

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 998 735**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2020** **PCT/EP2020/054804**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2020** **WO20169851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2020** **E 20710060 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 3927338**

54 Título: **Composiciones que comprenden 5-metoxi-n,n-dimetiltriptamina (5-meo-dmt) para su uso en el tratamiento de trastornos mentales**

30 Prioridad:

22.02.2019 EP 19158806

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

21.02.2025

73 Titular/es:

**GH RESEARCH IRELAND LIMITED (100.00%)
Joshua Dawson House Dawson Street
D02 RY95 Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

TERWEY, THEIS

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 998 735 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 que comprenden 5-metoxi-n,n-dimetiltriptamina (5-meo-dmt) para su uso en el tratamiento de trastornos mentales

Campo técnico

[0001] La presente invención se dirige a métodos mejorados para el tratamiento de trastornos mentales, concretamente el trastorno depresivo mayor, que comprenden la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT). La 5-MeO-DMT se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Antecedentes de la Invención

[0002] Los alucinógenos son compuestos químicos, algunos de origen natural y otros sintéticos, que se definen por su capacidad de inducir en los seres humanos, tras su consumo, distorsiones sensoriales, como cambios en la percepción auditiva y visual, así como distorsiones del estado de ánimo y la cognición. El término alucinógeno engloba un grupo bastante amplio de moléculas psicoactivas con diferentes modos de acción. Se ha sugerido que algunos trastornos mentales son, en principio, susceptibles de tratamiento con moléculas psicoactivas.

[0003] Documento BARSUGLIA J P ET AL: "A case report SPECT study and theoretical rationale for the sequential administration of ibogaine and 5-MeO-DMT in the treatment of alcohol use disorder", EVENT-RELATED DYNAMICS OF BRAIN OSCILLATIONS; [PROGRESS IN BRAIN RESEARCH. ISSN 0079-6123], ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 242, 1 de enero de 2018 (2018-01-01), páginas 121-158, presenta el caso de un veterano militar de 31 años con trastorno moderado por consumo de alcohol que buscó tratamiento que utilizó un protocolo secuencial con clorhidrato de ibogaína (1550 mg, 17,9 mg/kg) el día 1, seguido de 5-MeO-DMT vaporizado (fuente de bufotoxina 50 mg, contenido estimado de 5-MeO-DMT, 5 mg) el día 3.

[0004] Documento CARHART-HARRIS R L ET AL: "Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up", PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 235, nº 2, 8 de noviembre de 2017 (2017-11-08), pp. 399-408, divulga el uso de psilocibina, un derivado fosfatado de la DMT, para tratar la depresión resistente al tratamiento en pacientes, a dos dosis orales de psilocibina (10 y 25 mg), con 7 días de diferencia, junto con apoyo psicológico.

Resumen de la Invención

[0005] La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del ámbito de las reivindicaciones se proporciona únicamente a título informativo. Las referencias a métodos de tratamiento en la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

[0006] La presente invención se refiere a la 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en un paciente diagnosticado de trastorno depresivo mayor por un profesional autorizado de acuerdo con la práctica médica aceptada, en el que la 5-MeO-DMT se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

[0007] El trastorno puede diagnosticarse de acuerdo con el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* - Quinta Edición (DSM-5) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría. Por ejemplo, el paciente puede sufrir un trastorno depresivo mayor moderado o grave, como indica una puntuación de 20 o más en la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) o de 17 o más en la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D). Además, se considera que el paciente puede padecer un trastorno depresivo mayor grave, como indica una puntuación igual o superior a 35 en la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) o igual o superior a 25 en la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D). El paciente puede ser diagnosticado de una forma de trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento.

[0008] Además, el paciente puede sufrir de ideación suicida, en particular de ideación suicida con intención de actuar. El paciente puede incluso estar en riesgo inminente de suicidio.

[0009] En el contexto de la presente invención, la 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

[0010] La 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse a una dosis o en un régimen de dosificación que haga que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima. Puede administrarse una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de 5-MeO-DMT o una cantidad equimolar de una sal farmacéuticamente aceptable.

