

30

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

35

40

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

Definiciones

A continuación se relacionan las definiciones de varios términos utilizados para describir esta divulgación. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de esta especificación y reivindicaciones, a menos que se limiten de otra manera en casos específicos, individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "grupo alifático" o "alifático" se refiere a una unidad estructural no aromática que puede ser saturada (por ejemplo, enlace simple) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, contener carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o no sustituido. Además de los grupos hidrocarburo alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar adicionalmente sustituidos. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido y grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos como se describe en el presente documento.

El término "acilo" se refiere a un carbonilo sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo o heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanilo (C_1-C_6) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-ona-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroarilo (2-a-fenofenilo) carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanilo-2-carbonilo, furanilo-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo, benzo [b] tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes enumerados a continuación en la definición de "sustituido" o el alquilo, la porción cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se describe anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

El término "alquilo" pretende incluir radicales/grupos hidrocarburo alifáticos saturados sustituidos o no sustituidos, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de carbonos. Los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono (C_1-C_{24}). Otros grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono (C_1-C_8) tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono (C_1-C_6), o tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono (C_1-C_3). Ejemplos de radicales alquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "alqueno" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Tales radicales contienen preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono (C_2-C_{24}). Otros radicales alqueno preferidos son los radicales "alqueno inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono (C_2-C_{10}) tales como etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alqueno inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono (C_2-C_6). Los términos "alqueno" y "alqueno inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquino" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Tales radicales contienen preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinte-cuatro átomos de carbono (C_2-C_{24}). Otros radicales alquino preferidos son radicales "alquino inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono tales como propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo. Los radicales alquino inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono (C_2-C_6).

El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono (C_3-C_{12}). El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono.

Ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, butileno, 3-metil-pentileno y 5-etil-hexileno.

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

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

15 El término "alcoxi" se refiere a radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno, cada uno de los cuales tiene porciones de alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferiores" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferiblemente que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y tert-butoxi.

20 El término "alcoxi-alquilo" se refiere a radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, para formar radicales monoalcoxi-alquilo y dialcoxi-alquilo.

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

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

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

60 El término "heterocicloalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Los radicales heterocicloalquilo más preferidos son radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono en el radical heterociclo.

65 El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos tienen radicales alquilo que son radicales "alquiltio inferiores" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son

los radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferiores de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquiltio inferiores incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

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

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

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

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

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

30 El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no se limita a: halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

35 Por simplicidad, las unidades estructurales químicas que se definen y mencionan en su totalidad pueden ser unidades estructurales químicas univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o unidades estructurales multivalentes en las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, una unidad estructural "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo, CH₃-CH₂-), o en otros casos, una unidad estructural de enlace bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la materia entenderán el alquilo puede ser un radical divalente (por ejemplo, -CH₂-CH₂-), que es equivalente al término "alquilenilo". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren unidades estructurales divalentes y se indican como "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la materia entenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren a la unidad estructural divalente correspondiente.

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

Los términos "compuesto", "fármaco" y "profármaco", tal como se usan en el presente documento, incluyen sales, cocrystalos, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y similares farmacéuticamente aceptables de los compuestos, fármacos y profármacos que tienen las fórmulas que se exponen aquí.

55 Los sustituyentes indicados con uniones a través de puntos de unión variables pueden unirse a cualquier posición disponible en la estructura del anillo.

60 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva de los compuestos objeto", con respecto al método de tratamiento sujeto, se refiere a una cantidad del compuesto objeto que, cuando se administra como parte del régimen de dosis deseado, provoca el tratamiento de la enfermedad o trastorno a estándares clínicamente aceptables.

65 "Tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados en un paciente. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: alivio de síntomas, disminución de la extensión de una enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de un estado de enfermedad, prevenir la aparición o recurrencia de la

enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total).

5 Como se usa en este documento, el término "trastorno depresivo mayor" (MDD) se usa tal como se entiende en el arte, y se refiere a un diagnóstico que se guía por los criterios de diagnóstico enumerados en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) o ICD-10, o en nomenclaturas similares.

10 Los pacientes que sufren de "depresión resistente al tratamiento" incluyen (1) aquellos que no responden a las dosis estándar (es decir, significativamente superior al placebo en estudios dobles ciegos) de antidepresivos (como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC), antidepresivos tetracíclicos (TeCA), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN)) administrados continuamente durante un mínimo de 6 semanas, y (2) aquellos que no responden a las dosis estándar de un antidepresivo (como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC), antidepresivos tetracíclicos (ATC), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) para monoterapia administrada de forma continua) (monoterapia) duración de 12 semanas. Un criterio para determinar si la depresión de un paciente es resistente al tratamiento con un antidepresivo es si una puntuación de 1 (muy particularmente mejorada) o 2 (muy mejorada) de Mejora de Impresión Clínica Global no se logra al final de una prueba de 6, 8 o 12 semanas. La escala ICG-I se define en Guy, W. (ed.): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised, DHEW Pub. No. (ADM) 76-338, Rockville, Md., 20 National Institute of Mental Health, 1976.

Ejemplos

25 Ejemplo 1 - Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de una combinación de buprenorfina con el Compuesto-1. El estudio se realizó en 32 adultos con trastorno depresivo mayor que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia antidepresiva. En este estudio, los sujetos recibieron una dosis sublingual una vez al día de placebo o Compuesto-1-BUP en proporciones de dosis de 1:8 o 1:1 con dosis crecientes correspondientes de 0.25:2 mg/0.5:4 mg y 4:4 mg/8:8 mg, respectivamente, durante 7 días.

30 Entre los eventos adversos más comunes se encuentran mareos, náuseas, vómitos y sedación (todos los cuales fueron informados con mayor frecuencia por los sujetos en el grupo de proporción 1:8 (Cohorte A) versus los sujetos en la proporción 1:1 (Cohorte B) o placebo grupos). Por ejemplo, mientras que aproximadamente el 28.5% de la Cohorte A informó sedación o somnolencia, solo el 7% de la Cohorte B informó sedación o somnolencia. La aparición de mareos también fue significativamente mayor en la Cohorte A (57%) en comparación con la Cohorte B (29%). En la Tabla A se proporciona un resumen de los eventos adversos más comunes (es decir, aquellos informados por $\geq 10\%$ de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento):

40 Tabla A: Comparación de los eventos adversos más comunes ($> 10\%$ en cualquier grupo) entre placebo. Cohorte A y Cohorte B

Término Preferido del Evento Adverso (N, %)	Placebo (N = 4)	Cohorte A (N = 14)	Cohorte B (N = 14)
Mareo	0	8(57)	4(29)
Náusea	1(25)	4(29)	3(21)
Vómitos	0	4(29)*	2(14)*
Hiperhidrosis	1(25)	2(14)	0
Menorragia	1(25)	0	0
Dolor en las extremidades	1(25)	0	1(7)
Estreñimiento	0	2(14)	3(21)
Sedación o somnolencia	0	4(28.5)	1(7)
Fatiga	0	2(14)	1(7)
Sensación anormal	0	0	2(14)

(continuación)

