

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 897 453**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2014** **PCT/JP2014/004730**
87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015** **WO15037248**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2014** **E 14793319 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.08.2021** **EP 3043785**

54 Título: **Aplicación de R-ketamina y sal de la misma como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

13.09.2013 JP 2013190066

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

01.03.2022

73 Titular/es:

**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION CHIBA
UNIVERSITY (100.0%)
1-33, Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba-shi
Chiba 263-8522, JP**

72 Inventor/es:

HASHIMOTO, KENJI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 897 453 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

Aplicación de R-ketamina y sal de la misma como productos farmacéuticos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un fármaco para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, preferentemente enfermedades que presentan síntomas depresivos. Más específicamente, la presente invención se refiere a R-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y a una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que presentan síntomas depresivos, en donde la R-ketamina o la sal farmacológicamente aceptable de la misma no contienen S-ketamina ni una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

10 Técnica anterior

15 Junto con los cambios en el estilo de vida social y el envejecimiento de la sociedad, diversas enfermedades, tales como las enfermedades psiquiátricas y las enfermedades neurológicas, tienden a aumentar en conjunto. Por ejemplo, las altas incidencias de la depresión y la esquizofrenia, que son las principales enfermedades psiquiátricas, se han convertido en un grave problema también desde el punto de vista de la economía médica. Además, el trastorno obsesivo-compulsivo es un trastorno de ansiedad que implica obsesiones y compulsiones. En el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas, tales como la depresión, la esquizofrenia, los trastornos de ansiedad y el trastorno del espectro autista, la medicación es esencial, y se administra un antidepresivo (por ejemplo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina), un antipsicótico (por ejemplo, un compuesto basado en fenotiazina, un compuesto basado en butirofenona, un compuesto basado en benzamida, un compuesto de iminodibencilo, un compuesto basado en tiepina, un compuesto basado en indol y un antagonista del receptor de serotonina/dopamina) y un fármaco ansiolítico. Sin embargo, los fármacos usados en realidad en un campo clínico son eficaces para algunos pacientes y algunos síntomas, pero también se sabe que hay pacientes para los que los fármacos son ineficaces, los denominados pacientes resistentes al tratamiento. Así, existe una fuerte demanda de desarrollo de un fármaco terapéutico novedoso. Es difícil decir que los fármacos existentes presentan efectos terapéuticos suficientes sobre las enfermedades psiquiátricas. En realidad, actualmente no hay prevención sustancialmente eficaz ni métodos de tratamiento.

30 Uno de los principales problemas en el tratamiento de la depresión es que existen limitaciones en los efectos del antidepresivo y los efectos de su terapia complementaria. Se necesitan varias semanas o más para que los actuales antidepresivos expresen su eficacia de fármaco. Además, hay pacientes resistentes al tratamiento para los que los antidepresivos son ineficaces. Por lo tanto, también se dice que solo el 50 % de los pacientes con depresión alcanzan la remisión. Además, cuando una dosis del antidepresivo es aumentada para lograr la remisión, un paciente padece diversos efectos secundarios en consecuencia. Además, la depresión es una de las causas del suicidio. Se sabe que la depresión en las personas ancianas aumenta el riesgo de demencia incidente, en particular de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (Literatura no patente 1).

35 En una reciente investigación, cada vez más pruebas sugieren que la anomalía en la transmisión glutamatérgica, en particular, la neurotransmisión glutamatérgica por un receptor de N-metil-D-aspartato (en lo sucesivo abreviado como NMDA) está asociada con la fisiopatología de trastornos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo mayor (en lo sucesivo abreviado como MDD) y trastorno bipolar. El receptor de MNDA también desempeña funciones clave en la neurobiología y además en el tratamiento de MDD (Literatura no patente 2).

40 Se ha informado que un antagonista de receptor de NMDA, la ketamina, presenta efectos antidepresivos rápidos y robustos sobre los pacientes resistentes al tratamiento con MDD y síntomas depresivos del trastorno bipolar resistente al tratamiento (Literaturas no patente 3 a 5). Además, se ha informado que la ketamina también es eficaz para el trastorno obsesivo-compulsivo resistente al tratamiento y el trastorno de estrés postraumático resistente al tratamiento (en lo sucesivo abreviado como TEPT) (Literaturas no patente 6 a 8). También se ha informado que la ketamina tiene un efecto en inhibir las ideas de suicidio (Literatura no patente 9). Además, se ha informado del tratamiento con ketamina en un adulto con espectro del autismo (Literatura no patente 10). La ketamina, que era un compuesto desarrollado como un anestésico en 1962, se empezó a aplicar clínicamente en 1965. Sin embargo, la ketamina es designada como una sustancia regulada debido a sus problemas de síntomas psicóticos, tales como alucinación y trastorno del pensamiento, y dependencia de fármacos. Actualmente, la ketamina se usa como un anestésico y para el tratamiento de dolor crónico en un campo clínico.

55 Se ha informado que los efectos antidepresivos clínicos de la ketamina duran un corto periodo de desde 1 hasta 2 días a partir de varias horas después de su administración única. Mientras tanto, se ha informado que los efectos pueden durar durante 2 semanas o más (Literaturas no patente 3, 4 y 11). Además, se ha informado que la ketamina tiene efectos psicotomiméticos como efectos secundarios, y los efectos antidepresivos de la ketamina no estaban presentes hasta después de que hubieran desaparecido los efectos secundarios (Literaturas no patente 3 y 4).

La ketamina (o algunas veces denominada RS(+/-)-ketamina) es una mezcla racémica que contiene cantidades iguales de R(-)-ketamina y S(+)-ketamina. La R(-)-ketamina y la S(+)-ketamina también se denominan isómero R e isómero S de ketamina, respectivamente. La S(+)-ketamina tiene aproximadamente 4 veces mayor afinidad por el receptor de

NMDA que el isómero R (Literatura no patente 12). Además, la S(+)-ketamina tiene un efecto anestésico de aproximadamente 3 a 4 veces en comparación con el isómero R, y tiene mayores efectos secundarios psicotomiméticos que el isómero R (Literatura no patente 12). Como se ha descrito anteriormente, la potencia de los efectos psicotomiméticos de la ketamina se correlaciona con la potencia de bloqueo del receptor de NMDA (Literatura no patente 12). Un estudio de tomografía por emisión de positrones (TEP) en voluntarios sanos mostró que las dosis psicotomiméticas de S(+)-ketamina (es decir, infusión intravenosa de 15 mg durante 5 min, luego infusión de la dosis (0,014 a 0,02 mg/kg/min durante 53 min) aumentó notablemente las tasas metabólicas cerebrales de glucosa (abreviadas en lo sucesivo CMRglu) en la corteza frontal y el tálamo (Literatura no patente 13). A diferencia, dosis equimolares de R(-)-ketamina tendieron a reducir CMRglu en las regiones del cerebro, y no produjeron síntomas psicóticos, sino un estado de relajación y una sensación de bienestar (Literatura no patente 13).

Como se ha descrito anteriormente, en general, se entiende que tanto los efectos analgésicos como los efectos psicotomiméticos de la ketamina están mediados principalmente por el bloqueo del receptor de NMDA. El isómero S de ketamina tiene alta afinidad por el receptor de NMDA. Así, se considera que los efectos de la ketamina están causados principalmente por el isómero S.

Actualmente, la ketamina es uno de los fármacos que han llamado la atención para el tratamiento de pacientes resistentes al tratamiento con MDD, síntomas depresivos de trastorno bipolar resistente al tratamiento, trastorno obsesivo-compulsivo resistente al tratamiento y TEPT resistente al tratamiento (Literaturas no patente 5 a 12). Un caso publicado previo mostró que los efectos antidepresivos de la S(+)-ketamina (0,25 mg/kg, i.v.) en pacientes resistentes al tratamiento con MDD eran más débiles que los de la RS(+/-)-ketamina (0,5 mg/kg, i.v.) (Literatura no patente 14). Además, un estudio sin ocultación (Literatura no patente 15) y un caso publicado (Literatura no patente 16) mostraron que las dosis orales eficaces de RS(+/-)-ketamina y S(+)-ketamina en pacientes con depresión fueron 0,5 mg/kg y 1,25 mg/kg, respectivamente. Además, la administración intranasal de ketamina mostró un efecto antidepresivo en pacientes resistente al tratamiento con MDD (Literatura de patentes 1 y Literatura no patente 17). La ketamina también se ha identificado en el tratamiento de síntomas asociados al trastorno bipolar (Literatura de patentes 3 y Literatura de patentes 4), y en el tratamiento de depresión mayor en un paciente con TEPT (Literatura no patente 20)

Lista de referencias

Literatura de patentes

[PTL 1] Publicación de patente internacional N.º WO 2007/111880 A2

[PTL 2] Patente de EE. UU. N.º 6.040.479 (A)

[PTL 3] Solicitud de patente de EE. UU. N.º 2012/0225949 A1

[PTL 4] Publicación de patente internacional N.º WO 2011/020061 A2

Literatura no patente

[NPL 1] Diniz BD, Butters MA, Albert SM, Dew MA y Reynolds CF (2013) Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *B. J. Psychiatry* 202: 329-335.

[NPL 2] Hashimoto K (2009) Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res. Rev.* 61:105-23.

[NPL 3] Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 47:351-4.

[NPL 4] Zarate CA, Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK (2006) A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63:856-64.

[NPL 5] Diaz Granados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvatore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. (2010) A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 67:793-802.

[NPL 6] Bloch MH, Wasylink S, Landeros-Weisenberger A, Panza KE, Billingslea E, Leckman JF, Krystal JH, Bhagwagar Z, Sanacora G, Pittenger C (2012) Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 72(11):964-970.

[NPL 7] Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermees D, Flood P, Simpson HB (2013) Randomized Controlled Crossover Trial of Ketamine in Obsessive-Compulsive Disorder: Proof-of-Concept. *Neuropsychopharmacology* 38:2475-83.

- [NPL 8] Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, Kirkwood K, Aan Het Rot M, Lapidus KA, Wan LB, Iosifescu D, Charney DS (2014) Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71:681-688.
- 5 [NPL 9] Diaz Granados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr (2010) Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin. Psychiatry* 71(12):1605-11.
- [NPL 10] Wink LK1, O'Melia AM, Shaffer RC, Pedapati E, Friedmann K, Schaefer T, Erickson CA (2014) Intranasal ketamine treatment in an adult with autism spectrum disorder. *J Clin. Psychiatry* 75(8):835-6. doi: 10.4088/JCP.13cr08917.
- 10 [NPL 11] Krystal JH, Sanacora G, Duman RS (2013) Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol. Psychiatry* 73:1133-41.
- [NPL 12] Domino EF (2010) Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology* 113:678-86.
- [NPL 13] Vollenweider FX, Leenders KL, O'Eye I, Hell D, Angst J (1997) Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilization produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur. Neuropsychopharmacol.* 7: 25-38.
- 15 [NPL 14] Paul R, Schaaff N, Padberg F, Moeller HJ, Frodl T (2009) Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment-resistant major depression: report from two cases. *World J. Biol. Psychiatry* 10: 241-244.
- [NPL 15] Paslakis G, Gilles M, Meyer-Lindenberg A, Deuschle M (2010) Oral administration of the NMDA receptor antagonist S-ketamine as add-on therapy of depression: a case series. *Pharmacopsychiatry* 43: 33-35.
- 20 [NPL 16] Irwin SA, Iglewicz A, Nelesen RA, Lo JY, Carr CH, Romero SD, Lloyd LS (2013) Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: A 28-day open-label proof-of-concept trial. *J. Palliat. Med.* 16: 958-965.
- [NPL 17] Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, Feder A, Iosifescu DV, Charney DS, Murrough JW (2014) A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 2014 Apr 3. pii: S0006-3223(14)00227-3. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.03.026. [Publicación electrónica antes de impresión]
- 25 [NPL 18] Li SX, Fujita Y, Zhang JC, Ren Q, Ishima T, Wu J, Hashimoto K (2014) Role of the NMDA receptor in cognitive deficits, anxiety and depressive-like behavior in juvenile and adult mice after neonatal dexamethasone exposure. *Neurobiol. Dis.* 62: 124-134.
- 30 [NPL 19] Golden SA, Covington HE, III, Berton O, Russo SJ (2011) A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat. Protoc.* 6: 1183-1191.
- [NPL 20] Womble, AL (2013) Effects of Ketamine on Major Depressive Disorder in a Patient With Posttraumatic Stress Disorder. *AANA Journal.* 81:2.

Sumario de la invención

35 Problema técnico

Se ha informado que el antagonista del receptor de NMDA ketamina presenta rápidos efectos antidepresivos en pacientes resistentes al tratamiento con depresión. Se considera que la neurotransmisión glutamatérgica por el receptor de NMDA participa en la depresión, la ketamina incluye isómeros ópticos, es decir, el isómero S y el isómero R, y el isómero S tiene mayor afinidad por el receptor de NMDA que el isómero R. Así, se ha usado el isómero S o una mezcla racémica para investigación en el tratamiento de depresión con ketamina. Sin embargo, la ketamina tiene problemas de efectos secundarios que incluyen síntomas psicóticos, tales como alucinación y trastorno del pensamiento, y dependencia, y se designa una sustancia regulada. Por consiguiente, es difícil usar en la práctica la ketamina en un campo clínico.

40

Un objeto de la presente invención es proporcionar un novedoso compuesto que tenga efectos antidepresivos rápidos y de larga duración sobre enfermedades que presentan síntomas depresivos, tales como la depresión, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo, TEPT y el trastorno del espectro autista.

45

Solución al problema

Los inventores de la presente invención han realizado amplios estudios para lograr el objeto anteriormente mencionado. En los estudios, los inventores han centrado su atención en la R(-)-ketamina, que no se ha usado para investigación sobre los efectos antidepresivos de la ketamina hasta la fecha. Además, en la investigación usando un modelo de ratón de depresión, los inventores han encontrado que la R(-)-ketamina presenta efectos antidepresivos más potentes sobre los síntomas de tipo depresión del modelo de ratón en un estadio infantil que la S(+)-ketamina, y los efectos duran un periodo más largo. Los inventores también encontraron en los ratones del modelo de estrés de derrota social que la R(-)-ketamina mostró efecto antidepresivo más potente y de larga duración en comparación con la S(+)-ketamina. Además, la administración de la S(+)-ketamina indujo algunos efectos secundarios, tales como una hiperlocomoción, déficit de inhibición por estímulo previo y dependencia de fármacos, mientras que la administración de R(-)-ketamina no. Puesto que el isómero R de la ketamina tiene baja afinidad por un receptor de NMDA en comparación con su isómero S, se considera que el isómero R tiene menos efectos psicomiméticos como efectos secundarios y difícilmente produce dependencia de fármacos. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en esos resultados.