[0011] La 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable puede administrarse en una primera cantidad de dosificación para una primera administración; y luego administrarse en cero a seis administraciones subsiguientes; en las que cada administración subsiguiente utiliza una cantidad de dosificación mayor que la administración anterior a menos que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima.

[0012] El intervalo entre dos administraciones no puede ser inferior a 1 hora ni superior a 24 horas y puede ser preferentemente de 2 a 4 horas.

[0013] La ocurrencia de una experiencia psicodélica cumbre puede identificarse mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 ítems (MEQ30) o se identifica a través del logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible de la dimensión Oceanic Boundlessness (OBN) del cuestionario de Estados Alterados de Conciencia (ASC) o, preferentemente, se identifica a través del logro de una Puntuación Total del Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ) de al menos 75.

[0014] El tratamiento como se ha indicado anteriormente con 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conduce a una respuesta clínica. La respuesta puede evaluarse mediante al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación de la Impresión Clínica Global - Mejora (CGI-I) o la puntuación de la Impresión Global del Paciente - Mejora (PGI-I), mejora que preferiblemente se produce no más tarde de unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0015] La respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación CGI-I o la puntuación PGI-I, persiste preferentemente hasta al menos 6 días, más preferentemente hasta al menos 14 días y en particular hasta al menos 28 días, después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0016] La respuesta clínica también puede evaluarse mediante una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes de la administración de 5-MeO-DMT. Esta respuesta se produce preferiblemente no más tarde de unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Además, la remisión de los síntomas depresivos, evaluados mediante una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, se produce preferentemente no más tarde de unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0017] La respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, persiste preferentemente hasta al menos 6 días, más preferentemente hasta al menos 14 días, en particular hasta al menos 28 días, después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

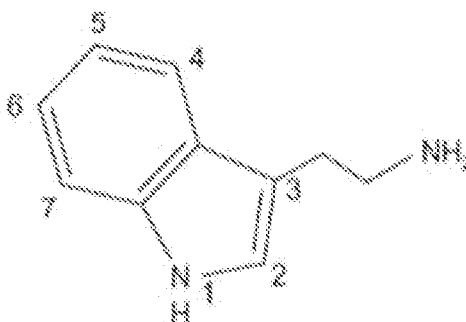
[0018] Preferiblemente, hay una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 75% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, en el día 7, más preferiblemente también en el día 14 y en particular también en el día 28, después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, preferiblemente, el paciente está en remisión de los síntomas depresivos, evaluados por una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, el día 7, preferiblemente también el día 14, en particular también el día 28, después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción Detallada de la Invención

[0019] Los alucinógenos incluyen, por ejemplo, el cannabinoide tetrahidrocannabinol (THC) que actúa sobre los receptores cannabinoides, el entactógeno 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, "Ecstasy"), que actúa sobre el receptor 1 asociado a la amina traza (TAAR1) y el transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), y el anestésico disociativo ketamina, que actúa como antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

[0020] Otro grupo de alucinógenos lo constituyen los compuestos que se unen a los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), o receptores de serotonina (se han descrito 7 familias 5-HT1 a 5-HT7 con 14 subtipos), como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la psilocibina y la N,N-dimetiltriptamina (DMT). Este último grupo de agentes serotoninérgicos suele denominarse "alucinógenos clásicos" o "psicodélicos", lo que pone de relieve su capacidad predominante para inducir estados de conciencia cualitativamente alterados como la euforia, el trance, la trascendencia del tiempo y el espacio, las experiencias espirituales, la disolución de los límites del yo o incluso las experiencias cercanas a la muerte, mientras que otros efectos como la sedación, la narcosis o la estimulación excesiva son mínimos.