Término Preferido del Evento Adverso (N, %)	Placebo (N = 4)	Cohorte A (N = 14)	Cohorte B (N = 14)
Enrojecimiento	0	2(14)	0
*Un sujeto de cada grupo activo interrumpió debido a vómito. Cohorte A: proporción 1:8 del Compuesto 1: Buprenorfina (0.25mg:2mg para los días 1 a 3 y 0.5mg:4mg para los días 4 a 7) Cohorte B: proporción 1:1 del Compuesto 1: Buprenorfina (4mg:4mg para días 1 a 3 y 8 mg:8 mg para los días 4 a 7)			

La eficacia se midió mediante cambios desde la línea basal hasta el día 7 en la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17) y la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (ECDMA). Para los sujetos tratados con Compuesto-1-BUP en las proporciones de dosis 1:8 y 1:1 o placebo, los cambios medios (desviación estándar) desde la línea base hasta el día 7 en las puntuaciones totales de HAM-D17 fueron -5.0 (6.1), -6.7 (3.4) y -1.0 (4.2), respectivamente (p=0.032 para la relación 1:1 versus placebo) y los cambios medios (DE) desde la línea basal hasta el día 7 en las puntuaciones totales de MADRS fueron -8.5 (.4), -11.4 (6.6) y -3.5 (5.8), respectivamente. Véanse Tablas B y C.

10 TABLA B: Comparación de la eficacia del tratamiento entre placebo, Cohorte A y Cohorte B evaluada por Hamilton Depression Rating Scale-17 (Puntuación Total)

Parámetro		Placebo (PBO)	Cohorte A (1:8)	Cohorte B (1:1)
Puntaje basal	# media sujetos (SD) mediana	N=4 19.0 (3.2) 18.5	N=14 17.5 (2.0) 17.5	N=14 19.4 (2.7) 19.0
Cambio desde la línea base en el día 7	# sujetos media (SD) mediana	N=4 -1.0 (4.2) 0	N=13 -5.0 (6.1) -4.0	N=13 -6.7 (3.4) -6.0
Comparación de cambios desde la línea basal			Cohorte A vs. PBO	Cohorte B vs. PBO
	valor medio (SD) P *		-4 (5.78) 0.337	-5.69 (3.57) 0.032
* valor p de la prueba exacta de Wilcoxon Cohorte A: proporción 1:8 del Compuesto 1: Buprenorfina (0.25mg: 2mg para los días 1 a 3 y 0.5mg:4mg para los días 4 a 7) Cohorte B: proporción 1:1 del Compuesto 1: Buprenorfina (4mg:4mg para días 1 a 3 y 8 mg:8 mg para los días 4 a 7)				

15 TABLA C: Comparación de la eficacia del tratamiento entre placebo, Cohorte A y Cohorte B evaluados por la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (Puntaje Total)

Parámetro		Placebo	Cohorte A (1:8)	Cohorte B (1:1)
Puntaje basal	# media sujetos (SD) mediana	N=4 24.5 (7.9) 26.0	N=14 23.3 (4.1) 23.5	N=14 26.4 (4.4) 26.0
Cambio desde la línea base en el día 7	# media sujetos (SD) mediana	N=4 -3.5 (5.8) -2.5	N=13 -8.5 (7.4) -9.0	N=13 -11.4 (6.6) -13.0
Comparación de cambios desde la línea base			Cohorte A vs.PBO	Cohorte B vs.PBO
	valor medio (SD) P*		-4.96 (7.10) 0.256	-7.88 (6.41) 0.054
Cohorte A: proporción 1:8 del Compuesto 1: Buprenorfina (0.25mg:2mg para los días 1 a 3 y 0.5mg:4mg para los días 4 a 7) Cohorte B: proporción 1:1 del Compuesto 1: Buprenorfina (4mg:4mg para días 1 a 3 y 8 mg:8 mg para los días 4 a 7)				

Se utilizaron escalas analógicas visuales (VAS) para evaluar el gusto por el fármaco y otros efectos subjetivos del fármaco. Los sujetos con fármacos activos en la proporción 1:8 experimentaron mayores experiencias subjetivas de "Sentirse elevado" (Tabla D) y "Sentirse Sedado" (Tabla E) en comparación con la proporción 1:1. Los resultados de VAS se informan como puntuaciones previas y posteriores a la dosis que muestran la magnitud de la diferencia en las experiencias subjetivas. Por ejemplo, el Día 7, el puntaje VAS de la Cohorte A previa a la dosis para "Sentirse elevado" fue de 5.8 y el puntaje posterior a la dosis fue de 32.9, mostrando una diferencia de 27.1 antes y después de la dosificación. En el caso de la cohorte B, la puntuación VAS previa a la dosificación fue de 14.5 y la posdosificación de 19.6, mostrando solo un aumento de 5.1. La comparación entre las dos cohortes muestra que la Cohorte A experimentó un aumento significativo en "Sentirse elevado" después de la dosificación en comparación con la Cohorte B.

TABLA D: Resultados de la escala analógica visual (VAS) para "sentirse elevado"

Punto de tiempo	Placebo ([SD] media)	Cohorte A (1:8) ([SD] media)	Cohorte B (1:1) ([SD] media)
Día 1 Predosis Posdosis	18.0 (20.98) 48.0 (32.04)	8.6(19.58) 54.4 (36.63)	9.1 (13.70) 29.4 (30.87)
Día 2 Predosis Posdosis	6.8 (4.65) 9.0(8.76)	14.8 (16.97) 39.3 (29.40)	22.5 (23.63) 31.5 (29.02)
Día 3 Predosis Posdosis	7.3 (2.63) 6.3 (8.66)	7.2(11.35) 41.8 (30.31)	22.7 (27.21) 35.5 (32.42)
Día 4 Predosis Posdosis	6.3 (4.92) 7.8 (10.97)	10.2 (9.94) 57.1 (30.21)	17.5 (22.92) 19.1 (23.19)
Día 5 Predosis Posdosis	7.3 (10.59) 23.8 (33.05)	6.3 (4.52) 35.1 (34.95)	15.7 (20.68) 19.5 (27.58)
Día 6 Predosis Posdosis	22.8 (25.68) 29.3 (32.35)	4.6 (3.29) 43.7 (30.21)	15.5 (21.99) 22.1 (30.36)
Día 7 Predosis Posdosis	24.5 (26.85) 9.0 (8.76)	5.8 (5.37) 32.9 (30.14)	14.5 (23.57) 19.6 (29.51)

Tabla E: Resultados de la escala analógica visual (VAS) para "sentirse sedado"