Es decir, la presente invención se refiere a R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un síntoma depresivo, comprendiendo el tratamiento administrar R(-)-ketamina o la sal farmacológicamente aceptable de la misma a un sujeto, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con un síntoma depresivo, en una cantidad eficaz para tratar el síntoma depresivo, en donde la R(-)-ketamina o la sal farmacológicamente aceptable de la misma no contiene S(+)-ketamina ni una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y en donde el síntoma depresivo acompaña a la depresión en niños o adultos, trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de estrés postraumático.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un síntoma depresivo, comprendiendo el tratamiento administrar la composición farmacéutica a un sujeto, en donde la composición farmacéutica comprende R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en una cantidad eficaz para reducir un síntoma depresivo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y no contiene S(+)-ketamina ni una sal farmacológicamente aceptable de la misma y en donde el sujeto ha sido diagnosticado con un síntoma depresivo, en donde el síntoma depresivo acompaña a la depresión en niños o adultos, trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de estrés postraumático.

En algunas realizaciones, el síntoma depresivo es depresión emocional, reducción de la motivación, ansiedad, insomnio, anorexia o ideas de suicidio.

En algunas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado con depresión en niños o adultos

En algunas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado con trastorno obsesivo-compulsivo.

En algunas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado con trastorno de estrés postraumático.

En algunas realizaciones, la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra por vía oral. En algunas realizaciones, la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra como un comprimido, una cápsula, un comprimido recubierto, un trocisco o un líquido.

En algunas realizaciones, la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra por vía parenteral. En algunas realizaciones, la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra por inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea, por vía transmucosa, por vía rectal o por vía transdérmica. En algunas realizaciones, la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra por vía transdérmica usando un parche, un linimento o un gel.

Efectos ventajosos de la invención

La R(-)-ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tiene efectos antidepresivos rápidos y de larga duración y menos efectos secundarios y, por lo tanto, es eficaz para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades psiquiátricas que presentan síntomas depresivos. Por consiguiente, el agente que consiste en R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y la composición farmacéutica que incluye R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y que no contiene S(+)-ketamina ni una sal farmacológicamente aceptable de la misma, son útiles como productos farmacéuticos novedosos en el campo de la prevención y/o el tratamiento de enfermedades psiquiátricas que presentan síntomas depresivos.

Breve descripción de los dibujos

[fig. 1] La FIG. 1 es un diagrama que ilustra la preparación de clorhidrato de R(-)- y de S(+)-ketamina (HCl de ketamina) a partir de RS(+/-)-ketamina usando ácido D(-)- y L(+)-tartárico (ácido tartárico), respectivamente.

[fig. 2A] La FIG. 2A es un diagrama que ilustra un protocolo de prueba para investigar los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina. Las pruebas se realizaron usando ratones tratados neonatalmente con dexametasona (denominados en lo sucesivo ratones tratados con DEX) como un nuevo modelo animal de depresión. En la FIG. 2A, DEX significa dexametasona, LMT significa una prueba de locomoción, TST significa una prueba de suspensión de la cola, PST significa una prueba de natación forzada y SPT significa una prueba de preferencia de 1 % de sacarosa. (Ejemplo 1)

[fig. 2B] La FIG. 2B es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones tratados con DEX investigados por la LMT el día después de la inyección de ketamina. En la FIG. 2B, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones tratados con DEX inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente, Solución salina representa un grupo de ratones tratados con DEX inyectados con solución salina y Cont representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 2B indica locomociones (cifra/60 min). (Ejemplo 1)

[fig. 2C] La FIG. 2C es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones tratados con DEX investigados por la TST el día (27 horas) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 2C, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones tratados con DEX inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente, Solución salina representa un grupo de ratones tratados con DEX inyectados con solución salina y Cont representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 2C indica tiempos de inmovilidad (s) en la TST. (Ejemplo 1)

[fig. 2D] La FIG. 2D es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones tratados con DEX investigados por la PST el día (29 horas) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 2D, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones tratados con DEX inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente, Solución salina representa un grupo de ratones tratados con DEX inyectados con solución salina y Cont representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 2D indica tiempos de inmovilidad (s) en la PST. (Ejemplo 1)

[fig. 2E] La FIG. 2E es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones tratados con DEX investigados por la SPT 2 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 2E, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones tratados con DEX inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones tratados con DEX inyectados con solución salina y Cont representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 2E indica preferencias de sacarosa (%) en la SPT. (Ejemplo 1)

[fig. 2F] La FIG. 2F es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones tratados con DEX investigados por la TST 7 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 2F, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones tratados con DEX inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones tratados con DEX inyectados con solución salina y Cont representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 2F indica tiempos de inmovilidad (s) en la TST. (Ejemplo 1)

[fig. 2G] La FIG. 2G es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones tratados con DEX investigados por la PST 7 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 2G, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones tratados con DEX inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones tratados con DEX inyectados con solución salina y Cont representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 2G indica tiempos de inmovilidad (s) en la PST. (Ejemplo 1)

[fig. 3A] La FIG. 3A es un diagrama que ilustra un protocolo de prueba para la investigación de efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en ratones con estrés de derrota social. Los ratones con estrés de derrota social se prepararon poniendo ratones macho C57/B6 en contacto con ratones macho ICR durante 10 días consecutivos (D1 a 10). Después de eso, se inyectó uno cualquiera de R(-)-ketamina y S(+)-ketamina y se realizaron diversas pruebas en el día 1, día 2, día 6 y día 7 (P1, P2, P6 y P7) después de la inyección. En la FIG. 3A, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectados con solución salina. En la FIG. 3A, LMT significa una prueba de locomoción, TST significa una prueba de suspensión de la cola, PST significa una prueba de natación forzada y SPT significa una prueba de preferencia de 1 % de sacarosa. (Ejemplo 2)

[fig. 3B] La FIG. 3B es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones con estrés de derrota social investigados por la SPT 1 día (P1) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3B, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 3B indica preferencias de sacarosa (%) en la SPT. (Ejemplo 2)

[fig. 3C] La FIG. 3C es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones con estrés de derrota social investigados por la LMT 2 días (P2) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3C, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 3C indica locomociones (cifra/60 min) en la LMT. (Ejemplo 2)

[fig. 3D] La FIG. 3D es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones con estrés de derrota social investigados por la TST 2 días (P2) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3D, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 3D indica tiempos de inmovilidad (s) en la TST. (Ejemplo 2)

[fig. 3E] La FIG. 3E es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones con estrés de derrota social investigados por la PST 2 días (P2) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3E, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 3E indica tiempos de inmovilidad (s) en la PST. (Ejemplo 2)

[fig. 3F] La FIG. 3F es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones con estrés de derrota social investigados por la SPT 6 días (P6) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3F, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 3F indica preferencias de sacarosa (%) en la SPT. (Ejemplo 2)

[fig. 3G] La FIG. 3G es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones con estrés de derrota social investigados por la TST 7 días (P7) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3G, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 3G indica tiempos de inmovilidad (s) en la TST. (Ejemplo 2)

[fig. 3H] La FIG. 3H es un gráfico que muestra los resultados de los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina en los ratones con estrés de derrota social investigados por la PST 7 días (P7) después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3H, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. El eje de las ordenadas de la FIG. 3H indica tiempos de inmovilidad (s) en la PST. (Ejemplo 2)

[fig. 3I] La FIG. 3I es un gráfico que muestra los resultados de los efectos de R(-)- y S(+)-ketamina sobre la densidad de espinas de la corteza frontal en los ratones con estrés de derrota social investigados 8 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3I, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. Además, mPFC significa la corteza prefrontal medial. (Ejemplo 2)

[fig. 3J] La FIG. 3J es un gráfico que muestra los resultados de los efectos de R(-)- y S(+)-ketamina sobre la densidad de espinas de los giros dentados hipocámpicos en los ratones con estrés de derrota social investigados 8 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3J, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. (Ejemplo 2)

[fig. 3K] La FIG. 3K es un gráfico que muestra los resultados de los efectos de R(-)- y S(+)-ketamina sobre la densidad de espinas de la región CA1 del hipocampo en los ratones con estrés de derrota social investigados 8 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3J, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. (Ejemplo 2)

[fig. 3L] La FIG. 3L es un gráfico que muestra los resultados de los efectos de R(-)- y S(+)-ketamina sobre la densidad de espinas de la región CA3 del hipocampo en los ratones con estrés de derrota social investigados 8 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3J, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un

grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. (Ejemplo 2)

[fig. 3M] La FIG. 3M es un gráfico que muestra los resultados de los efectos de R(-)- y S(+)-ketamina sobre la densidad de espinas del núcleo accumbens en los ratones con estrés de derrota social investigados 8 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3J, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. (Ejemplo 2)

[fig. 3N] La FIG. 3N es un gráfico que muestra los resultados de los efectos de R(-)- y S(+)-ketamina sobre la densidad de espinas del cuerpo estriado en los ratones con estrés de derrota social investigados 8 días después de la inyección de ketamina. En la FIG. 3J, R-Ket y S-Ket representan grupos de ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, respectivamente. Solución salina representa un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina y Control representa un grupo de ratones de control inyectados con solución salina. (Ejemplo 2)

[fig. 4] La FIG. 4 es un gráfico que muestra los cambios dependientes del tiempo en la locomoción de ratones de control después de la inyección de R(-)- y S(+)-ketamina. En la FIG. 4, R-Ket, S-Ket y Solución salina representan grupos inyectados con R(-)-ketamina, S(+)-ketamina y solución salina, respectivamente. El eje de las ordenadas de la FIG. 4 indica locomoción (cifra/10 min). (Ejemplo 3)

[fig. 5A] La FIG. 5A es un gráfico que muestra los cambios en la inhibición por estímulo previo después de la inyección de R(-)-ketamina en ratones de control. En la FIG. 5A, R-Ket y Solución salina representan grupos inyectados con R(-)-ketamina y solución salina, respectivamente. PP69, PP73, PP77 y PP81 significan que los estímulos a 69, 73, 77 y 81 dB durante más de 20 milisegundos estuvieron presentes 100 milisegundos antes de un impulso de 110 dB, respectivamente. Los análisis de datos se realizaron por lambda de Wilks, que es un análisis multivariante de la varianza. (Ejemplo 3)

[fig. 5B] La FIG. 5B es un gráfico que muestra los cambios en inhibición por estímulo previo después de la inyección de S(+)-ketamina en los ratones de control. En la FIG. 5B, S-Ket y Solución salina representan grupos inyectados con S(+)-ketamina y solución salina, respectivamente. PP69, PP73, PP77 y PP81 significan que los estímulos a 69, 73, 77 y 81 dB durante más de 20 milisegundos estuvieron presentes 100 milisegundos antes de un impulso de 110 dB, respectivamente. El análisis de datos se realizó por lambda de Wilks, que es un análisis multivariante de la varianza. (Ejemplo 3)

[fig. 6A] La FIG. 6A es un diagrama que ilustra un protocolo de prueba para la investigación de efectos gratificantes de la R(-)-ketamina, S(+)-ketamina y RS(+/-)-ketamina sobre los ratones de control usando una prueba de preferencia de lugar condicionado. La habituación de 15 minutos se realizó durante 3 días. Entonces, se realizó el acondicionamiento de 30 minutos en el día 4 a día 10, y se realizó una prueba de evaluación conductual en el día 11. Se inyectó solución salina en el día 5, día 7 y día 9. En la FIG. 6A, R-Ket, S-Ket y RS-Ket significan grupos inyectados con R(-)-ketamina, S(+)-ketamina y RS(+/-)-ketamina, respectivamente. En cada uno de los grupos, la inyección se realizó tres veces, es decir, en el día 4, el día 6 y el día 8. Solución salina significa un grupo inyectado con solución salina. En el grupo, la inyección se realizó tres veces, es decir, en el día 5, el día 7 y el día 9. (Ejemplo 3)

[fig. 6B] La FIG. 6B es un gráfico que muestra los resultados de los efectos gratificantes de R(-)-ketamina sobre los ratones de control usando la prueba de preferencia de lugar condicionado. En la FIG. 6B, R-Ketamina y Solución salina representan grupos inyectados con R(-)-ketamina y solución salina, respectivamente. El eje de las ordenadas de la FIG. 6B indica puntuaciones de la prueba de preferencia de lugar condicionado (puntuaciones CPP). (Ejemplo 3)

[fig. 6C] La FIG. 6C es un gráfico que muestra los resultados de los efectos gratificantes de S(+)-ketamina sobre los ratones de control usando la prueba de preferencia de lugar condicionado. En la FIG. 6C, S-Ketamina y Solución salina representan grupos inyectados con S(+)-ketamina y solución salina, respectivamente. El eje de las ordenadas de la FIG. 6C indica puntuaciones de la prueba de preferencia de lugar condicionado (puntuaciones CPP). (Ejemplo 3)

[fig. 6D] La FIG. 6D es un gráfico que muestra los resultados de los efectos gratificantes de RS(+/-)-ketamina sobre los ratones de control usando la prueba de preferencia de lugar. En la FIG. 6D, RS-Ketamina y Solución salina representan grupos inyectados con RS(+/-)-ketamina y solución salina, respectivamente. El eje de las ordenadas de la FIG. 6D indica puntuaciones de la prueba de preferencia de lugar condicionado (puntuaciones CPP). (Ejemplo 3)

Descripción de realizaciones

La presente invención se refiere a R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un síntoma depresivo, comprendiendo el tratamiento administrar R(-)-ketamina o la sal

farmacológicamente aceptable de la misma a un sujeto, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con un síntoma depresivo, en una cantidad eficaz para tratar el síntoma depresivo, y en donde la R(-)-ketamina o la sal farmacológicamente aceptable de la misma no contiene S(+)-ketamina ni una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y en donde el síntoma depresivo acompaña a depresión en niños o adultos, trastorno obsesivo-compulsivo, o trastorno de estrés postraumático. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un síntoma depresivo, que incluye R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en una cantidad eficaz para reducir un síntoma depresivo, y no contiene S(+)-ketamina ni una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y en donde el sujeto ha sido diagnosticado con un síntoma depresivo, en donde el síntoma depresivo acompaña a depresión en niños o adultos, trastorno obsesivo-compulsivo, o trastorno de estrés postraumático.