[0021] Químicamente, los psicodélicos serotoninérgicos son fenilalquilaminas o indolaminas, dividiéndose la clase de las indolaminas en dos subconjuntos, ergolinas y triptaminas, estas últimas derivadas de la triptamina con la siguiente fórmula:



Triptamina

[0022] Los diversos psicodélicos serotoninérgicos tienen diferente afinidad de unión y potencia de activación para diversos receptores de serotonina, en particular 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, y su actividad también puede ser modulada por la interacción con otros objetivos, como los transportadores de monoaminas y los receptores asociados a aminoraza.

[0023] Los psicodélicos de origen natural, como la triptamina DMT, contenida en el arbusto sudamericano *Psychotria viridis*, o la triptamina psilocibina, contenida en más de 200 especies de hongos, o la fenilalquilamina mescalina, contenida en el cactus Peyote del suroeste americano y el norte de México, han sido utilizados durante siglos por las culturas indígenas en contextos rituales o socioculturales y en el contexto de sacramentos religiosos. Aunque se había atribuido un potencial "curativo" inespecífico al uso de psicodélicos naturales en esos entornos, no se habían realizado investigaciones más científicas sobre su posible aplicación terapéutica para entidades patológicas definidas hasta después del descubrimiento de la ergolina sintética LSD en 1943.

[0024] Esas primeras experiencias clínicas de los años 50 y 60 eran metodológicamente todavía relativamente débiles, pero se comunicaron datos alentadores, por ejemplo, de un programa de tratamiento del alcoholismo, en el que los pacientes que recibieron LSD junto con psicoterapia tuvieron mayores tasas de abstinencia o mejoría que los pacientes que recibieron psicoterapia sola (Jensen SE, QJ Stud Alcohol. 1962; 23:315-20), o de observaciones en pacientes con trastornos de rasgos de personalidad o ansiedad en los que la administración de LSD como ayuda a la psicoterapia produjo un resultado de "mucho mejoría" o "mejoría" en más del 90% de los pacientes (MacLean JR et al., QJ Stud Alcohol. 1961; 22:34-45), o del tratamiento de pacientes que padecían cáncer en estado terminal, en el que cerca de dos tercios de los pacientes que recibieron tratamiento con LSD mejoraron en diversos grados (Pahnke WN et al., Psychedelic drugs. Actas de un simposio del Hahnemann Medical College and Hospital. Editores: Richard E. Hicks, Paul Jay Fink, Van Buren O. Hammett. Grune & Stratton, Nueva York/Londres 1969, pp.33-42).

[0025] Con el conocimiento emergente sobre el sistema de la serotonina y su papel en la función cerebral, los investigadores especificaron cada vez más la actividad molecular de las drogas psicodélicas. Sin embargo, no estaba tan claro cómo se traducía esa actividad en los efectos terapéuticos observados en los trastornos mentales. Se propusieron dos conceptos principales: El primer concepto se acuñó como "terapia psicolítica" y hacía hincapié en la capacidad de los psicodélicos administrados en dosis bajas para facilitar la relajación de los mecanismos defensivos psicológicos, lo que en combinación con la psicoterapia permite un profundo insight introspectivo y la reactivación de los traumas y su posterior catarsis. El mecanismo básico considerado en el enfoque psicolítico era, por tanto, la activación y profundización del proceso psicoterapéutico concomitante, y requería múltiples sesiones de fármacos y terapia. El segundo concepto se acuñó como "terapia psicodélica" y hacía hincapié en la capacidad de los psicodélicos administrados en dosis únicas elevadas para inducir las denominadas "experiencias psicodélicas máximas". Las experiencias cumbre se caracterizan predominantemente por la pérdida del juicio al tiempo y al espacio y la disolución de los límites del ego, que a menudo culmina en la experiencia de un estado dichoso y sentimientos de ser una existencia completa y armoniosa en la unidad cósmica. El mecanismo básico considerado en el enfoque psicodélico era, por tanto, producir una experiencia única y sobrecogedora con una percepción intuitiva de integración y armonía psicológicas y las consiguientes mejoras de uno mismo y una mayor alegría de vivir y sensación de paz interior.