Punto de tiempo	Placebo ([SD] media)	Cohorte A (1:8) ([SD] media)	Cohorte B (1:1) ([SD] media)
Día 1 Predosis Posdosis	5.3 (9.24) 36.5 (38.73)	17.5 (26.98) 60.4 (28.73)	3.0 (4.96) 34.3 (31.51)
Día 2 Predosis Posdosis	5.5 (6.61) 6.3 (6.75)	11.5 (12.80) 48.9 (28.69)	13.8 (15.42) 37.8 (31.21)
Día 3 Predosis Posdosis	5.5 (5.32) 4.5 (3.87)	8.2 (8.64) 49.0 (32.63)	21.6 (27.76) 31.2 (29.48)
Día 4 Predosis Posdosis	5.8 (6.02) 2.8 (2.22)	12.2 (15.80) 38.4 (34.01)	22.4 (25.55) 22.2 (24.54)
Día 5 Predosis Posdosis	4.0 (3.56) 30.0 (34.55)	9.5 (13.69) 37.0 (31.65)	13.9 (18.05) 20.2 (23.79)
Día 6 Predosis Posdosis	9.8 (14.93) 21.3 (25.62)	6.5 (5.68) 44.8 (31.26)	10.6 (14.65) 19.5 (24.77)
Día 7 Predosis Posdosis	10.8 (10.53) 5.3 (3.77)	17.0 (21.21) 30.3 (25.12)	9.7 (12.91) 14.5 (24.22)

5

Método bioanalítico utilizado para determinar la $C_{m\acute{a}x}$ para el Compuesto-1: Se validó un método para medir el Compuesto-1 en plasma humano (K2EDTA). Las muestras se analizaron usando un volumen de alícuota de 50 μ L y un procedimiento de extracción de precipitación de proteínas seguido de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Las concentraciones del compuesto 1 se calcularon con una regresión lineal $1/x^2$ en un rango de concentración de 0.250 a 100 ng/mL utilizando naltrexona-d3 como patrón interno. Se probó una dilución de diez veces con éxito a 400 ng/mL para ambos analitos. El API 5000 fue operado en el modo de Monitorización de Reacción Seleccionada (MRS) en condiciones optimizadas para la detección de iones positivos de Compuesto-1, naltrexona-d3 formados por ionización por electroaspersión.

10

15

Método bioanalítico utilizado para determinar la $C_{m\acute{a}x}$ para la buprenorfina: se validó un método para medir la buprenorfina en plasma humano (K2EDTA). Las muestras se analizaron usando un volumen de alícuota de 400 μ L y un procedimiento de extracción en fase sólida seguido de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Las concentraciones de buprenorfina se calcularon con una regresión lineal $1/x^2$ en un rango de concentración de 0.250 a 100 ng/mL. El API 5000 fue operado en el modo de Monitorización de Reacción Seleccionada (MRS) en condiciones optimizadas para la detección de iones positivos de buprenorfina y buprenorfina-d4 formados por ionización por electroaspersión.

20

El ensayo [³⁵S] GTPγS mide las propiedades funcionales de un compuesto cuantificando el nivel de activación de la proteína G después de la unión al agonista en estudios que usan células transfectadas de forma estable, y se considera que es una medida de la eficacia de un compuesto. En los experimentos se utilizaron membranas de células CHO (Ovario de Hámster Chino) que expresaban establemente el receptor opioide μ humano clonado. En un volumen final de 0.5 mL, se incubaron 12 concentraciones diferentes de Compuesto-1 con 7.5 μg de membranas celulares CHO que expresaban de manera estable el receptor opioide μ humano. El regulador de ensayo consistió en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, MgCl₂ 3 mM, EGTA 0.2 mM, GDP 3 μM y NaCl 100 mM. La concentración final de [³⁵S] GTPγS fue 0.080 nM. La unión no específica se midió mediante la inclusión de GTPγS 10 μM. La unión se inició mediante la adición de las membranas. Después de una incubación de 60 minutos a 30°C, las muestras se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell No. 32. Los filtros se lavaron tres veces con Tris-HCl 50 mM frío, pH 7.5, y se contaron en 2 mL de fluido de centelleo Ecoscint. Los datos son los valores medios de Emáx y EC₅₀ ± S.E.M. Para el cálculo de los valores de Emáx, la unión basal [³⁵S]GTPγS se estableció en 0%, y el nivel de unión 100% [³⁵S]GTPγS se estableció en la unión máxima lograda con DAMGO.

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

Cada rata se sometió a la implantación quirúrgica de una cánula de guía de microdiálisis (CMA 12, CMA Microdialysis) para facilitar la inserción de la sonda de microdiálisis más adelante. Las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilazina (80/6 mg/kg IP) y se colocaron en un aparato estereotáxico. Usando bregma y cráneo como puntos de referencia, las coordenadas finales fueron determinadas por The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates (Paxinos y Watson, 2006) para la corteza del núcleo accumbens (+1.7 A/P, + -0.80 M/L, -7.8 D/V) y la cánula guía se bajó verticalmente a su posición (D/V = -5.8 desde el cráneo) y se fijó al cráneo con acrílico dental de ionómero de vidrio. La cánula guía se cubrió con sondas simuladas hasta la inserción de la sonda de microdiálisis. El día anterior a la experimentación (3-4 días después de la cirugía), se pesaron los animales para determinar la dosis apropiada para los artículos de prueba. Luego se insertó una sonda de microdiálisis (CMA 12, membrana de 2 mm, CMA Microdialysis) a través de la cánula de guía. Las sondas de microdiálisis se conectaron a un sistema de sujeción que permite el movimiento libre y se bombeó CSF artificial estéril (aCSF) (CMA Microdialysis) a través de bombas de microjeringa a una velocidad de 0.25 μL/min a través de la sonda durante la noche durante aproximadamente 16 horas antes de la experimentación. El día siguiente a la inserción de la sonda, la perfusión de aCSF estéril se incrementó a 2.0 μl/min y se estableció un período de equilibrio previo a la línea basal durante al menos 1.5 horas antes de iniciar la recolección continua de CSF. Después del período de equilibrio, se determinaron los niveles basales de neurotransmisores para cada animal durante 1.75 horas. Después de este período de referencia, se administraron antagonistas más buprenorfina (0.1 mg/0kg, SC) y se realizó un muestreo continuo del microdiálisis durante 4.25 horas adicionales. Mientras se recogía continuamente, el CSF se fraccionó automáticamente en períodos de 15 minutos usando un colector de microfracción enfriado durante todo el período de recolección de 6.0 horas (fase inicial de 1.75 y fase de tratamiento de 4.25 horas). Cada muestra se analizó mediante HPLC-EC para determinar la concentración de neurotransmisores de dopamina en base a una curva estándar de seis puntos. El promedio de dopamina por muestra durante la fase de tratamiento 4.25 se utilizó en todas las comparaciones entre los grupos de tratamiento.

En ratas, la buprenorfina produjo aumentos dependientes de la dosis en el flujo de dopamina NAc-sh entre dosis de 0.01 y 1 mg por kg (Figuras 1 y 2). A dosis de 0.1 y 1.0 mg por kg se observaron efectos conductuales de la buprenorfina, incluida sedación inicial seguida de hiperactividad. En consecuencia, todos los experimentos adicionales con antagonistas μ opioides utilizaron una dosis de 0.1 mg por kg de buprenorfina, ya que representaba la dosis más baja asociada con claros efectos conductuales. Como se muestra en la Figura 3, cada uno de los cuatro antagonistas evaluados dio como resultado disminuciones lineales dependientes de la dosis en el flujo de dopamina NAc-sh. Sin embargo, el rango en potencias aparentes fue considerable. Basado en el concepto AAnAI, este resultado era esperado ya que no se tienen en cuenta las diferencias en la potencia en el receptor opioide μ o en las propiedades farmacocinéticas de los antagonistas.