Además, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un síntoma depresivo, que comprende administrar R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma a un sujeto, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con un síntoma depresivo, en una cantidad eficaz para tratar el síntoma depresivo. La presente divulgación también proporciona un método de tratamiento de un síntoma depresivo, que comprende administrar una composición farmacéutica a un sujeto, en donde la composición farmacéutica comprende R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en una cantidad eficaz para tratar un síntoma depresivo, y un vehículo farmacológicamente aceptable, y que está sustancialmente libre de S(+)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y en donde el sujeto ha sido diagnosticado con un síntoma depresivo.

Además, la presente divulgación también se refiere al uso de R(-)-ketamina para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar un síntoma depresivo.

En la presente invención, mediante el uso de un nuevo modelo animal de depresión, se demostró que la R(-)-ketamina tenía efectos antidepresivos rápidos y de larga duración. El modelo animal fue preparado por los inventores de la presente solicitud basándose en su hallazgo de que se encontró comportamiento similar a la depresión en ratones expuestos neonatalmente a DEX en una etapa juvenil y una etapa adulta (Literatura no patente 18; véase el Ejemplo 1). El modelo animal presenta comportamiento de tipo depresión incluso en una etapa juvenil y, por lo tanto, es útil como un modelo animal de depresión en niños, así como de depresión en adultos.

En la presente invención, también se reveló que la R(-)-ketamina tenía además efectos antidepresivos en un modelo de estrés de derrota social. El modelo de estrés de derrota social es un modelo animal típico de depresión, que se usa en todo el mundo (Literatura no patente 19).

La R(-)-ketamina presentó efectos antidepresivos rápidos y de larga duración sobre los comportamientos de tipo depresión de los ratones juveniles después de la exposición neonatal a DEX y el modelo de estrés de derrota social de ratón durante toda su administración única (véanse el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2). Mientras tanto, en los efectos potenciadores de la locomoción, la alteración de la inhibición por estímulo previo, y una prueba de dependencia usando una prueba de preferencia de lugar condicionado, que son sistemas de evaluación para efectos secundarios, se encontraron cambios significativos en la S(+)-ketamina, mientras que dichos efectos secundarios no se encontraron en la R(-)-ketamina (véanse los Ejemplos 4, 5 y 6). Además, en la prueba de preferencia de lugar condicionado, la RS(+/-)-ketamina aumentó una puntuación de preferencia de lugar condicionado (CPP), que indica dependencia del fármaco de RS(+/-)-ketamina. Además, la R(-)-ketamina tiene baja afinidad por el receptor de NMDA en comparación con la S(+)-ketamina, y así se considera que tiene menos efectos secundarios, tales como efectos psicomiméticos. Por consiguiente, la R(-)-ketamina puede servir de un antidepresivo prometedor y seguro en comparación con la S(+)-ketamina y la RS(+/-)-ketamina.

La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma se puede usar como un antidepresivo, en concreto, como un agente que se va a usar para el tratamiento y/o la prevención de síntomas depresivos, tales como depresión emocional, reducción de la motivación, ansiedad, los concomitantes insomnio y anorexia, e ideas de suicidio.

El agente y la composición farmacéutica según la presente invención son aplicables a enfermedades que presentan síntomas depresivos, por ejemplo, depresión tal como MDD o depresión pediátrica, y trastorno bipolar que implica una repetición de síntomas depresivos y síntomas maníacos como sus síntomas opuestos, y son más preferentemente aplicables a la depresión en niños y la depresión en adultos. Además, se ha informado que la ketamina también es eficaz para el trastorno obsesivo-compulsivo resistente al tratamiento y el TEPT resistente al tratamiento (Literaturas no patente 6, 7 y 8). Así, el agente y la composición farmacéutica según la presente invención son aplicables preferentemente al trastorno obsesivo-compulsivo y TEPT. El trastorno obsesivo-compulsivo, que es un tipo de trastorno de ansiedad y es una enfermedad con afecciones patológicas caracterizadas por obsesiones y compulsiones, se considera que está asociado con la depresión. Los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo tienen depresión también y presentan síntomas depresivos, además de obsesiones y compulsiones en muchísimos casos. Los pacientes con TEPT presentan síntomas depresivos en muchos casos. En la actualidad, un antidepresivo, tal como un ISRS, se usa como un fármaco terapéutico para TEPT, pero sus efectos terapéuticos son débiles. El alcance de la presente invención engloba una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo y TEPT, que contiene R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en una cantidad eficaz para reducir los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo y TEPT, y no contiene S(+)-ketamina ni una sal

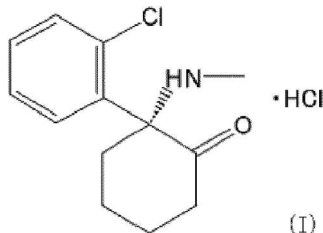
farmacológicamente aceptable de la misma. Además, se ha informado del tratamiento con ketamina en un adulto con espectro autista (Literatura no patente 10).

El agente y la composición farmacéutica según la presente invención se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral. En la administración por vía oral, se puede usar una forma farmacéutica conocida para administración, que incluye un comprimido, una cápsula, un comprimido recubierto, un trocisco o un líquido, tal como una disolución o una suspensión. Además, los ejemplos de la administración parenteral pueden incluir: administración por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea; administración transmucosa, tal como administración transnasal u oral usando un espray, un aerosol, o similares; administración rectal usando un supositorio o similares; y administración transdérmica usando un parche, un linimento, un gel o similares. Los ejemplos preferidos de la misma pueden incluir administración por vía oral, administración transnasal y administración intravenosa.

La R(-)-ketamina se puede usar en tanto las formas de una base libre como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La sal farmacéuticamente aceptable es preferentemente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, más preferentemente un clorhidrato.

La fórmula estructural química del clorhidrato de R(-)-ketamina se representa por la siguiente fórmula (I).

[Fórmula química 1]



La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma se puede someter a una modificación, por ejemplo, sustitución de una molécula de cloro como sustituyente con otra molécula de halógeno y/o sustitución de un grupo metilo como sustituyente con otro grupo alquilo, para así fabricar un derivado. Como resultado, se puede obtener un compuesto que tiene efectos más preferidos.

Además, cuando el compuesto según la presente invención se marca con un isótopo tal como un isótopo estable ^{13}C o ^2H (D), el compuesto se puede medir para su cinética *in vivo* y se mide cuantitativamente para su afinidad por el receptor de NMDA en el cerebro, por ejemplo.

La composición farmacéutica según la presente invención puede contener, además de R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, otros componentes que tienen eficacia de fármaco que son eficaces para síntomas depresivos, siendo los componentes distintos de la S(+)-ketamina. Además, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener apropiadamente, además de los componentes que tienen eficacia de fármaco, un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado bien conocido por los expertos habituales en la técnica, dependiendo de una forma de administración y similares. Los ejemplos del vehículo farmacéuticamente aceptable pueden incluir un antioxidante, un estabilizador, un conservante, un agente enmascarador del sabor, un colorante, un solubilizante, un agente solubilizante, un tensioactivo, un emulsionante, un agente antiespumante, un agente de ajuste de la viscosidad, un gelificante, un acelerador de la absorción, un dispersante, un excipiente y un agente de ajuste del pH.

Cuando el agente y la composición farmacéutica según la presente invención se preparan cada uno como una formulación para inyección, se prefiere que la formulación esté en forma de una disolución o una suspensión. Cuando el agente y la composición farmacéutica se preparan cada uno como una formulación para administración transmucosa, tal como administración transnasal o por vía oral, se prefiere que la formulación esté en forma de un polvo, una gota o un aerosol. Además, cuando el agente y la composición farmacéutica se preparan cada uno como una formulación para administración rectal, se prefiere que la formulación esté en forma de una formulación semisólida, tal como una crema o un supositorio. Cada una de las formulaciones se puede preparar por uno cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia como se desvela en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1970). En la formulación para inyección, por ejemplo, una proteína derivada del plasma, tal como albúmina, un aminoácido tal como glicina, y un azúcar tal como manitol, cada uno se puede añadir como un vehículo, y también se puede añadir un tampón, un adyuvante de solubilización, un agente isotónico y similares. Además, cuando la formulación se usa como una formulación soluble en agua o una formulación liofilizada, se prefiere añadir un tensioactivo tal como TweenTM 80 o TweenTM 20 para prevenir la agregación. Además, una forma farmacéutica para administración parenteral distinta de la formulación para inyección puede contener agua destilada o solución salina, polialquilenglicol tal como polietilenglicol, un aceite derivado de planta, naftaleno hidrogenado, y similares. Por ejemplo, una formulación para administración rectal, tal como un supositorio, contiene excipientes generales tales como polialquilenglicol, vaselina y aceite y grasa de cacao. Una formulación vaginal puede contener un acelerador de la absorción, tal como una sal biliar, una sal de etilendiamina

y una sal de ácido cítrico. Una formulación para inhalación puede ser sólida, y puede contener un excipiente, tal como lactosa.

Además, una gota transnasal puede ser una disolución de agua o de aceite.

La dosis precisa y la pauta posológica de cada uno del agente y la composición farmacéutica según la presente invención se pueden ajustar dependiendo de las cantidades requeridas, los métodos de tratamiento, las enfermedades, los grados de necesidad, o similares, para las dianas de tratamiento individuales. La dosis se puede determinar específicamente dependiendo de la edad, el peso corporal, la condición de salud general, el sexo, la comida, el tiempo de administración, el método de administración, la tasa de eliminación, la combinación de fármacos, la afección médica de un paciente, y similares, y se pueden determinar en vista de otros factores. Cuando la composición farmacéutica según la presente invención se administra para enfermedades que presentan síntomas depresivos, tales como depresión, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo, se prefiere que un principio activo contenido en la composición farmacéutica esté contenido en una cantidad eficaz para reducir los síntomas de enfermedades tales como depresión, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo, preferentemente síntomas depresivos de las enfermedades. La R(-)-ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se pueden usar de forma segura debido a que tienen menos efectos secundarios que los encontrados en la S(+)-ketamina y la RS(+/-)-ketamina. Su dosis por día varía dependiendo de la afección y el peso corporal de un paciente, el tipo de compuesto, la vía de administración, y similares. Por ejemplo, en términos de la cantidad de principio activo, se desea que la dosis en el caso de la administración parenteral sea desde aproximadamente 0,01 hasta 1.000 mg/persona/día, preferentemente desde 0,1 hasta 500 mg/persona/día, y la dosis en el caso de administración por vía oral sea desde aproximadamente 0,01 hasta 500 mg/persona/día, preferentemente desde 0,1 hasta 100 mg/persona/día.

Ejemplos

La presente invención se describe con más detalle en lo sucesivo a modo de Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita ni mucho menos a los siguientes Ejemplos. Además, son posibles diversas modificaciones sin apartarse del concepto técnico de la presente invención.

Ejemplo 1

Se usó un nuevo modelo animal de depresión (Literatura no patente 18) para investigar los efectos antidepresivos de la R(-)- y S(+)-ketamina sobre el comportamiento de tipo depresión del modelo animal. Todas las pruebas se realizaron con la autorización del Comité de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Chiba.

1. Materiales y métodos

Se prepararon clorhidrato de R(-)- y de S(+)-ketamina a partir de RS(+/-)-ketamina (Ketalar™, clorhidrato de ketamina, Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokio, Japón) usando ácido D(-)- y L(+)-tartárico, respectivamente, por el método desvelado en el informe previo (Literatura de patentes 2) (FIG. 1). La pureza de cada uno de los isómeros se confirmó por cromatografía de líquidos de alta resolución (CHIRALPAK™ IA, tamaño de columna: 250 x 4,6 mm, fase móvil; n-hexano/diclorometano/dietilamina (75/25/0,1), tiempo de retención para la S(+)-ketamina = 6,99 min, tiempo de retención para la R(-)-ketamina = 10,56 min, Daicel Corporation, Tokio, Japón).

Se preparó un nuevo modelo animal de depresión exponiendo ratones neonatalmente a dexametasona (abreviado en lo sucesivo como DEX). Mediante la exposición neonatal a DEX, se observó el comportamiento de tipo depresión en cada uno de los ratones infantiles y ratones adultos. Así, se mostró que el modelo de ratón era capaz de servir de un modelo animal novedoso de depresión. El modelo de ratón fue preparado e informado solo recientemente por los inventores de la presente solicitud y sus colaboradores (Literatura no patente 18). En concreto, los ratones infantiles expuestos neonatalmente a DEX y los ratones adultos expuestos neonatalmente a DEX mostraron una disminución significativa en el tiempo de búsqueda de objetos novedosos en una prueba de reconocimiento de objetos novedosos en comparación con los ratones de control, que indicó una reducción en la propiedad de aprendizaje social en los ratones del modelo. Además, en una prueba de memoria social, los ratones expuestos neonatalmente a DEX mostraron una disminución significativa en el tiempo de seguimiento objetivo de la estimulación, que indicó una reducción en la capacidad de reconocimiento social. En una prueba de campo abierto, el tiempo pasado en el centro de un campo disminuyó significativamente, que indicó una reducción en la actividad espontánea. En una prueba en caja de luz y oscuridad, disminuyó significativamente el tiempo pasado en una caja blanca, que indicó que se causó comportamiento de tipo ansiedad. En cada una de una prueba de suspensión de la cola (TST) y una prueba de natación forzada (PST), se encontró un aumento en el tiempo de inmovilidad, que indicó que se mostró el comportamiento de tipo depresión. Mientras tanto, en una prueba de locomoción (LMT), no hubo diferencia en la locomoción entre los ratones expuestos a DEX y los ratones de control. Además, se encontraron alteraciones en los niveles de aminoácidos (glutamato, glutamina, glicina, D-serina y L-serina) en los cerebros de ratón después de la exposición neonatal a DEX (Literatura no patente 18). Se sabe que los aminoácidos están asociados con la neurotransmisión mediada por receptores de NMDA. Así, es concebible que alteraciones en la transmisión glutamatérgica por el receptor de NMDA después de la exposición neonatal a DEX puedan participar en el comportamiento de tipo depresión en los ratones infantiles y los ratones adultos (Literatura no patente 18).

La preparación del modelo animal de depresión y la administración del agente se realizaron en concreto como se describe a continuación (FIG. 2A). Se usaron ratones ICR macho y hembra (9 semanas de edad, Japan SLC, Inc., Hamamatsu, Japón). A los ratones se les dio acceso libre a agua y pienso. Un procedimiento de reproducción consistió en alojar tres a cuatro hembras con un macho, durante 14 días. El día final de este periodo, las hembras se pusieron en aislamiento y se examinaron diariamente alrededor del día de parto esperado. El día del nacimiento se definió como el día 0. Los ratones fueron inyectados por vía intraperitoneal con DEX (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón) disuelta en solución salina en el día 1, el día 2 y el día 3 en dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal, 0,3 mg/kg de peso corporal y 0,1 mg/kg de peso corporal, respectivamente. Además, se inyectaron controles normales con volúmenes iguales (10 ml/kg) de solución salina. Se inyectó por vía intraperitoneal R(-)- o S(+)-ketamina en dosis de 10 mg/kg de peso corporal o vehículo (solución salina 10 ml/kg) en ratones infantiles macho en el día 36 después del nacimiento.