[0026] Mientras que la investigación científica en torno al uso de psicodélicos para el tratamiento de trastornos mentales floreció en la década de 1960, también hubo un rápido crecimiento del uso recreativo de estas sustancias, y pronto los psicodélicos fueron descritos en los medios de comunicación como drogas de abuso altamente peligrosas. La percepción de un peligro para el orden social llevó a la aprobación de la Ley de Sustancias Controladas de los Estados Unidos de 1970, en virtud de la cual el LSD y otros psicodélicos se incluyeron en la categoría más restrictiva de la Lista 1, que contiene drogas consideradas sin uso médico y con un alto potencial de abuso. Durante los 30 años siguientes se avanzó muy poco en relación con los posibles usos terapéuticos de las drogas psicodélicas.

[0027] Sólo recientemente ha resurgido el interés en el campo de la terapia psicodélica. Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado que comparó una dosis única muy baja de psilocibina, similar a un placebo, con una dosis única alta en 51 pacientes de cáncer con ansiedad y/o síntomas del estado de ánimo, la dosis alta produjo grandes

- disminuciones en las medidas de depresión, ansiedad o alteraciones del estado de ánimo evaluadas por el clínico y por el propio paciente, y aumentos en las medidas de calidad de vida a las cinco semanas del tratamiento, y estos efectos se mantuvieron a los 6 meses (Griffiths RR et al., J Psychopharmacol. 2016; 30(12):1181-1197). En otro ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado de una dosis única de psilocibina con niacina como comparador en 29 pacientes de cáncer con ansiedad y depresión, la psilocibina produjo mejorías inmediatas y sustanciales de la ansiedad y la depresión y condujo a disminuciones de la desmoralización y la desesperanza relacionadas con el cáncer y a un aumento de la calidad de vida, con efectos duraderos en el seguimiento de 6,5 meses (Ross Set al., J Psychopharmacol. 2016; 30(12):1165-1180). Se generaron más experiencias positivas con la psilocibina en un estudio de viabilidad abierto de un solo brazo en el que 20 pacientes con depresión resistente al tratamiento (tal y como se definía específicamente en el estudio) recibieron una dosis baja y una dosis alta de psilocibina con siete días de diferencia, y en este ensayo los síntomas depresivos se redujeron significativamente con respecto al valor basal una y cinco semanas después del tratamiento (Carhart-Harris RL et al., Lancet Psychiatry. 2016; 3(7):619-27; Carhart-Harris RL et al., Psychopharmacology (Berl). 2018; 235(2):399-408). La psilocibina también se ha mostrado prometedora en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (Moreno FA et al., J Clin Psychiatry. 2006; 67(11):1735-40) y el alcohol (Bogenschutz MP et al., J Psychopharmacol. 2015; 29(3):289-99) y la dependencia del tabaco (Johnson MW et al., J Psychopharmacol. 2014; 28(11):983-92; Johnson MW et al., Am J Drug Alcohol Abuse. 2017; 43(1):55-60). Además, para el LSD psicodélico serotoninérgico, un estudio piloto doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo activo en 12 pacientes con ansiedad asociada a enfermedades potencialmente mortales informó de efectos significativos sobre las medidas de ansiedad a los dos meses de seguimiento (Gasser P et al., J Nerv Ment Dis. 2014; 202(7):513-20). Asimismo, en el caso del brebaje chamánico ayahuasca, que contiene el agente psicoactivo DMT junto con los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) harmina, harmalina y tetrahidroharmina, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de una única sesión de dosificación en 35 pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento (según la definición específica del ensayo) mostró un rápido efecto antidepressivo en comparación con el placebo (Palhano-Fontes F et al., bioRxiv 103531. 2017; doi: <https://doi.org/10.1101/103531>).