TABLA F: Valores de C_{máx} para el Compuesto-1, el Compuesto-10 y los compuestos de referencia naltrexona y nalmefeno con Buprenorfina (0.1 mg/kg)

	Dosis de antagonista mg por kg			
Antagonista	0.03	0.1	0.3	1.0

(continuación)

		Dosis de antagonista mg por kg		
Compuesto-1	---	---	11.8	75.5
Compuesto-10	2.24	18.1	29.5	---
Naltrexona	---	19.27	76.9	169
Nalmefeno	---	14.13	25.6	162

Ejemplo 3 - El concepto AAnAI se aplicó a los resultados del estudio obtenidos donde el flujo de dopamina NAc-sh se atenuó con dosis crecientes de los cuatro antagonistas de los receptores opioides μ . Debido al estrés menor inherente asociado con el muestreo PK, y la sensibilidad de la química neuronal a este estrés, se requirieron diferentes grupos de animales para establecer concentraciones circulantes de buprenorfina y los antagonistas en cada nivel de dosis evaluado. Se usaron ratas macho que pesaban entre 300 y 400 gramos, el mismo rango de peso utilizado en los estudios de microdiálisis, para estos experimentos de PK. Como todos los animales recibieron una dosis fija de buprenorfina, una formulación comercial de buprenorfina (Buprenex (Reckitt Benckiser)) se diluyó a 0.1 mg/ml con solución salina estéril y luego se usó como vehículo para las dosis requeridas del Compuesto 1, Compuesto-10, naltrexona y nalmefeno. Esta metodología aseguró que en cada dosis del antagonista estudiado la dosis concomitante de buprenorfina sería de 0.1 mg por kg. Todas las inyecciones se realizaron por vía subcutánea a las dosis indicadas en la Tabla G. Se administraron soluciones estériles de las formulaciones de prueba (combinación de antagonista con 0.1 mg/kg de buprenorfina) por vía subcutánea (designada como tiempo 0). Se recogieron muestras de sangre a los 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la dosificación. Para cada punto de tiempo de muestreo de sangre, se anestesió ligeramente a las ratas usando anestesia con isoflurano (3%) y se extrajeron aproximadamente 200 μ l de sangre de la vena lateral de la cola con una aguja de calibre 27.5 y se colocaron en tubos K2 EDTA refrigerados. Los tubos de recolección se invirtieron 10-15 veces y luego se mantuvieron en hielo antes de la centrifugación. El plasma se obtuvo por centrifugación de muestras durante 2 minutos a 14,000 X g (11,500 RPM usando el rotor centrífugo Eppendorf 5417R) a 4° C. Las muestras de plasma recolectadas se congelaron a -80° C hasta que se analizó la buprenorfina y los antagonistas (Compuesto 1, Compuesto 10, naltrexona o nalmefeno). Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ para cada antagonista a las dosis evaluadas se muestran en la Tabla F. Estos valores se usaron para calcular el índice AAnAI asociado con reducciones en NAc-sh DA con el aumento de las dosis administradas del antagonista, teniendo en cuenta las diferencias en la potencia y las propiedades de PK entre estos compuestos. Como se puede ver en la Figura 3, la variabilidad en la dopamina NAc-sh mostrada en la Tabla E a través del antagonista se eliminó esencialmente para el Compuesto 1, el Compuesto-10 y la naltrexona teniendo en cuenta la potencia *in vitro* y la $C_{m\acute{a}x}$ alcanzada. El nalmefeno parecía más potente para atenuar el flujo de dopamina NAc-sh inducida por buprenorfina, lo que indica que en las ratas otros factores pueden influir en la respuesta de dopamina NAc-sh al nalmefeno.

Tabla G: Valores calculados de AAnAI para dosis variables de Compuesto-1, Compuesto-10 y compuestos de referencia naltrexona y nalmefeno con Buprenorfina (0.1 mg/kg)

Antagonista	Antagonista IC ₅₀ (nM)	Dosis de antagonista mg por kg			
		0.03	0.1	0.3	1.0
Compuesto-1	0.9	---	---	2.04	0.33
Compuesto-10	0.23	2.58	0.92	0.2	---
Naltrexona	4.8	---	5.79	1.47	0.67
Nalmefeno	13	---	3.83	2.02	0.31

Ejemplo 4 - El rango deseado de AAnAI para lograr un efecto antidepresivo clínico está entre valores de aproximadamente 0.5 y 5, y preferiblemente de aproximadamente 0.7 y 2,2. Estos rangos tienen en cuenta la variabilidad inherente en los métodos de ensayo utilizados para determinar experimentalmente los valores para la CE₅₀ de buprenorfina y su concentración en plasma, y la IC₅₀ de los antagonistas opioides y sus concentraciones en plasma para estudios no-clínicos y clínicos. Como se cita en el Ejemplo 1, con los valores de $C_{m\acute{a}x}$ en plasma para buprenorfina y el Compuesto 1 como resultado en valores de AAnAI superiores a 5, los pacientes informaron experimentar mayores sentimientos subjetivos de elevación y sedación; rasgos indeseables para una combinación de buprenorfina y antagonista opioide destinada al tratamiento de la depresión. En la "prueba de natación forzada" (FST), las ratas se colocan en un tanque de agua, del cual no pueden escapar, en dos días sucesivos; 15 minutos el primer día y 5 minutos el segundo día. Mientras estén en el agua, nadarán, intentarán escalar la pared del contenedor o quedarán "inmóviles" flotando en el agua. El tiempo total en que las ratas aumentan la inmovilidad entre el primer y el segundo día. Los fármacos que tienen efectos antidepresivos en humanos reducen el tiempo de inmovilidad en el día 2 y este modelo se usa con frecuencia para evaluar la posible actividad antidepresiva como los fármacos. La tensión de la rata también puede afectar el tiempo de inmovilidad total, con la cepa Wistar-Kyoto (WKY) que muestra tiempos de inmovilidad elevados. La rata WKY es espontáneamente hipertensa y presenta anomalías de comportamiento hormonales y depresivas. Para explorar el extremo inferior del rango de AAnAI, se realizó un experimento utilizando

tres grupos de ratas en el paradigma FST. Las ratas recibieron tres inyecciones subcutáneas separadas de vehículo solo o una combinación de buprenorfina (0.1 mg/kg) y Compuesto-1 (0.3 o 3.0 mg/kg) a 1, 19 y 23 horas después de la primera exposición a los tanques de natación. A las 24 horas después del primer baño, las ratas se volvieron a analizar durante 5 minutos. Los videos fueron calificados manualmente por tiempo de inmovilidad (en segundos) usando un cronómetro manual en intervalos de 60 segundos por un evaluador cegado a los grupos de tratamiento. Se consideraba que una rata estaba inmóvil si solo hacía los movimientos necesarios para mantener su cabeza fuera del agua. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 5. El tiempo de inmovilidad fue significativamente menor ($p < 0.05$) en ratas dada la combinación de buprenorfina y Compuesto-1 a 0.3 mg/kg, lo que indica una acción antidepresiva similar. Un valor de AAnAI de aproximadamente 2 se asoció con esta combinación de dosis de buprenorfina y Compuesto 1. El efecto antidepresivo de la combinación se perdió cuando la dosis de antagonista se elevó a 3.0 mg/kg cuando se logró un AAnAI de menos de 0.3. Estos datos, junto con los datos clínicos que se muestran en el Ejemplo 1, ilustran la importancia de los límites superior e inferior del AAnAI para lograr una actividad antidepresiva sin efectos secundarios no deseados. Las Figuras 6 y 7 muestran la atenuación completa de los efectos de la buprenorfina a la dosis más alta del Compuesto 1 para NAc-sh dopamina y 5-HIAA. Estos datos ilustran además que a la dosis deseable los efectos de combinación de buprenorfina están siendo modulados, pero no eliminados, por el Compuesto 1.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende buprenorfina y un antagonista del receptor opioide μ , en donde la composición está caracterizada por un Índice de Actividad Antagonista Agonista (AAnAI) de entre 0.7 y 2.2; en donde:

5

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

en donde, EC_{50} representa la concentración sérica efectiva media máxima de buprenorfina, expresada como nM; IC_{50} representa la concentración inhibitoria media máxima del antagonista opioide μ en humanos, expresada como nM;

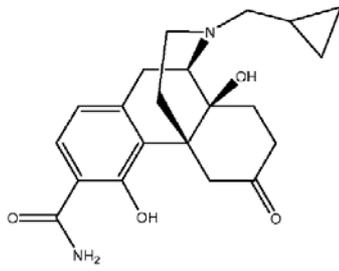
10

$C_{m\acute{a}x(BUP)}$ representa la concentración sérica o plasmática máxima de buprenorfina y/o un metabolito agonista del receptor opioide μ de buprenorfina, expresado como nM; y

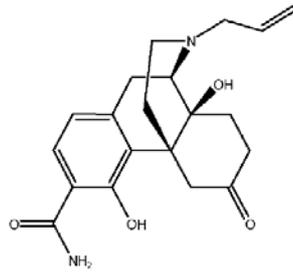
$C_{m\acute{a}x(ANTAGONISTA)}$ representa la concentración sérica máxima del antagonista opioide μ y/o un metabolito antagonista del receptor opioide μ de dicho antagonista opioide μ , expresado como nM;

15

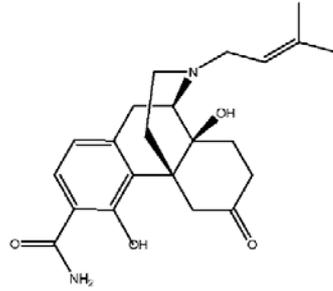
en donde los valores IC_{50} y EC_{50} se determinan usando el ensayo funcional GTP γ S; y en donde dicho antagonista es un compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12:



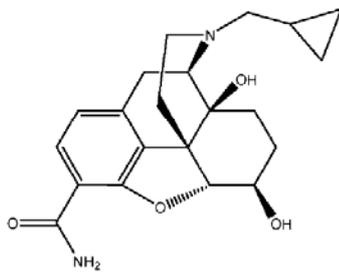
1



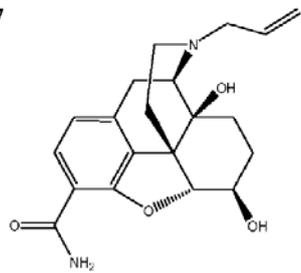
2



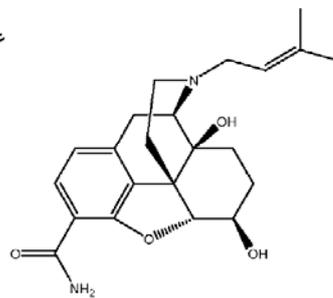
3



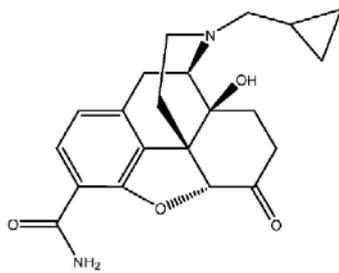
4



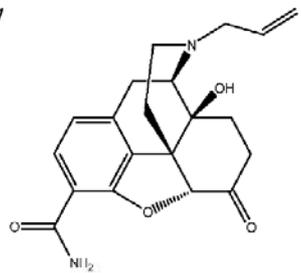
5



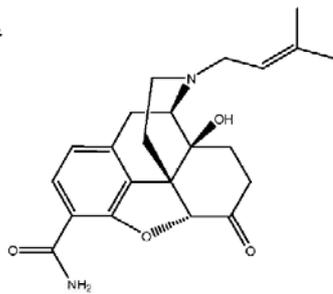
6



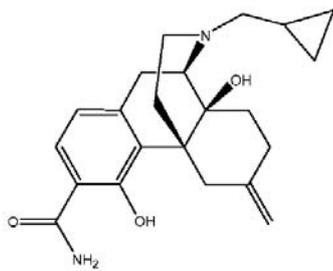
7



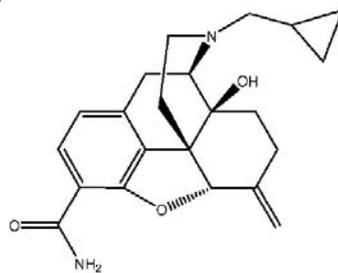
8



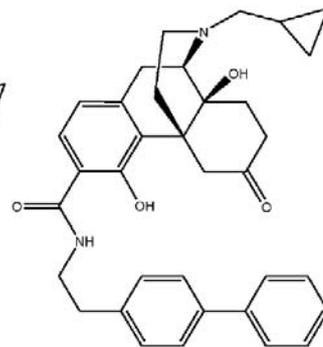
9



10



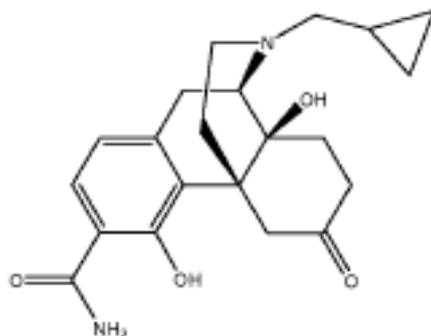
11



12; o una

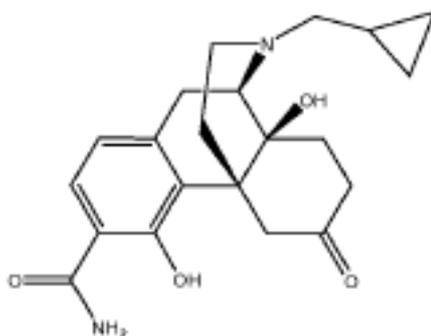
sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho AAnAl está entre 0.9 y 2.0.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende buprenorfina y un compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de 1 a 100 mg de buprenorfina y 0.25 a 100 mg del compuesto seleccionado de Compuesto-1 a Compuesto-12.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende buprenorfina en una cantidad de 1 a 50 mg, o de 1 a 25 mg, o de 1 a 10 mg.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, que comprende un compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de 0.25 a 50 mg, o 0.5 a 25 mg, o 1.0 a 20 mg, o 2.0 a 10 mg de compuesto seleccionado del Compuesto-1 al Compuesto-12.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho antagonista es:



o su sal o éster farmacéuticamente aceptable.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho antagonista es la sal farmacéuticamente aceptable de



8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento de un trastorno depresivo que comprende administrar una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un sujeto que lo necesite.
9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho trastorno depresivo se selecciona de trastorno depresivo mayor, depresión crónica, episodios depresivos mayores recurrentes unipolares severos, trastorno distímico, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión reactiva, depresión resistente al tratamiento, trastorno afectivo estacional, depresión pediátrica, trastorno disfórico premenstrual, trastorno bipolar, depresión maníaca, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.
10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho trastorno depresivo es un trastorno depresivo mayor.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho trastorno depresivo mayor es resistente a dos o más antidepresivos.