Se investigaron los efectos antidepresivos del agente para ratones infantiles por pruebas de comportamiento, tales como TST, PST, LMT, y una prueba de preferencia de 1 % de sacarosa (SPT) (FIG. 2A). La TST y la PST se realizaron dos veces, es decir, el día (27 horas y 29 horas, respectivamente) y 7 días después de la inyección de ketamina, y la LMT y la SPT se realizaron el día y 2 días después de la inyección de ketamina. La TST se realizó como se describe a continuación. Primero, los ratones se sacaron de las jaulas, y luego se pegó un trozo pequeño de cinta adhesiva sobre una porción aproximadamente 2 cm alejada de la punta de la cola de los ratones. Se abrió un pequeño orificio en el trozo pequeño, y los ratones se fijaron cada uno boca abajo en un gancho a través del pequeño orificio. El tiempo de inmovilidad de cada ratón se registró durante 10 minutos. Los ratones se consideraron inmóviles solo cuando se colgaron pasivamente y completamente quietos. El tiempo de inmovilidad aumenta en un estado depresivo. La PST se realizó como se describe a continuación. Primero, los ratones se pusieron individualmente en un cilindro (diámetro: 23 cm; altura: 31 cm) que contenía 15 cm de agua, mantenidos a 22 a 24 °C. Los ratones se probaron en un aparato de natación forzada automático usando SCANET MV-40 (MELQUEST Co., Ltd., Toyama, Japón). El tiempo de inmovilidad se calculó como un valor obtenido restando el tiempo activo del tiempo total, usando el software de análisis del aparato. El tiempo de inmovilidad acumulado se registró durante 6 minutos durante un periodo de prueba. La LMT se realizó como se describe a continuación. Primero, los ratones se pusieron en jaulas experimentales (longitud x anchura x altura: 560 x 560 x 330 mm). La actividad locomotora de los ratones se contó con SCANET MV-40, y el ejercicio acumulado de los ratones se registró durante 60 minutos. Las jaulas se limpiaron entre sesiones de pruebas. El tiempo de inmovilidad aumenta en un estado depresivo. La SPT se realizó preparando agua de beber general y una disolución al 1 % de sacarosa de manera que los ratones tuvieran acceso libre a ellos, y midiendo la relación de la cantidad de la disolución de sacarosa consumida. El consumo de la disolución de sacarosa, que es una respuesta de preferencia, se reduce en un estado depresivo.

El análisis estadístico se realizó por análisis unilateral de la varianza (ANOVA unilateral), seguido por una prueba de diferencia mínima significativa (prueba LSD). Los datos se presentan como la media más menos error estándar de la media (n = 8 a 12 ratones/grupo). *p<0,05, **p<0,01 y ***p<0,001 indican diferencias significativas en comparación con un grupo de ratones tratados con DEX inyectados con solución salina, y #p<0,05 y ##p<0,01 indican diferencias significativas en comparación con un grupo de ratones tratados con DEX inyectados con S(+)-ketamina.

2. Resultados

Se encontró aumentos significativos en el tiempo de inmovilidad en la TST y la PST y una reducción en la preferencia de consumo de sacarosa en la SPT en los ratones expuestos neonatalmente a DEX en comparación con los ratones de control. Por otra parte, en la LMT, no hubo diferencia en la locomoción entre los ratones tratados con DEX y los ratones de control.

En la LMT realizada el día después de la inyección de ambos isómeros de ketamina, no hubo diferencia en la locomoción entre los ratones de control, los ratones tratados con DEX inyectados con solución salina y los ratones tratados con DEX inyectados con R(-)- o S(+)-ketamina (FIG. 2B).

En la TST y la PST realizadas el día después de la inyección de ambos isómeros de ketamina, se encontró aumentos significativos en el tiempo de inmovilidad en los ratones tratados con DEX inyectados con solución salina en comparación con los ratones de control. Cada uno de los dos isómeros de ketamina redujo notablemente el tiempo de inmovilidad aumentado en los ratones tratados con DEX 27 horas o 29 horas después de su inyección (FIG. 2C y 2D). La R(-)-ketamina presentó efectos antidepresivos ligeramente altos en comparación con la de S(+)-ketamina, aunque no se encontró diferencia significativa entre ellos.

En la SPT realizada 2 días después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, se encontró una reducción en la preferencia de consumo de sacarosa en los ratones tratados con DEX inyectados con solución salina en comparación con los ratones de control. Ambos isómeros de ketamina restauraron significativamente la preferencia de consumo de sacarosa reducida en los ratones tratados con DEX 48 horas después de su inyección (FIG. 2E).

En la TST y la PST realizadas 7 días después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, se encontró aumentos significativos en los tiempos de inmovilidad en los ratones tratados con DEX inyectados con solución salina en comparación con los ratones de control. Además, la R(-)-ketamina redujo significativamente el tiempo de inmovilidad aumentado en los ratones tratados con DEX, mientras que la S(+)-ketamina no redujo el tiempo de inmovilidad

aumentado en los ratones tratados con DEX. Se encontró que las diferencias entre R(-)-ketamina y S(+)-ketamina eran estadísticamente significativas (FIG. 2F y 2G).

Los resultados anteriormente mencionados revelaron que la R(-)- y la S(+)-ketamina en dosis de 10 mg/kg presentaron efectos antidepresivos en los ratones infantiles después de la exposición neonatal a DEX (días 1 a 3). En la TST y la PST, los efectos antidepresivos de los dos isómeros de ketamina se encontraron 27 a 29 horas después de su inyección única. Es de notar que en la TST y la PST, los efectos antidepresivos de la R(-)-ketamina fueron capaces de ser detectados incluso 7 días después de su única inyección, mientras que los efectos antidepresivos de la S(+)-ketamina no fueron capaces de ser detectados 7 días después de su única inyección. Los resultados muestran que la R(-)-ketamina tiene efectos antidepresivos de duración más larga que el isómero S(+). Ambos isómeros de ketamina son conocidos por presentar una rápida depuración *in vivo*. A pesar del hecho de que la R(-)-ketamina se considera que se elimina del cuerpo 7 días después de su inyección única, se encontraron los efectos antidepresivos.

Esto indica que las diferencias en los efectos antidepresivos 7 días después de la inyección de ambos isómeros de ketamina no producen diferencias en la farmacocinética.

Ejemplo 2

Se usó un modelo de estrés de derrota social de depresión (Literatura no patente 19) para investigar los efectos antidepresivos de R(-)- y S(+)-ketamina sobre el comportamiento de tipo depresión del modelo animal. Todas las pruebas se realizaron con la autorización del Comité de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Chiba.

1. Materiales y métodos

Se prepararon clorhidrato de R(-)- y S(+)-ketamina a partir de RS(+/-)-ketamina (Ketalar™, clorhidrato de ketamina, Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokio, Japón) usando ácido D(-)- y L(+)-tartárico, respectivamente, por el método desvelado en el informe previo (Literatura de patentes 2) (FIG. 1). La pureza de cada uno de los isómeros se confirmó por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CHIRALPAK™ IA, tamaño de columna: 250 x 4,6 mm, fase móvil; n-hexano/diclorometano/dietilamina (75/25/0,1), tiempo de retención para S(+)-ketamina=6,99 min, tiempo de retención para R(-)-ketamina = 10,56 min, Daicel Corporation, Tokio, Japón).

Se preparó un modelo de estrés de derrota social de depresión poniendo ratones macho C57/B6 en contacto con ratones macho ICR (ratones agresivos grandes) durante 10 días consecutivos para aplicar un estrés denominado un "estrés de derrota social" según el informe previo (Literatura no patente 19). Se observó comportamiento de tipo depresión en los ratones que habían recibido el estrés de derrota social. En concreto, se encontró un aumento en el tiempo de inmovilidad en cada una de una prueba de suspensión de la cola (TST) y una prueba de natación forzada (PST). Además, en una prueba de preferencia de 1 % de sacarosa, la relación entre la sacarosa y el agua bebida se redujo significativamente, lo que indica que se mostró el comportamiento de tipo depresión (por ejemplo, anhedonia). Por otra parte, en una prueba de locomoción (LMT), no hubo diferencia en la locomoción entre ratones con estrés de derrota social y los ratones de control.

La preparación del modelo animal de depresión y la administración del agente se realizaron en concreto como se describe a continuación (FIG. 3A). Se usaron ratones C57/B6 macho (7 semanas de edad, Japan SLC, Inc., Hamamatsu, Japón) y ratones ICR (9 semanas de edad, Japan SLC, Inc., Hamamatsu, Japón). A los ratones se les dio acceso libre a agua y pienso. Se aplicó un estrés de derrota social alojando un ratón C57/B6 con un ratón ICR durante 10 días. En el día 11, se realizó una prueba de interacción social para seleccionar ratones que presentaron síntomas depresivos, que se usaron para la posterior evaluación del comportamiento. Los ratones de control se inyectaron con vehículo (solución salina 10 ml/kg) y los ratones que presentaron síntomas depresivos se inyectaron por vía intraperitoneal con R(-)- o S(+)-ketamina en dosis de 10 mg/kg de peso corporal, o vehículo (solución salina 10 ml/kg).

Los efectos antidepresivos del agente se investigaron por pruebas de comportamiento, tales como TST, PST, LMT y una prueba de preferencia de 1 % de sacarosa (SPT) (FIG. 3A). La prueba de preferencia de 1 % de sacarosa (SPT) se realizó 1 día y 6 días después de la inyección de ketamina. Cada una de la TST y la PST se realizó 2 días y 7 días después de la inyección de ketamina. La TST se realizó como se describe a continuación. Primero, los ratones se sacaron de las jaulas, y entonces se pegó un trozo pequeño de una cinta adhesiva sobre una porción aproximadamente 2 cm alejada de la punta de la cola de los ratones. Se abrió un pequeño orificio en el trozo pequeño, y los ratones se fijaron cada uno boca abajo en un gancho a través del pequeño orificio. El tiempo de inmovilidad de cada ratón se registró durante 10 minutos. Los ratones se consideraron inmóviles solo cuando se colgaron pasivamente y completamente quietos. El tiempo de inmovilidad aumenta en un estado depresivo. La PST se realizó como se describe a continuación. Primero, los ratones se pusieron individualmente en un cilindro (diámetro: 23 cm; altura: 31 cm) que contenía 15 cm de agua, mantenidos a 22 a 24 °C. Los ratones se probaron en un aparato de natación forzada automático usando SCANET MV-40 (MELQUEST Co., Ltd., Toyama, Japón). El tiempo de inmovilidad se calculó como un valor obtenido restando el tiempo activo del tiempo total, usando el software de análisis del aparato. El tiempo de inmovilidad acumulado se registró durante 6 minutos durante un periodo de prueba. La LMT se realizó como se describe a continuación. Primero, los ratones se pusieron en jaulas experimentales (longitud x anchura x altura: 560 x 560 x 330 mm). La actividad locomotora de los ratones se contó con SCANET MV-40, y el

ejercicio acumulado de los ratones se registró durante 60 minutos. Las jaulas se limpiaron entre sesiones de pruebas. El tiempo de inmovilidad aumenta en un estado depresivo. La SPT se realizó preparando agua de beber general y una disolución al 1 % de sacarosa de manera que los ratones tuvieran acceso libre a ellos, y midiendo la relación de la cantidad de la disolución de sacarosa consumida. El consumo de la disolución de sacarosa, que es una respuesta de preferencia, se reduce en un estado depresivo. Los ratones fueron decapitados 5 días después de la inyección de ketamina, y el cerebro se diseccionó rápidamente y se sometió a tinción de Golgi. Se evaluó cuantitativamente una densidad de espinas por observación con un microscopio KEYENCE (BZ-9000, Osaka, Japón).

El análisis estadístico de los resultados del modelo de estrés de derrota social se realizó por análisis unilateral de la varianza (ANOVA unilateral), seguido por una prueba de diferencia mínima significativa (prueba LSD). Los datos se presentan como la media más menos error estándar de la media (n = 8 a 11 ratones/grupo). *p<0,05, **p<0,01 y ***p<0,001 indican diferencias significativas en comparación con un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina, y #p<0,05 indica una diferencia significativa en comparación con un grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con S(+)-ketamina.

2. Resultados

Se encontró aumentos significativos en el tiempo de inmovilidad en la TST y la PST y una reducción significativa en la preferencia de consumo de sacarosa en la SPT en los ratones con estrés de derrota social en comparación con los ratones de control. Por otra parte, en la LMT, no hubo diferencia en la locomoción entre los ratones con estrés de derrota social y los ratones de control.

En la SPT realizada 1 día después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, en los ratones con estrés de derrota social, la preferencia de consumo de sacarosa disminuyó significativamente en comparación con el grupo de control, y se presentaron síntomas depresivos. En el grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con R(-)- o S(+)-ketamina, la preferencia de consumo de sacarosa aumentó significativamente en comparación con el grupo de ratones con estrés de derrota social inyectado con solución salina, y se aliviaron los síntomas depresivos. Además, los efectos antidepresivos de R(-)-ketamina fueron más potentes que los de la S(+)-ketamina (FIG. 3B).

En la LMT realizada 2 días después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, no hubo diferencia en la locomoción entre los ratones normales, los ratones con estrés de derrota social inyectados con solución salina y los ratones con estrés de derrota social inyectados con R(-)- o S(+)-ketamina (FIG. 3C).

En la TST y la PST realizada 2 días después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, se encontró aumentos significativos en el tiempo de inmovilidad en los ratones con estrés de derrota social inyectados con solución salina en comparación con los ratones de control. Cada uno de los dos isómeros de ketamina redujo notablemente el tiempo de inmovilidad aumentado en los ratones con estrés de derrota social 2 días después de su inyección (FIG. 3D y 3E). La R(-)-ketamina presentó efectos antidepresivos significativamente altos en comparación con los de la S(+)-ketamina (FIG. 3D y 3E).

En la SPT realizada 6 días después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, se encontró una reducción en la preferencia de consumo de sacarosa en los ratones con estrés de derrota social inyectados con solución salina en comparación con los ratones de control. Los dos isómeros de ketamina restauraron significativamente la preferencia de consumo de sacarosa reducida en los ratones con estrés de derrota social 6 días después de su inyección. Se encontró que la diferencia entre R(-)-ketamina y S(+)-ketamina era estadísticamente significativa (FIG. 3F).