- [0028]** El inventor considera que estos resultados muestran que la administración de ciertos psicodélicos serotoninérgicos puede ser un enfoque prometedor para el tratamiento de diversos trastornos mentales. Sin embargo, en este momento todavía no se han realizado estudios de eficacia y seguridad que cumplan las normas reglamentarias y ninguna agencia reguladora ha aprobado ninguna droga psicodélica. Además, de los datos actualmente disponibles se desprende que ninguno de los fármacos probados logrará remisiones en todos los pacientes, que algunos pacientes pueden perder la respuesta después de lograr una remisión y que los fármacos probados siguen padeciendo efectos secundarios relevantes. Además, los efectos psicodélicos agudos tras la dosificación oral de los psicodélicos propuestos actualmente para uso terapéutico tienen una duración de varias horas, lo que resulta incómodo para el paciente y el proveedor y plantea importantes limitaciones en su uso práctico. Por ejemplo, en el estudio de la psilocibina en la depresión resistente al tratamiento (como se define específicamente en el estudio) publicado por Carhart-Harris et al. 9 de 20 pacientes tuvieron una respuesta en la semana 5, pero 3 recayeron de nuevo hasta el mes 6, con efectos secundarios frecuentemente notificados de ansiedad, dolor de cabeza y náuseas, y requisitos de monitorización durante al menos 7 horas tras la administración del fármaco, basándose en una duración de los efectos psicodélicos agudos de la psilocibina de aproximadamente 5 a 6 horas (Carhart-Harris RL et al., Lancet Psychiatry. 2016; 3(7):619-27; Carhart-Harris RL et al., Psychopharmacology (Berl). 2018; 235(2):399-408). Además, no sólo sería beneficiosa una duración más corta de los efectos psicodélicos, sino también un inicio más rápido de la respuesta clínica en comparación con los tratamientos disponibles y los psicodélicos estudiados actualmente. Además, aunque se ha sugerido que algunos trastornos mentales son, en principio, susceptibles de tratamiento con psicodélicos, aún quedan por identificar entidades patológicas específicas y subgrupos específicos de entidades patológicas. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto para terapias psicoactivas mejoradas, así como regímenes de dosificación y vías de administración para dichas terapias que sean más eficaces (es decir, a) un mayor porcentaje de pacientes que experimentan una respuesta clínica, b) una respuesta clínica media mayor, c) un inicio más temprano de la respuesta clínica, d) una respuesta clínica más duradera) que las terapias descritas anteriormente. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto para terapias psicoactivas mejoradas, así como regímenes de dosificación y vías de administración para dichas terapias que tengan un mejor perfil de seguridad y/o se toleren mejor que las terapias descritas anteriormente. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto para terapias psicoactivas mejoradas, así como regímenes de dosificación y vías de administración para dichas terapias que se asocian con tasas más altas de cumplimiento por parte del paciente (incluidas tasas más altas de inicio del tratamiento) que las terapias descritas anteriormente. Otro objetivo de la presente invención es identificar entidades patológicas específicas y subgrupos específicos de entidades patológicas que se benefician de dichas terapias psicoactivas mejoradas.
- [0029]** Los tratamientos actualmente disponibles para los trastornos mentales, en particular para el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de la conducta alimentaria y el abuso de sustancias psicoactivas, son insatisfactorios debido a la respuesta terapéutica a menudo limitada o no duradera, el inicio tardío de la respuesta, los efectos secundarios que limitan la administración de fármacos a largo plazo y los regímenes de dosificación inconvenientes que a menudo limitan el cumplimiento del paciente.
- [0030]** Estudios clínicos publicados recientemente que han utilizado drogas psicodélicas serotoninérgicas como el LSD, la psilocibina y el DMT (utilizando el brebaje chamánico Ayahuasca) en algunos de esos trastornos mentales sugieren