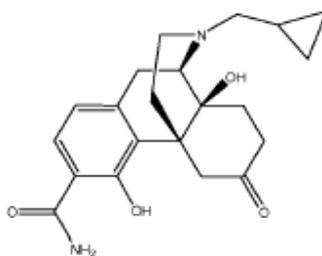
12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde los antidepresivos se seleccionan del grupo que comprende inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos.

5 13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho trastorno depresivo es depresión resistente al tratamiento.

14. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en donde la composición se administra por vía oral o sublingual.

10 15. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en donde dicho sujeto exhibe uno o más síntomas depresivos seleccionados entre irritabilidad, sentimientos de desesperanza e impotencia, incapacidad para concentrarse, tristeza, insomnio, pérdida de apetito, falta de interés en las actividades de la vida, pensamientos suicidas, mareos, náuseas, vómitos, hiperhidrosis, menorragia, dolor en las extremidades, estreñimiento, sedación, fatiga, sensación anormal, rubor y somnolencia.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende buprenorfina y Compuesto-1:



Compuesto-1

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de 1 a 10 mg de buprenorfina y de 2 a 10 mg de Compuesto-1.

25 17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16 para uso en un método de tratamiento de un trastorno depresivo seleccionado de trastorno depresivo mayor, depresión crónica, episodios depresivos mayores recurrentes unipolares severos, trastorno distímico, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, depresión atípica, reactivo depresión, depresión resistente al tratamiento, trastorno afectivo estacional, depresión pediátrica; trastorno disfórico premenstrual, trastorno bipolar, depresión maníaca, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno

30 18. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 16, en donde dicha composición tiene un AAnAI de 1.3.