En la TST y la FST realizada 7 días después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, se encontró aumentos significativos en el tiempo de inmovilidad en los ratones con estrés de derrota social inyectados con solución salina en comparación con los ratones de control. Cada uno de los dos isómeros de ketamina redujo significativamente el tiempo de inmovilidad aumentado en los ratones con estrés de derrota social 7 días después de su inyección (FIG. 3G y 3H). La R(-)-ketamina presentó efectos antidepresivos significativamente altos en comparación con la S(+)-ketamina (FIG. 3G y 3H).

En la tinción de Golgi realizada 8 días después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, se encontró una disminución significativa en la densidad de espinas en la corteza frontal y los giros dentados hipocámpicos de los ratones con estrés de derrota social inyectados con solución salina en comparación con los ratones de control. Cada uno de los dos isómeros de ketamina mejoró significativamente la disminuida densidad de espinas en los ratones con estrés de derrota social 8 días después de su inyección (FIG. 3I y 3J). En los giros dentados hipocámpicos, R(-)-ketamina mostró más mejora significativa en la restauración de la densidad de espinas en comparación con la S(+)-ketamina (FIG. 3J). En la región CA1 del hipocampo y el cuerpo estriado, no se observó cambio evidente en la densidad de espinas (FIG. 3K y 3N), mientras que en la región CA3 del hipocampo, se observó una disminución en la densidad de espinas por estrés de derrota social, que mejoró significativamente por R(-)-ketamina y S(+)-ketamina (FIG. 3L). En el núcleo accumbens, se observó un aumento significativo en la densidad de espinas por estrés de derrota social, que mejoró significativamente por R(-)-ketamina y S(+)-ketamina (FIG. 3M).

Los resultados anteriormente mencionados revelaron que la R(-)- y S(+)-ketamina en dosis de 10 mg/kg presentaron efectos antidepresivos en los ratones con estrés de derrota social. Es de notar que en la SPT, la TST y la PST, los efectos antidepresivos de la R(-)-ketamina fueron significativamente potentes en comparación con los efectos de la

S(+)-ketamina. Los resultados muestran que la R(-)-ketamina tiene efectos antidepresivos más duraderos que el isómero S(+). Se conoce que los dos isómeros de ketamina presentan una rápida depuración *in vivo*. A pesar del hecho de que la R(-)-ketamina se considera que se elimina del cuerpo 7 días después de su inyección única, se encontraron efectos antidepresivos. Esto indica que las diferencias en los efectos antidepresivos 7 días después de la inyección de los dos isómeros de ketamina no resultan de diferencias en la farmacocinética.

Ejemplo 3

Se usaron ratones C57/B6 de control para investigar los efectos secundarios de R(-)- y S(+)-ketamina. Todas las pruebas se realizaron con la autorización del Comité de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Chiba.

1. Materiales y métodos

La preparación de clorhidrato de R(-)- y de S(+)-ketamina y la confirmación de sus purezas se realizaron por los métodos descritos en el Ejemplo 2.

La administración de un agente se realizó por los mismos métodos que los métodos descritos en el Ejemplo 2.

Se investigaron los efectos secundarios de la R(-)- y S(+)-ketamina por un efecto potenciador de la locomoción, alteración de la inhibición por estímulo previo y una prueba de dependencia usando una prueba de preferencia de lugar condicionado, que fueron sistemas para evaluar los efectos secundarios.

Se probó un efecto de la ketamina sobre la locomoción de ratones usando SCANET MV-40 (MELQUEST Co., Ltd., Toyama, Japón). En concreto, la locomoción se midió durante un total de 180 minutos, es decir, 60 minutos antes de la inyección hasta 120 minutos después de la inyección, y se calculó como una locomoción por 10 minutos. El análisis estadístico de los resultados de la locomoción se realizó por análisis unilateral de la varianza repetido (ANOVA unilateral repetido), seguido por una prueba de diferencia mínima significativa (prueba LSD). Los datos se presentan como la media más menos error estándar de la media ($n = 7$ u 8 ratones/grupo). $^{**}p < 0,01$ y $^{***}p < 0,001$ indican diferencias significativas en comparación con un grupo inyectado con solución salina.

La prueba de inhibición por estímulo previo se realizó usando un sistema de reflejo de sobresalto (SR-LAB, San Diego Instruments, San Diego, CA, Estados Unidos). El análisis de los resultados de inhibición por estímulo previo se realizó por análisis multivariante de la varianza (MANOVA), seguido por una prueba de diferencia mínima significativa (prueba LSD). Los datos se presentan como la media más menos error estándar de la media ($n = 10$ a 12 ratones/grupo). $^{*}p < 0,05$ y $^{**}p < 0,01$ indican diferencias significativas en comparación con un grupo inyectado con solución salina.

La prueba de lugar condicionado se realizó usando un aparato de preferencia de lugar condicionado (BrainSience Co., Ltd., Osaka, Japón). El análisis de los resultados de la prueba de preferencia de lugar se realizó por análisis unilateral de la varianza (ANOVA unilateral), seguido por una prueba de diferencia mínima significativa (prueba LSD). Los datos se presentan como la media más menos error estándar de la media ($n = 9$ o 10 ratones/grupo). $^{*}p < 0,05$ y $^{**}p < 0,01$ indica diferencias significativas en comparación con un grupo inyectado con solución salina.

2. Resultados

En la medición de la locomoción después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, se encontró un aumento significativo en la locomoción 10 minutos y 20 minutos después de la inyección en los ratones inyectados con S(+)-ketamina (10 mg/kg o 20 mg/kg) en comparación con los ratones de control inyectados con solución salina. La locomoción fue potenciada transitoriamente por S(+)-ketamina (10 mg/kg o 20 mg/kg), pero volvió a un valor normal 30 minutos después de la inyección. Por otra parte, la inyección de R(-)-ketamina (5, 10 o 20 mg/kg) no afectó la locomoción (FIG. 4).

En la prueba de inhibición por estímulo previo después de la inyección de los dos isómeros de ketamina, la inyección de S(+)-ketamina (5, 10 mg/kg o 20 mg/kg) alteró la inhibición por estímulo previo de un modo dependiente de la dosis (FIG. 5B). Por otra parte, la inyección de R(-)-ketamina (5, 10 o 20 mg/kg) no alteró la inhibición por estímulo previo (FIG. 5A).

En la prueba de preferencia de lugar condicionado después de la inyección de los dos isómeros y mezcla racémica de ketamina, la inyección de S(+)-ketamina (5, 10 mg/kg o 20 mg/kg) aumentó la puntuación CPP de un modo dependiente de la dosis, que indica potencial de abuso del fármaco (FIG. 6C). Por otra parte, la inyección de R(-)-ketamina (5, 10 o 20 mg/kg) no aumentó la puntuación CPP (FIG. 6B), que no indica potencial de abuso del fármaco. Además, la inyección de RS(+/-)-ketamina (10 mg/kg) aumentó significativamente la puntuación CPP, que indica potencial de abuso del fármaco (FIG. 6D).

Como se ha descrito anteriormente, desde el punto de vista de los efectos secundarios, se encontró que la inyección de S(+)-ketamina presentaba un efecto potenciador de la locomoción, alteraba la inhibición por estímulo previo y producía dependencia del fármaco. Además, se sugirió que la inyección de RS(+/-)-ketamina también produjo dependencia del fármaco. Por otra parte, la R(-)-ketamina no presenta un efecto potenciador de la locomoción, altera la inhibición por estímulo previo ni produce dependencia del fármaco, por ejemplo, y, por lo tanto, es un agente que

tiene alta seguridad en comparación con la RS(+/-)-ketamina y la S(+)-ketamina que actualmente se usan clínicamente.

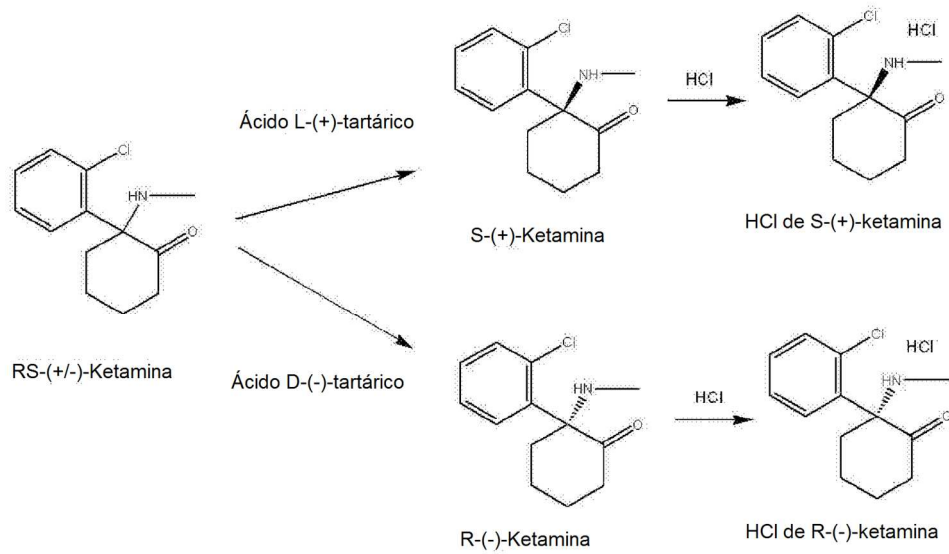
Aplicabilidad industrial

- 5 Como se ha descrito anteriormente, el agente y la composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de un síntoma depresivo según la presente invención tienen efectos antidepresivos rápidos y de larga duración y menos efectos secundarios, tales como efectos psicotomiméticos, y, por lo tanto, son útiles como productos farmacéuticos novedosos en el campo de la prevención y/o el tratamiento de varias enfermedades psiquiátricas que presentan síntomas depresivos.

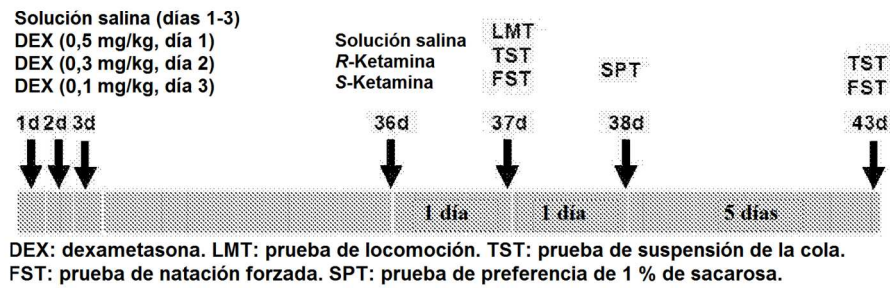
REIVINDICACIONES

- 5 1. R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un síntoma depresivo, comprendiendo el tratamiento administrar R(-)-ketamina o la sal farmacológicamente aceptable de la misma a un sujeto, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con un síntoma depresivo, en una cantidad eficaz para tratar el síntoma depresivo,
 en donde la R(-)-ketamina o la sal farmacológicamente aceptable de la misma no contiene S(+)-ketamina ni una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y
 en donde el síntoma depresivo acompaña a depresión en niños o adultos, trastorno obsesivo-compulsivo, o trastorno de estrés postraumático.
- 10 2. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, en donde el síntoma depresivo es depresión emocional, reducción de la motivación, ansiedad, insomnio, anorexia o ideas de suicidio.
3. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con depresión en niños o adultos.
- 15 4. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con trastorno obsesivo-compulsivo.
5. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con trastorno de estrés postraumático.
- 20 6. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un síntoma depresivo, comprendiendo el tratamiento administrar la composición farmacéutica a un sujeto,
 en donde la composición farmacéutica comprende R(-)-ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad eficaz para tratar un síntoma depresivo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y no contiene S(+)-ketamina ni una sal farmacológicamente aceptable de la misma,
 y en donde el sujeto ha sido diagnosticado con un síntoma depresivo, en donde el síntoma depresivo acompaña a depresión en niños o adultos, trastorno obsesivo-compulsivo, o trastorno de estrés postraumático.
- 25 7. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con depresión en niños o adultos.
8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con trastorno obsesivo-compulsivo.
- 30 9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con trastorno de estrés postraumático.
10. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra por vía oral.
- 35 11. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en donde la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra como un comprimido, una cápsula, un comprimido recubierto, un trocisco o un líquido.
12. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra por vía parenteral.
- 40 13. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en donde la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra por inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea, por vía transmucosa, por vía rectal o por vía transdérmica.
- 45 14. La R(-)-ketamina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en donde la composición o la R(-)-ketamina o sal farmacológicamente aceptable de la misma se administra por vía transdérmica usando un parche, un linimento o un gel.