que esos compuestos podrían proporcionar una alternativa a los tratamientos actualmente disponibles. Sin embargo, incluso en el caso de estos fármacos, no todos los pacientes responderán, algunos perderán la respuesta con el tiempo y se producirán efectos secundarios específicos. Además, los efectos psicoactivos agudos de los compuestos probados hasta ahora, basados en los actuales regímenes de dosificación y vías de administración, persisten durante varias horas después de la administración, lo que supone un importante problema de aplicación y conveniencia. Además, el inicio de la respuesta clínica con esos compuestos no es lo suficientemente rápido, por ejemplo, para el tratamiento de pacientes muy sintomáticos o para pacientes con ideación suicida activa con intención de actuar, incluidos los pacientes con riesgo inminente de suicidio. Por último, aunque se ha demostrado que algunas indicaciones son en principio susceptibles de tratamiento con esos agentes psicodélicos serotoninérgicos, aún quedan por identificar entidades patológicas específicas y subgrupos específicos de entidades patológicas.

[0031] El problema técnico a resolver por la presente invención es, por tanto, en un sentido amplio, proporcionar una terapia psicoactiva mejorada basada en la aplicación de un psicodélico serotoninérgico en un paciente con un trastorno mental. El problema técnico abarca además la identificación de trastornos mentales específicos y subgrupos de trastornos mentales susceptibles de tratamiento con dicha terapia mejorada.

[0032] Aunque se cree que la mayoría de los psicodélicos serotoninérgicos median sus efectos psicoactivos principalmente a través de receptores 5-HT_{2A}, otros receptores también juegan un papel y la farmacología completa es bastante compleja. Dado que, además, no existe una correlación clara entre las diversas afecciones mentales y los sistemas específicos de receptores 5-HT, no es fácil predecir qué perfil específico de afinidad por los receptores de un psicodélico proporcionará los efectos terapéuticos óptimos.

[0033] El inventor ha reconocido que la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima durante la fase aguda después de la administración de un psicodélico específico está impulsando su beneficio terapéutico, ya sea en una relación causal o al menos como un marcador conductual sustituto para el mecanismo terapéutico subyacente desconocido.

[0034] El inventor considera que la relevancia del tipo y la intensidad de las experiencias psicodélicas está respaldada, por ejemplo, por el estudio sobre la depresión y la ansiedad en pacientes con cáncer potencialmente mortal en el que Griffiths et al. informaron de que la puntuación de la experiencia mística inmediatamente posterior a la sesión tras la administración de psilocibina mostraba una asociación significativa con varias medidas de resultados terapéuticos 5 semanas después (Griffiths RR et al., J Psychopharmacol. 2016; 30(12):1181-1197). Asimismo, en el estudio comparable realizado en pacientes con cáncer, ansiedad y depresión por Ross et al. se observó que la intensidad de la experiencia mística subjetiva durante la exposición al fármaco mediaba significativamente (es decir, sugería causalidad) el beneficio clínico (Ross S et al., J Psychopharmacol. 2016; 30(12):1165-1180). En el estudio de la psilocibina en la depresión resistente al tratamiento (tal y como se define específicamente en el estudio), se descubrió que Oceanic Boundlessness (OBN) (que comparte características con las experiencias de tipo místico, por ejemplo, experiencias de unidad y estado dichoso) era significativamente más predictivo de la reducción de los síntomas depresivos que los efectos perceptivos visuales y auditivos más genéricos de la psilocibina (Roseman Let al., Front Pharmacol. 2018; 8:974). Además, en el estudio de Bogenschutz et al. sobre la psilocibina en la dependencia del alcohol, se descubrió que la intensidad de los efectos en la primera sesión de psilocibina predecía fuertemente el cambio en el consumo de alcohol durante las semanas 5-8 (Bogenschutz MP et al., J Psychopharmacol. 2015; 29(3):289-99). Además, en el estudio sobre la dependencia del tabaco de Johnson et al. se descubrió que los que no fumaban a los seis meses obtenían puntuaciones significativamente más altas en una medida de experiencia mística provocada por la psilocibina en comparación con los que habían recaído (Johnson MW et al., J Psychopharmacol. 2014; 28(11):983-92; Garcia-Romeu A, Curr Drug Abuse Rev. 2014;7(3):157-64). Ya se habían hecho observaciones similares en los primeros días de la investigación psicodélica, donde, por ejemplo, en pacientes con dependencia del alcohol que habían recibido terapia con LSD se informó de que "el 50 por ciento de estas personas cambian [es decir, dejan de beber o mejoran mucho]...". Por regla general ... los que no han tenido la experiencia trascendental no cambian; siguen bebiendo. Sin embargo, la gran proporción de los que lo han padecido han cambiado" (citado en Unger SM, Psychiatry. 1963; 26:111-25). De hecho, esas primeras experiencias habían impulsado el concepto de "terapia psicodélica" anteriormente debatido.