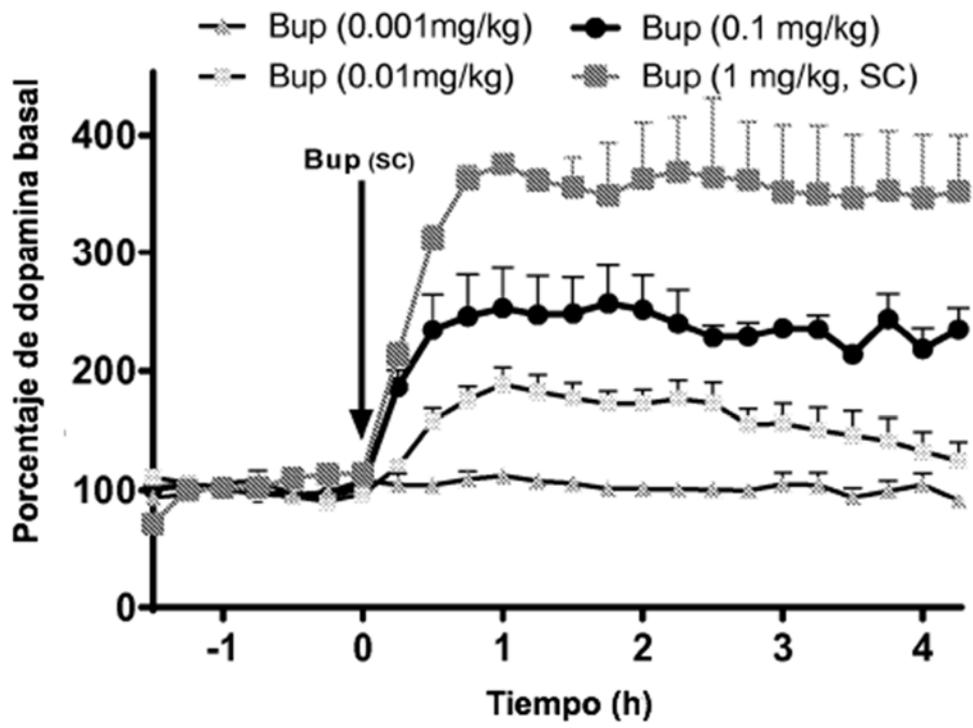


FIG. 1

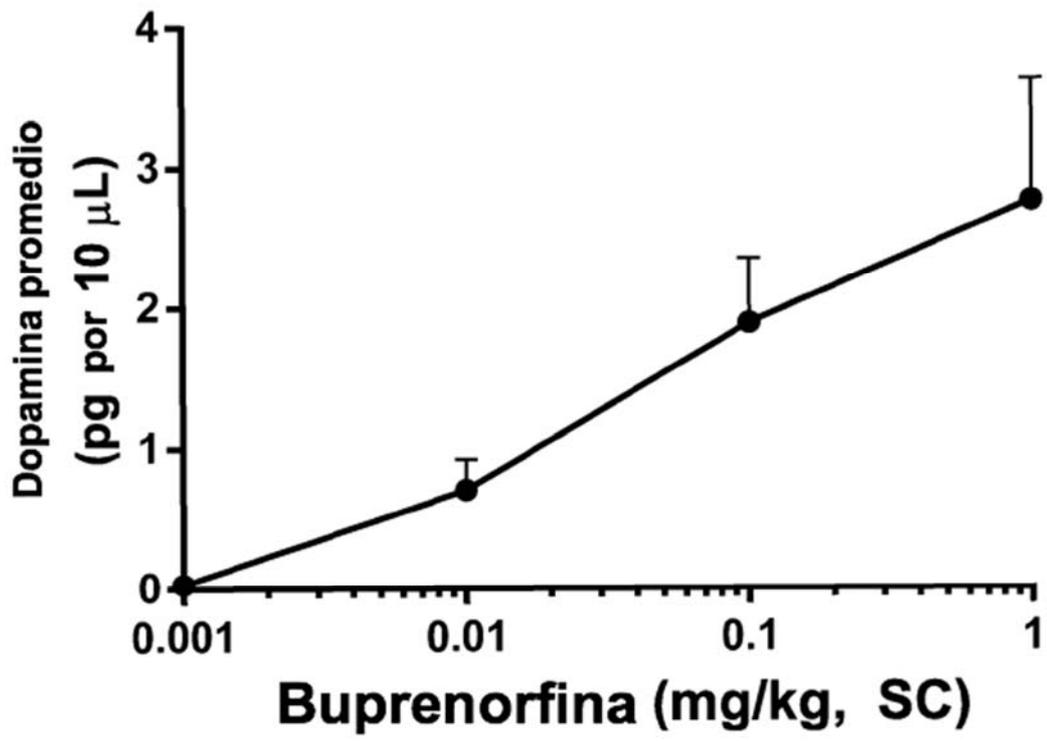


FIG. 2

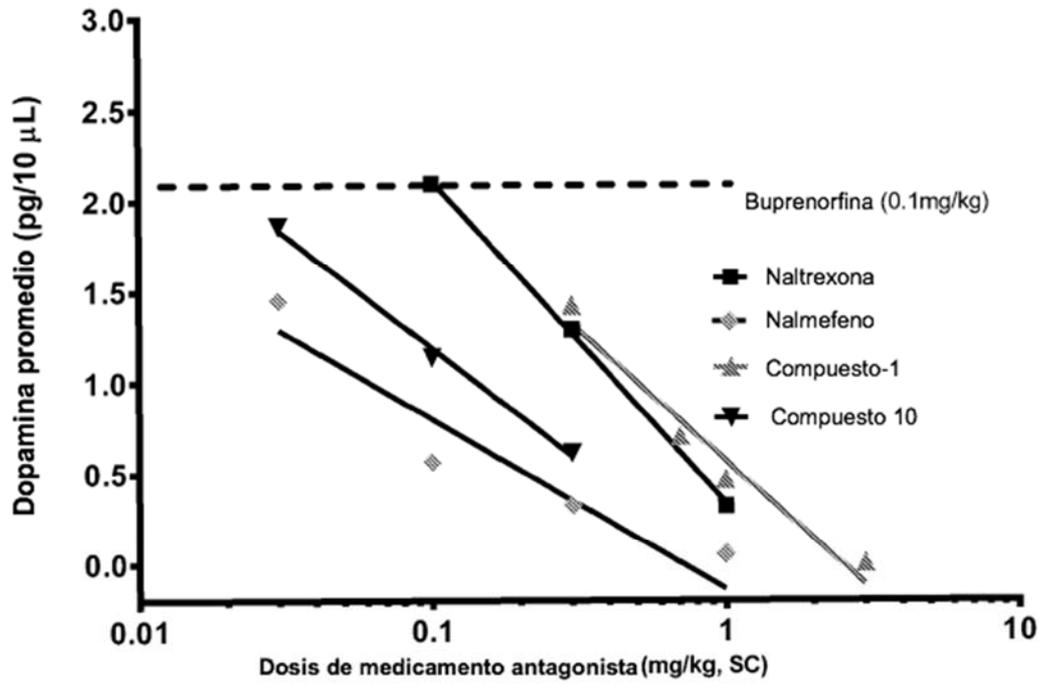


FIG. 3

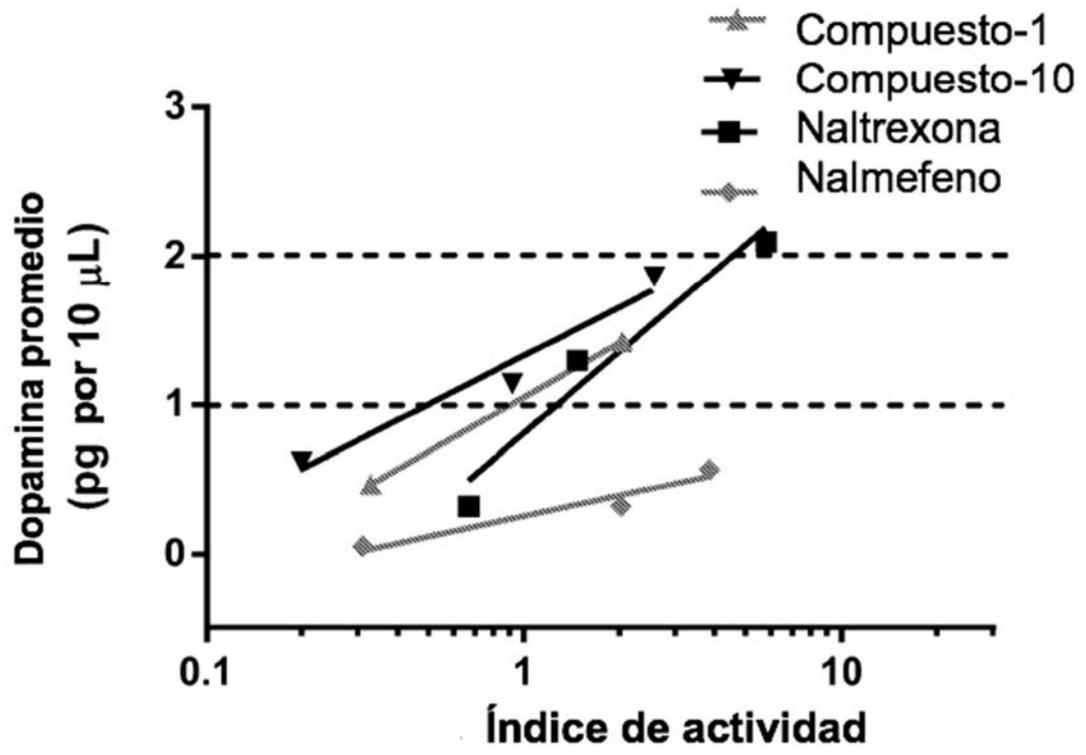