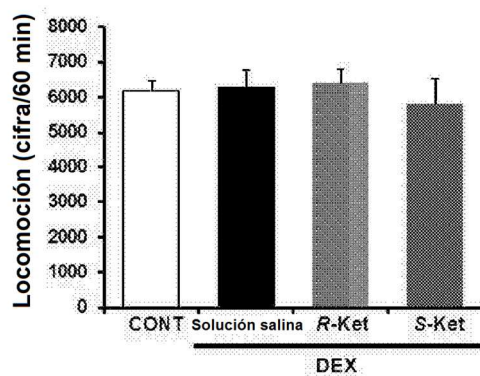
[Fig. 1]



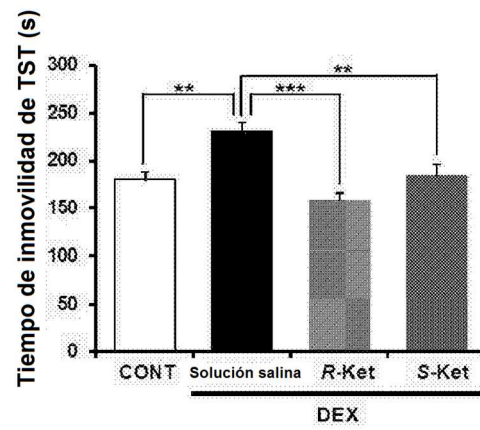
[Fig. 2A]



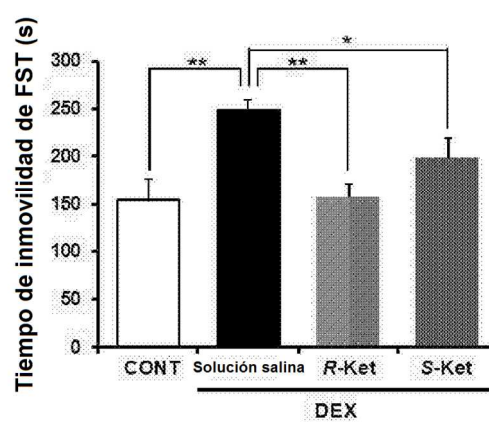
[Fig. 2B]



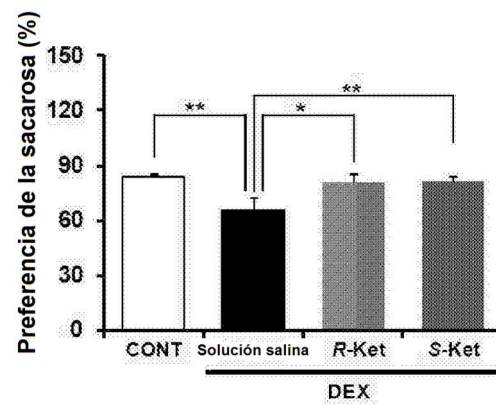
[Fig. 2C]



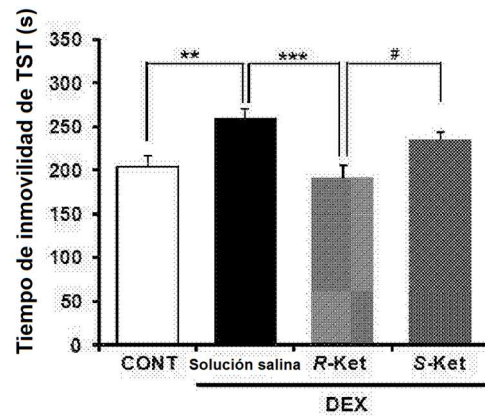
[Fig. 2D]



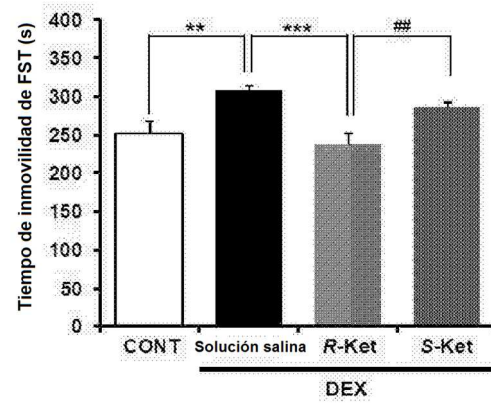
[Fig. 2E]



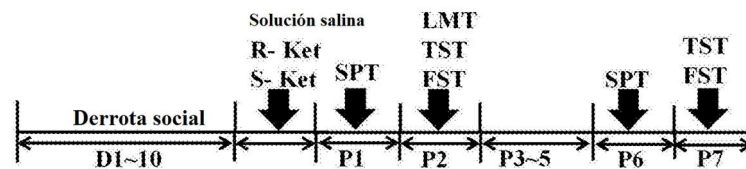
[Fig. 2F]



[Fig. 2G]

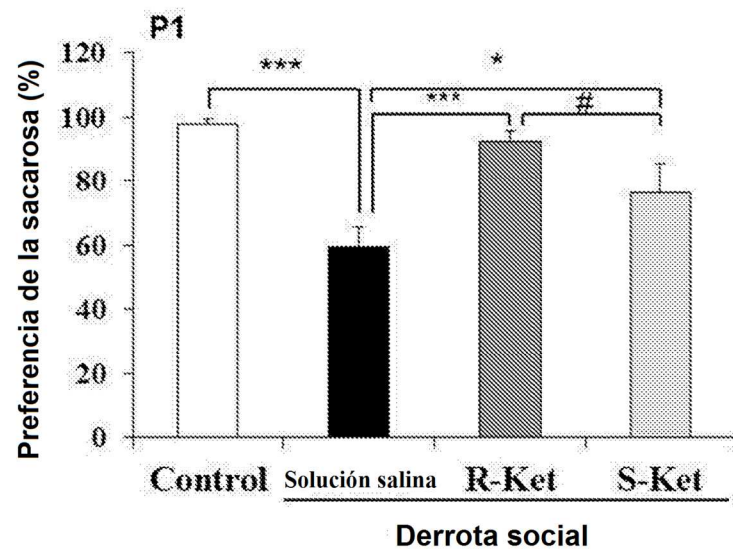


[Fig. 3A]

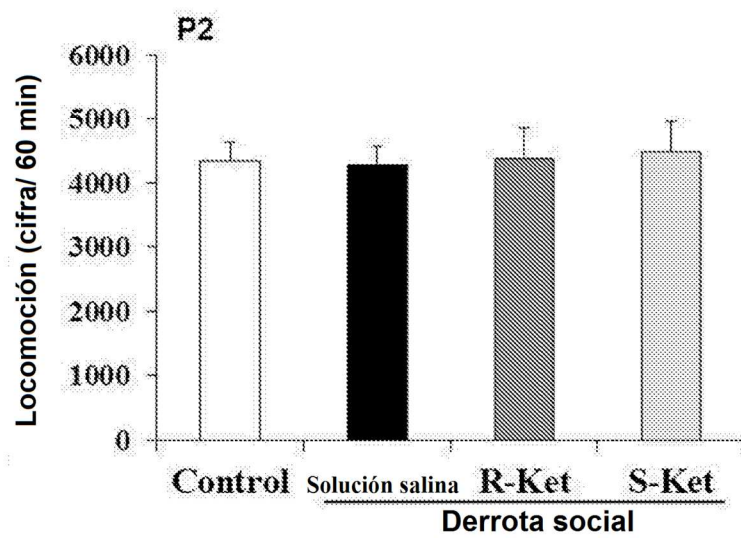


R-Ket: R-ketamina. S-Ket: S-ketamina. SPT: prueba de preferencia de 1 % de sacarosa.
LMT: prueba de locomoción. TST: prueba de suspensión de la cola. FST: prueba de natación forzada.

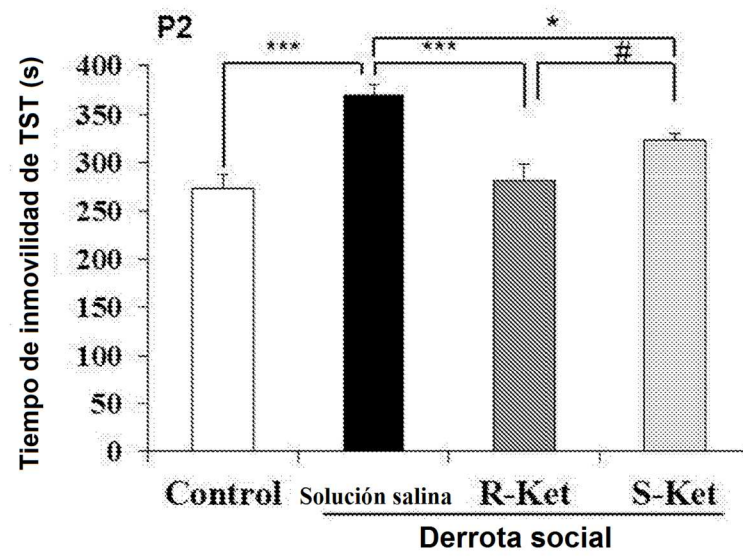
[Fig. 3B]



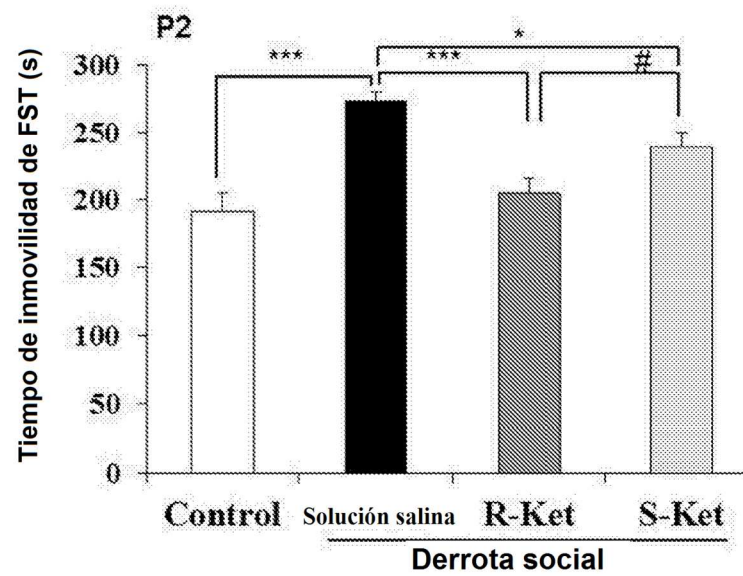
[Fig. 3C]



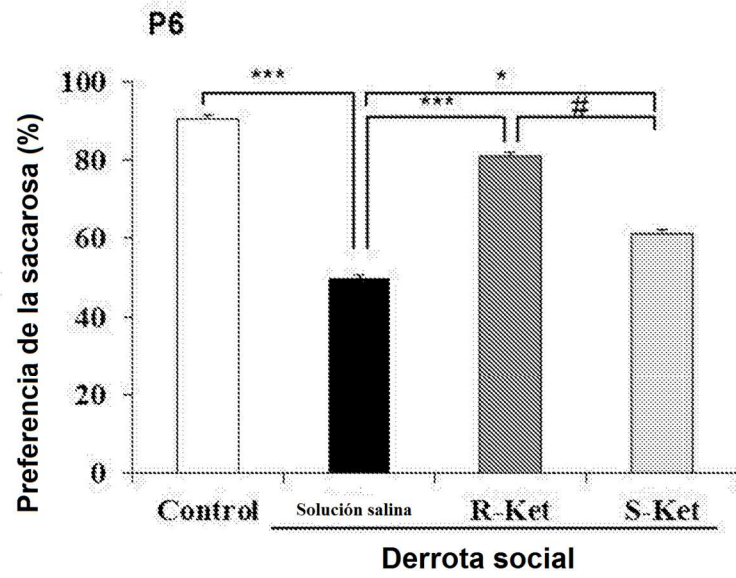
[Fig. 3D]



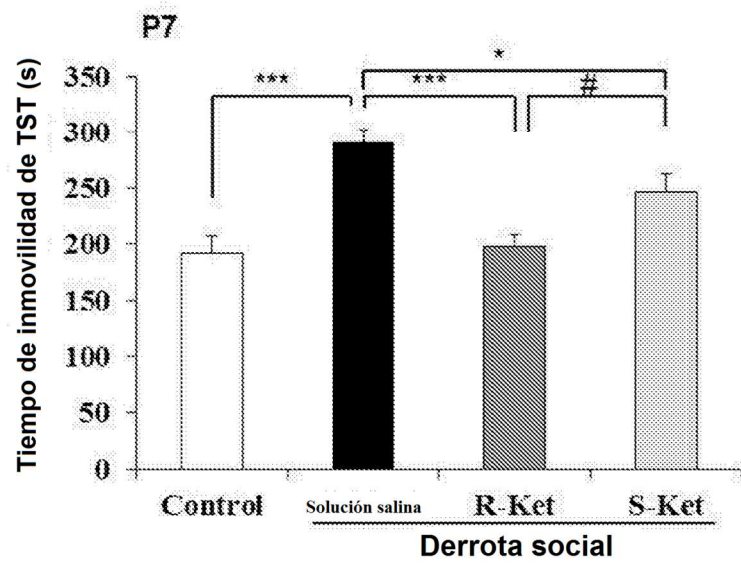
[Fig. 3E]



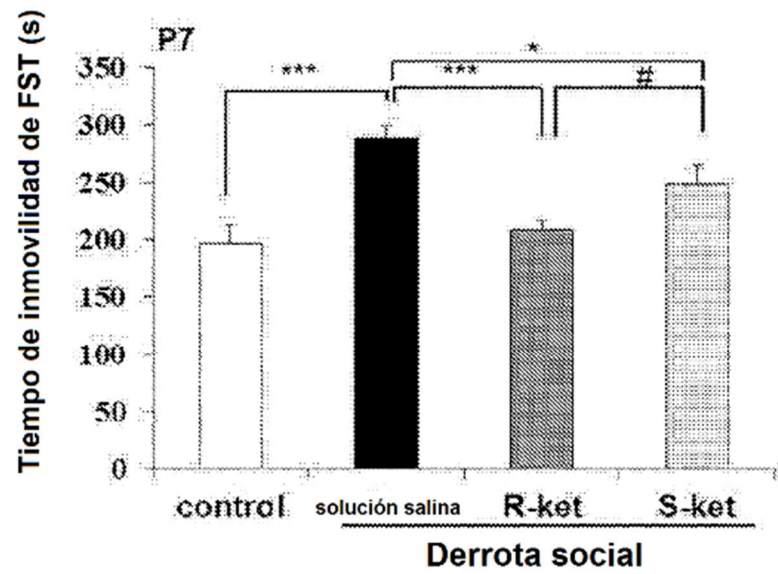
[Fig. 3F]



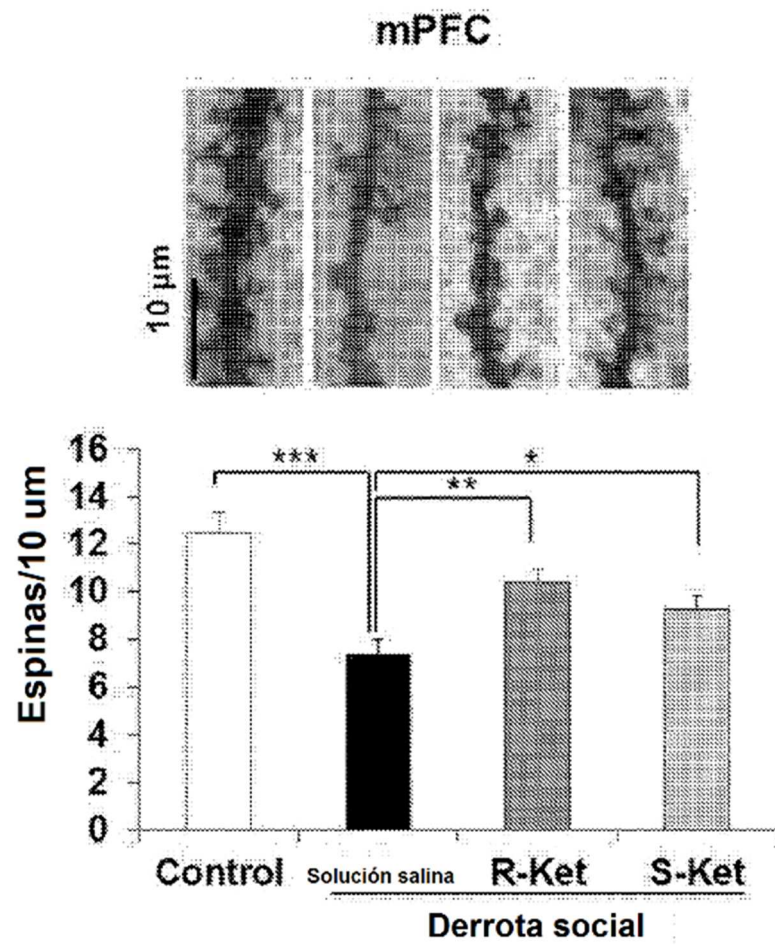
[Fig. 3G]