FIG. 4

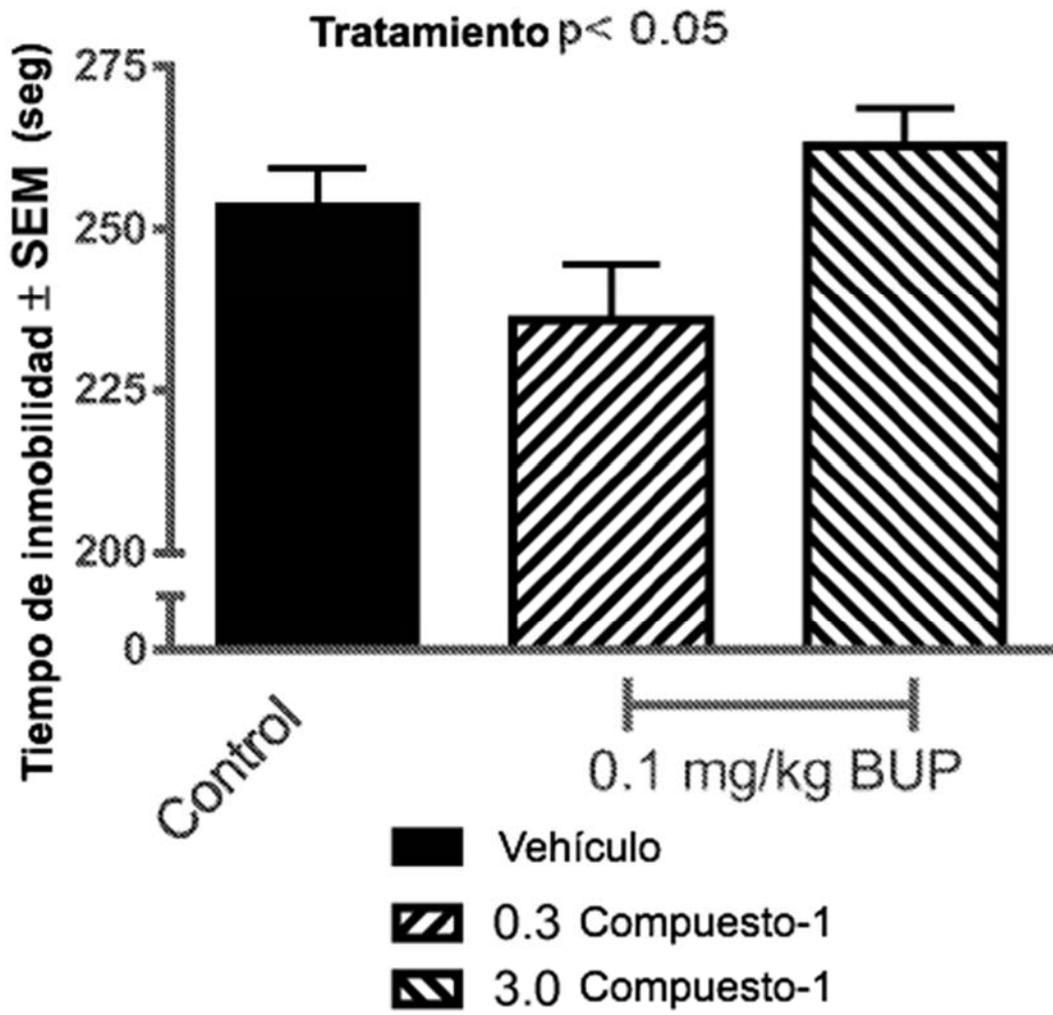


FIG. 5

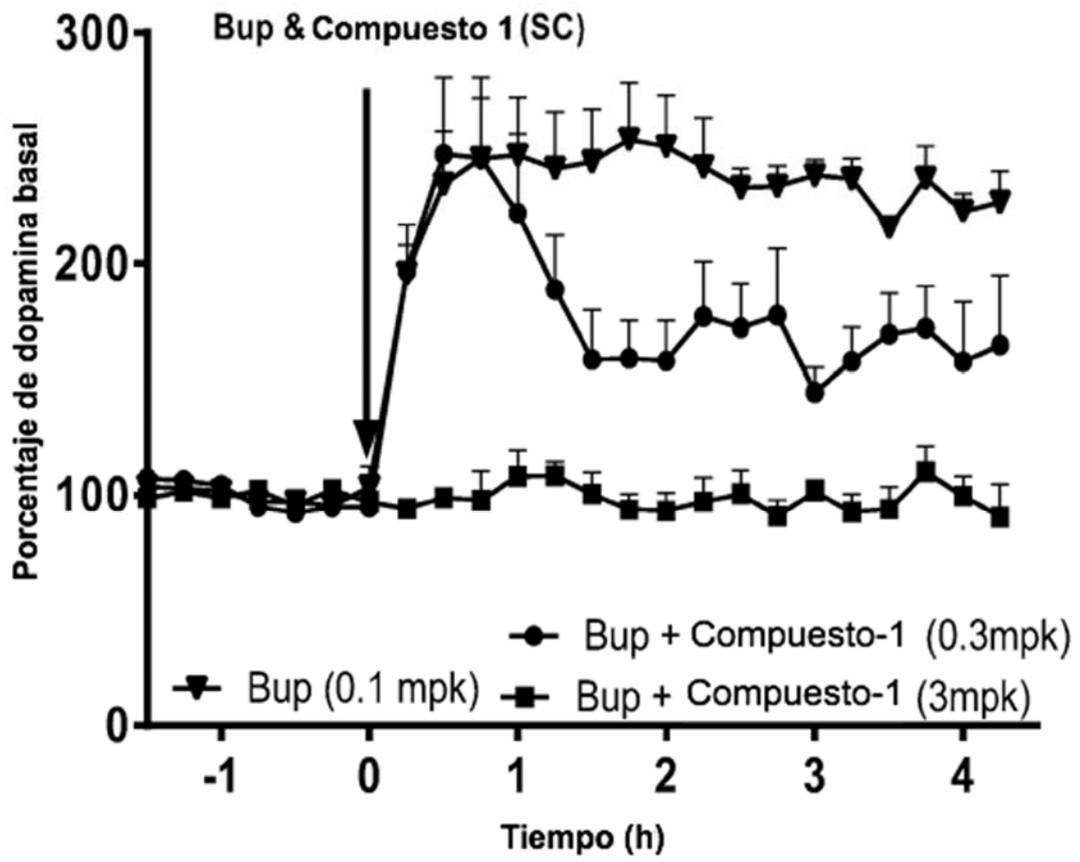


FIG. 6

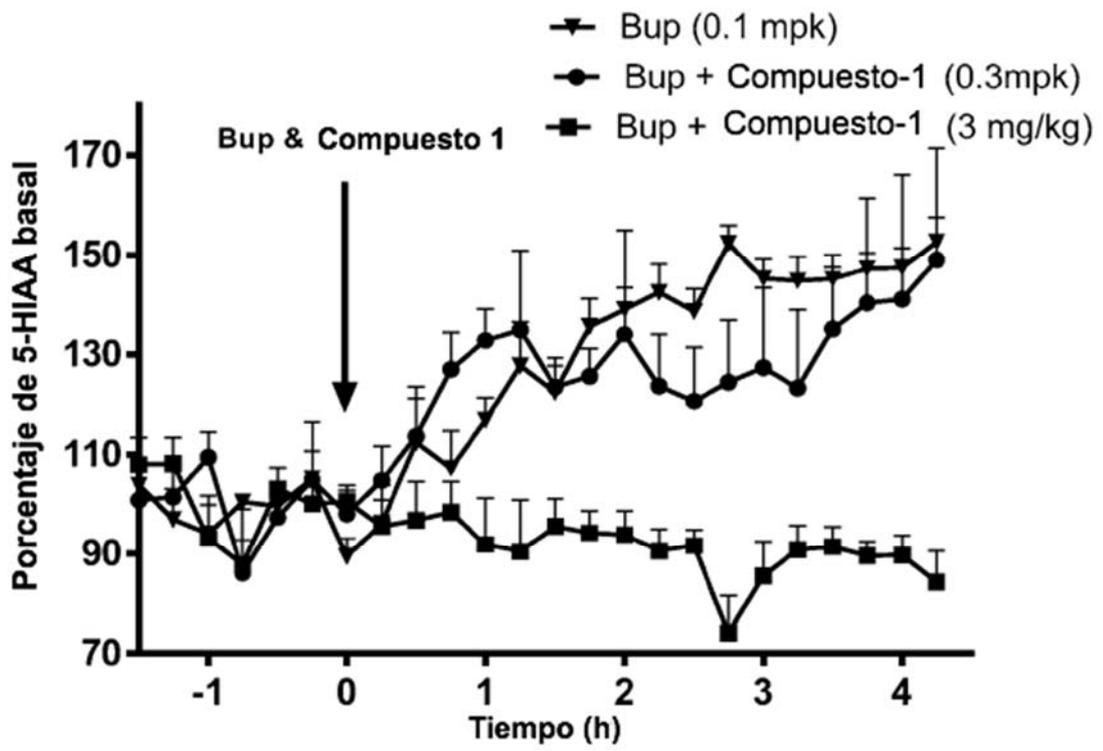


FIG. 7