[Fig. 3H]

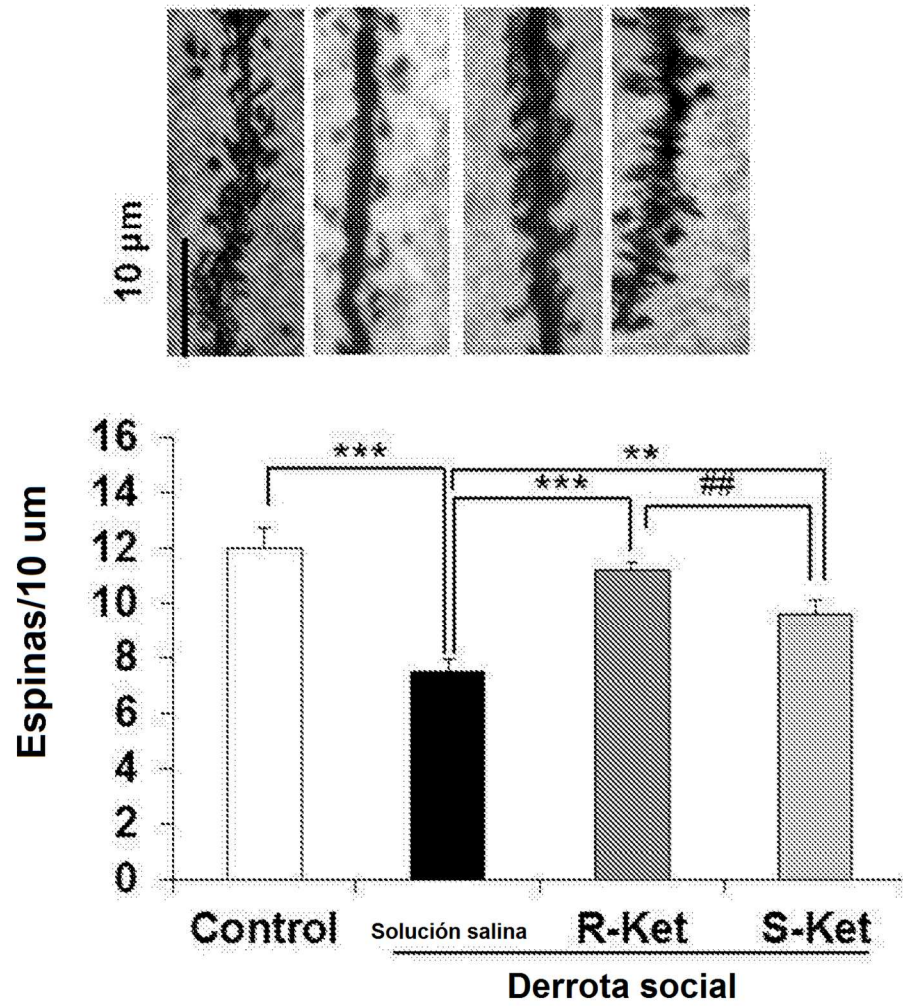


[Fig. 3I]

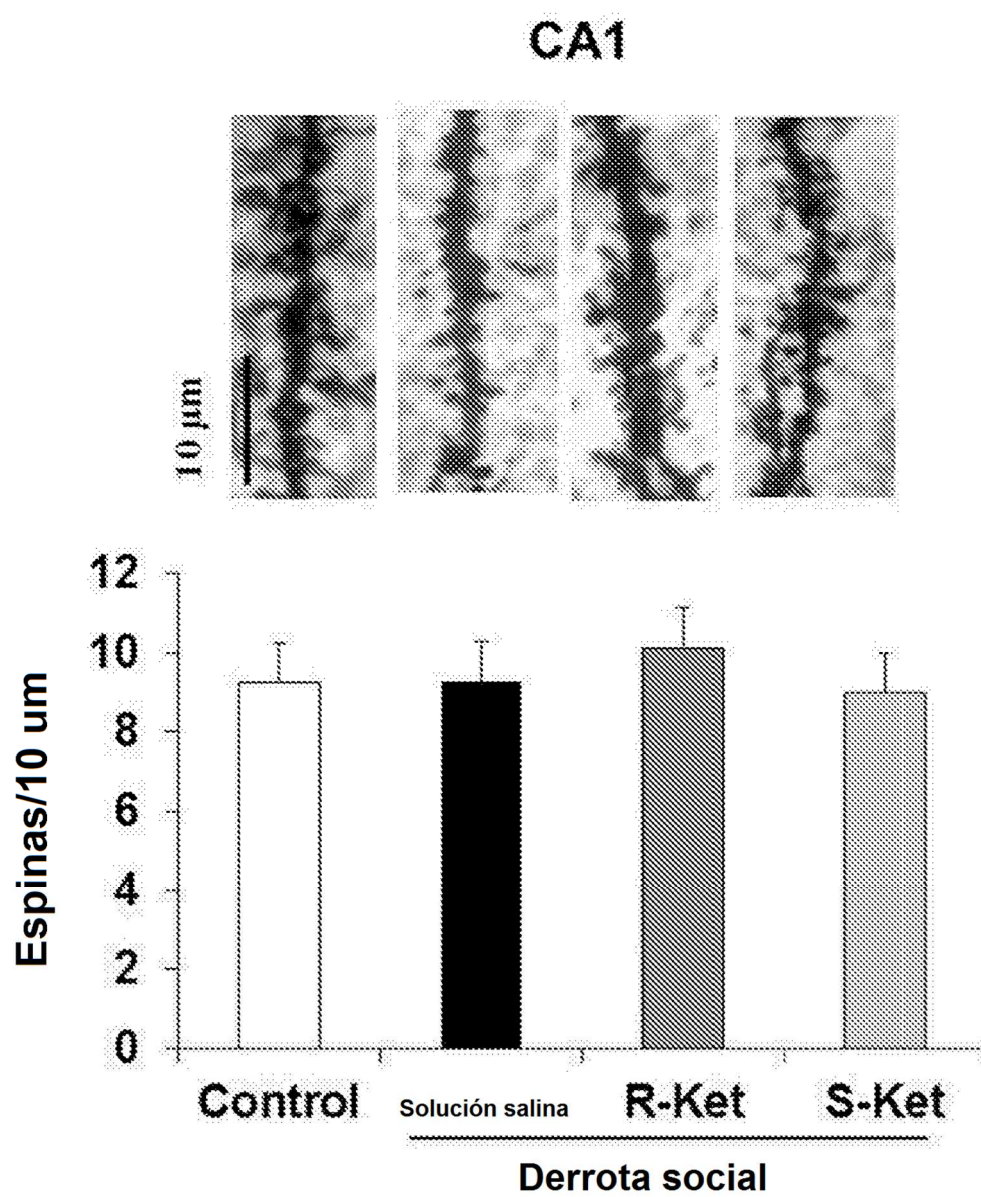


[Fig. 3J]

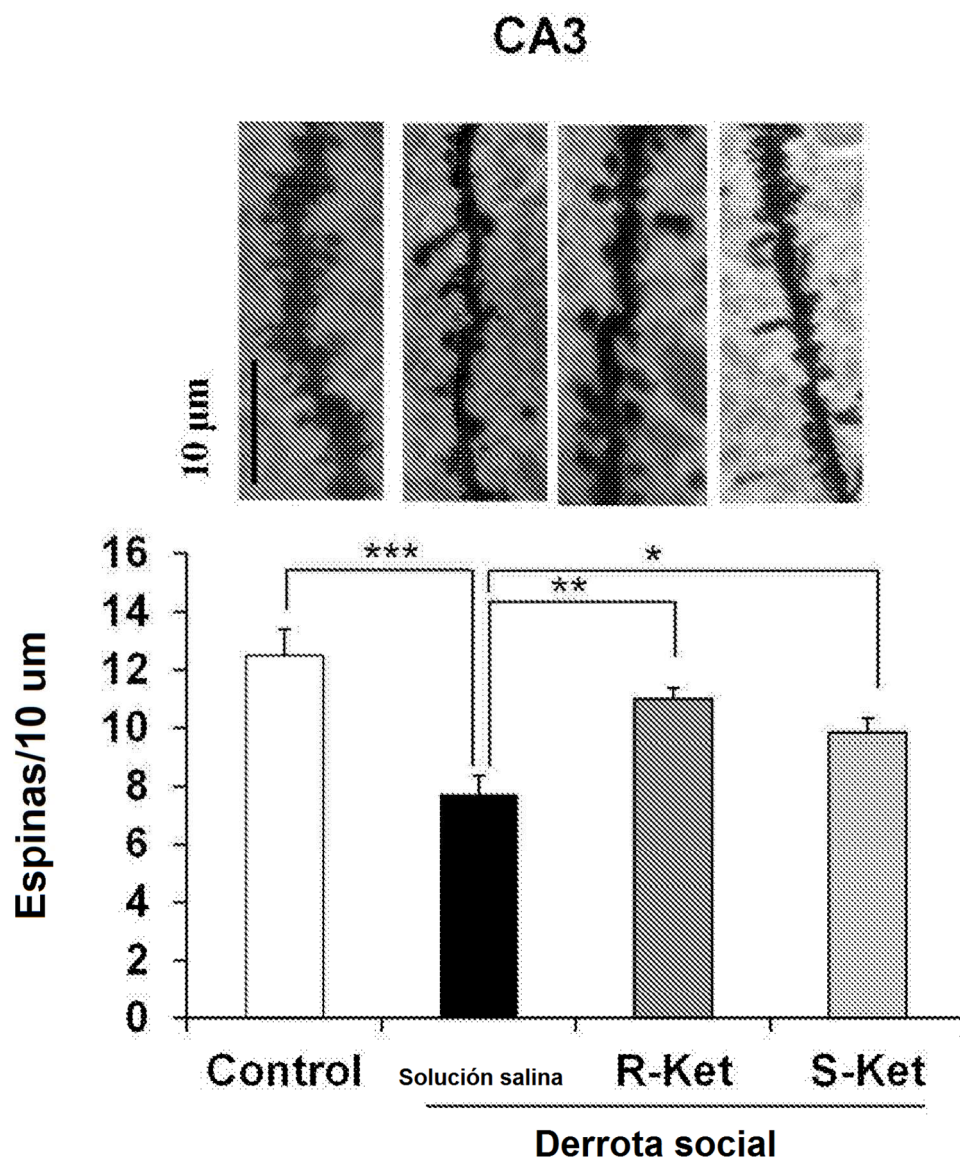
Giro dentado



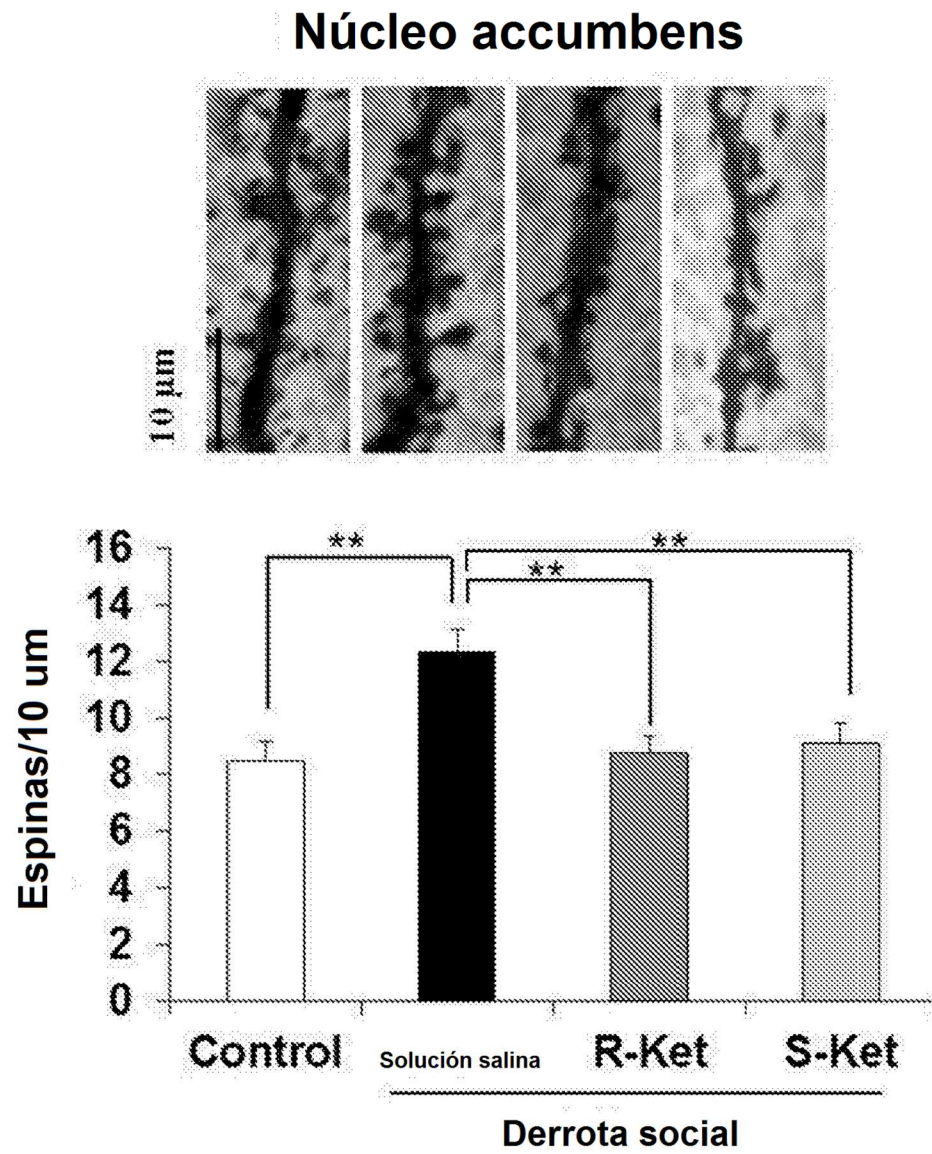
[Fig. 3K]



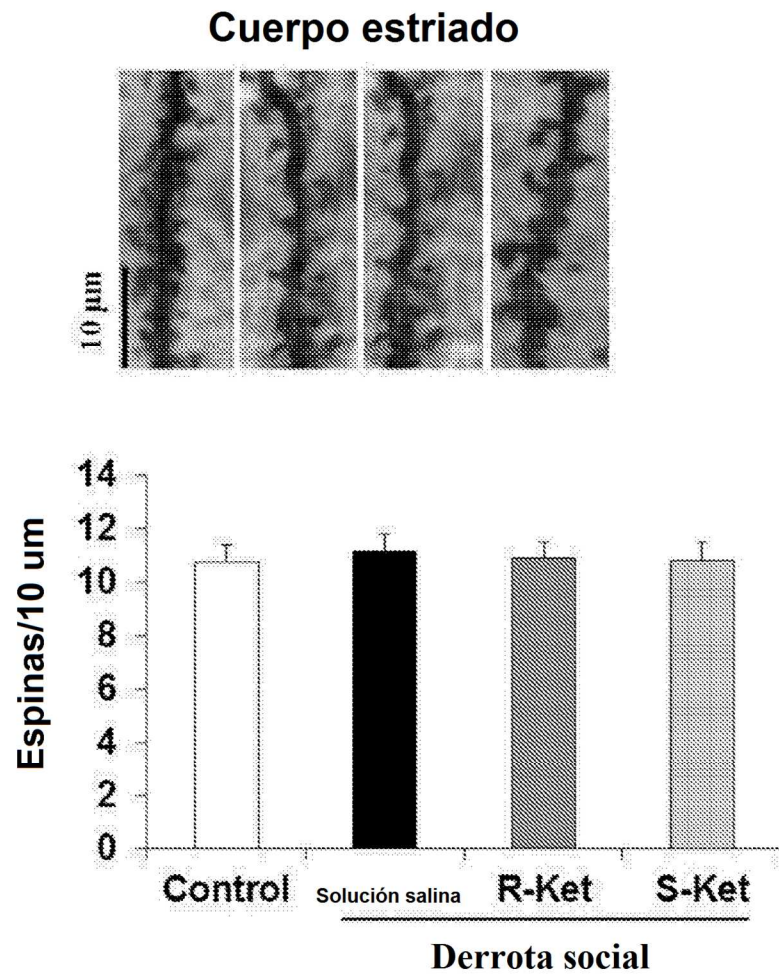
[Fig. 3L]



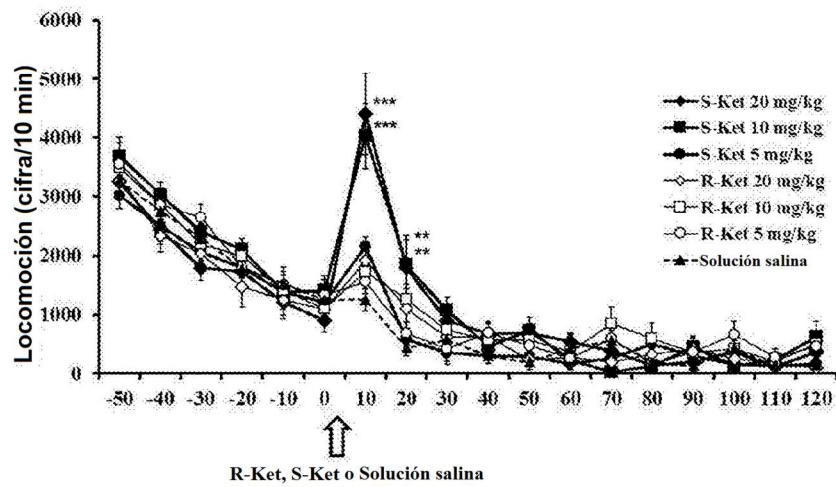
[Fig. 3M]



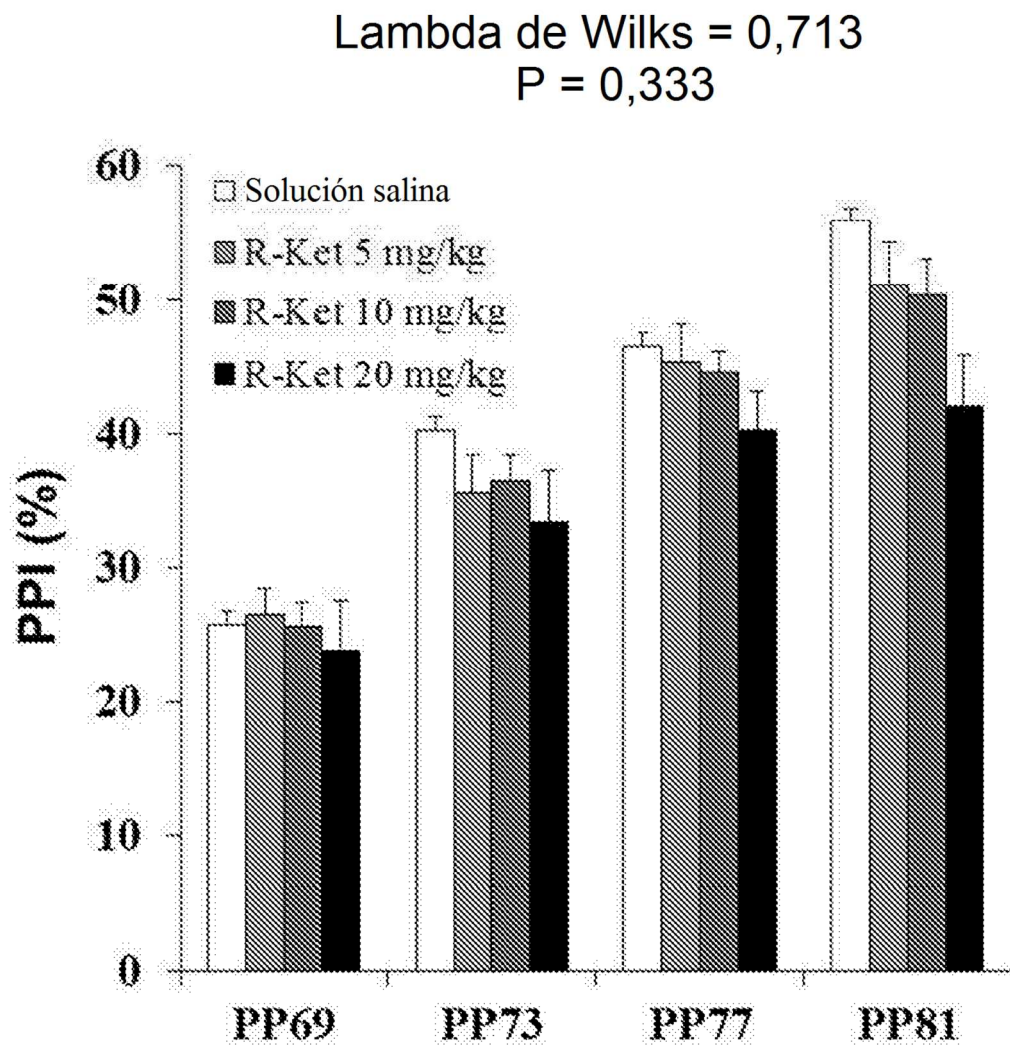
[Fig. 3N]



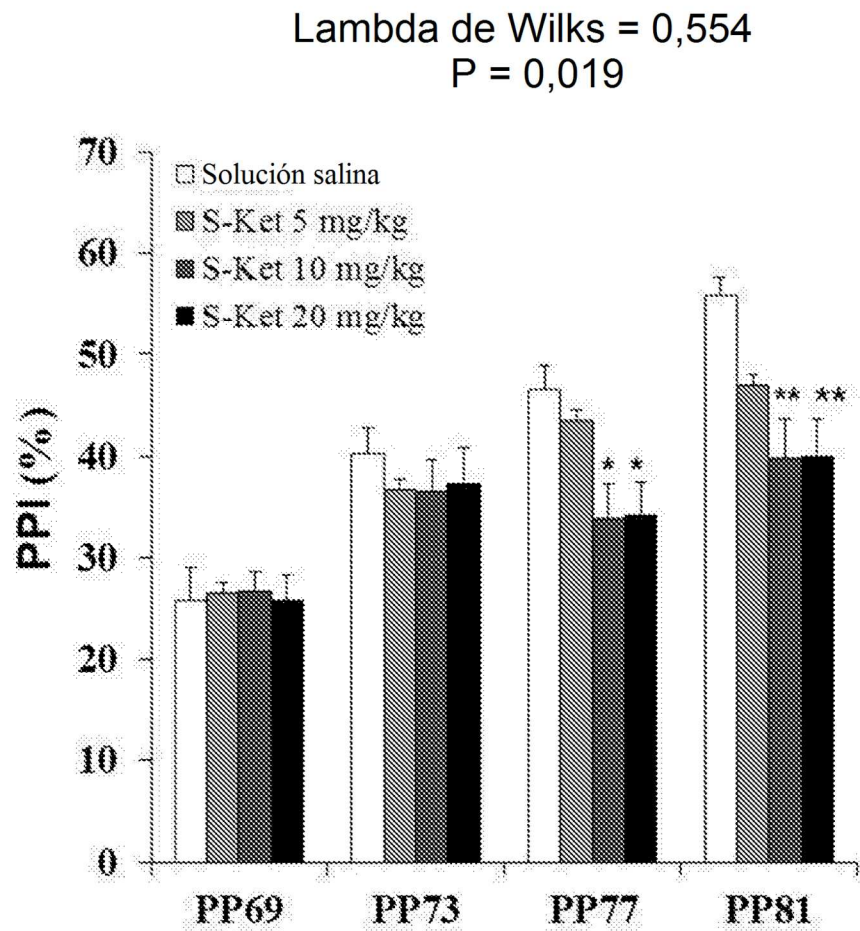
[Fig. 4]



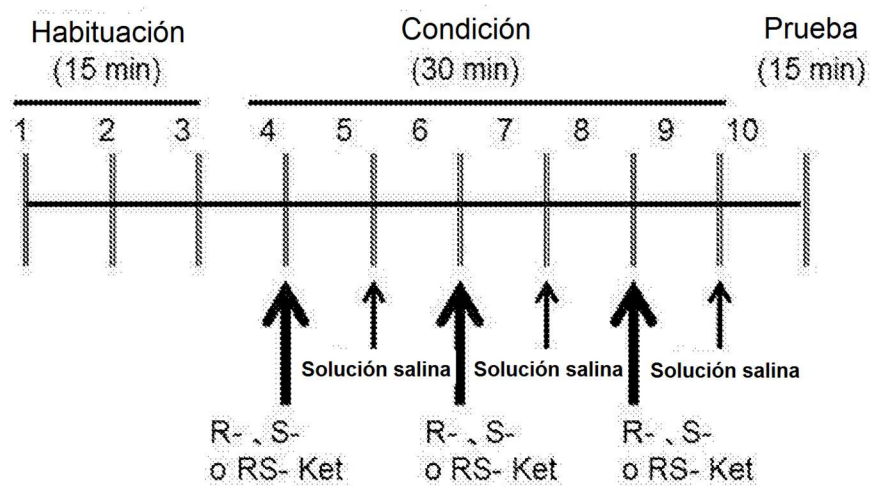
[Fig. 5A]



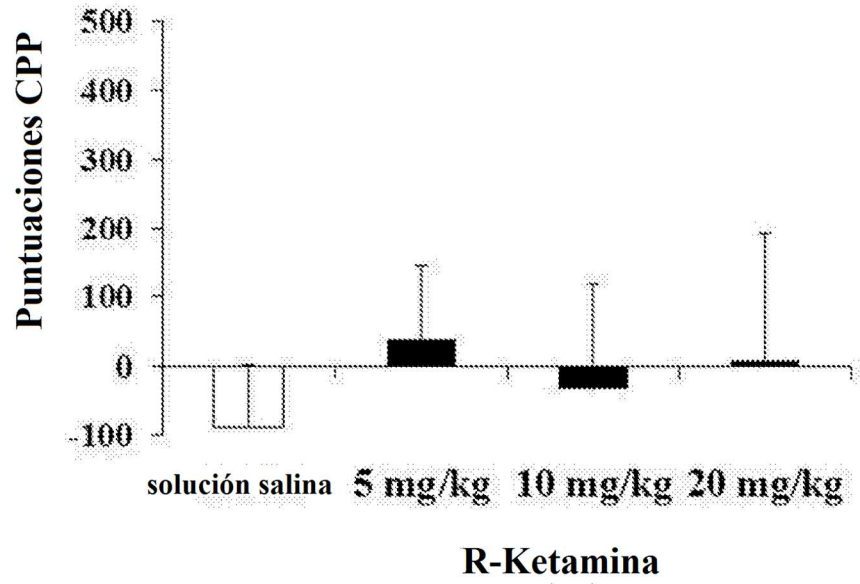
[Fig. 5B]



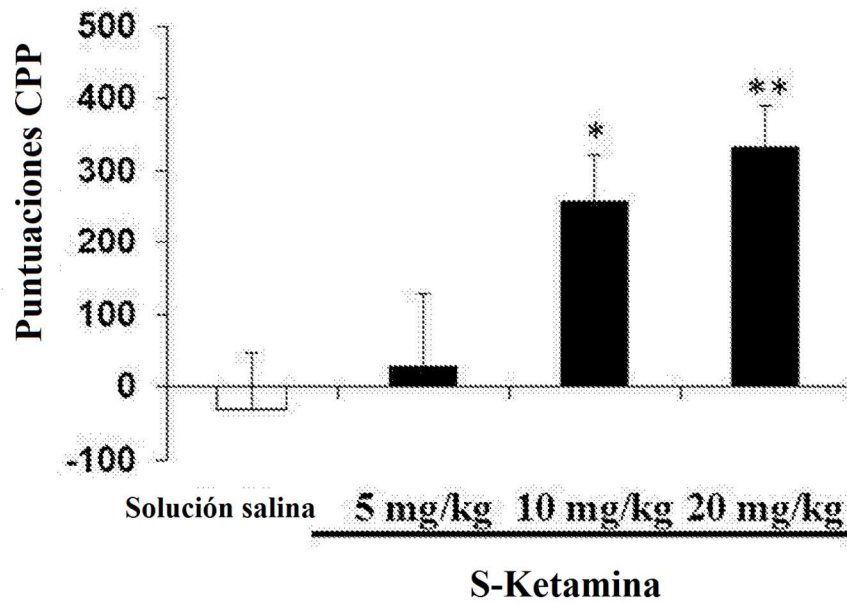
[Fig. 6A]



[Fig. 6B]



[Fig. 6C]



[Fig. 6D]