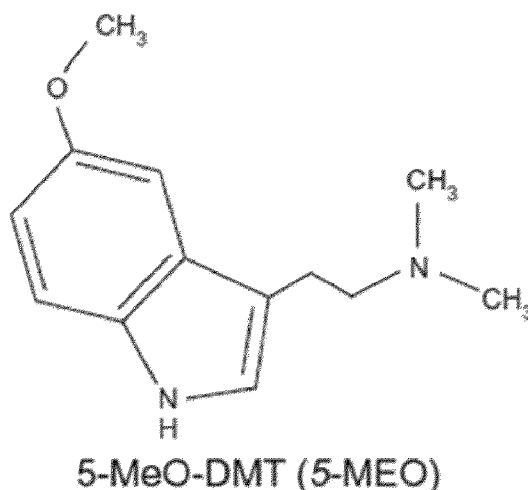
[0035] El inventor cree que el papel prominente del tipo y la intensidad de la experiencia psicodélica aguda para la mejora clínica a largo plazo en una gama tan amplia de condiciones mentales puede explicarse por las recientes observaciones relativas a la conectividad funcional del cerebro humano (FC) a través de las llamadas redes en estado de reposo (RSN). Se ha demostrado que estas RSN son responsables de diversos aspectos de la función cognitiva compleja, y se ha descubierto que estas redes de conectividad pueden estar alteradas en los trastornos mentales, en particular el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno alimentario y el abuso de sustancias psicoactivas, y también en pacientes con ideación suicida que puede ser comórbida con esas enfermedades.

[0036] El inventor cree que la alteración de la arquitectura jerárquica normal de las RSN es una vía final común de esas enfermedades, lo que también puede explicar por qué muchas de las enfermedades implicadas pueden aparecer en el mismo paciente al mismo tiempo. El inventor considera que las demostraciones adicionales de que a) la administración de psicodélicos como la psilocibina, el LSD y el DMT puede provocar una disminución de la conectividad dentro de RSN específicos (Carhart-Harris RL et al., Sci Rep. 2017; 7(1):13187; Palhano-Fontes F et al., PLoS One. 2015; 10(2):e0118143; Carhart-Harris RL et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(17):4853-8), que b) esta disminución de la

conectividad se correlaciona con las valoraciones de las experiencias máximas (Carhart-Harris RL et al., Sci Rep. 2017;7(1):13187; Carhart-Harris RL et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(17):4853-8), y que c) tras el pico de experiencia puede observarse una mayor reorganización (o normalización) de la actividad específica del RSN (Carhart-Harris RL et al., Sci Rep. 2017;7(1):13187), que d) se correlaciona con la respuesta al tratamiento (Carhart-Harris RL et al., Sci Rep. 2017; 7(1):13187), explica las observaciones de que el tipo y la intensidad de la experiencia psicodélica aguda se correlacionan con el resultado terapéutico.

[0037] El inventor ha reconocido que la ocurrencia de una experiencia pico es un mecanismo importante o al menos un marcador conductual sustituto del mecanismo subyacente para la eficacia terapéutica de una droga psicodélica. Por lo tanto, el inventor ha reconocido que lograr experiencias máximas más rápidamente, en una mayor proporción de pacientes y con mejor reproducibilidad en un paciente individual, en comparación con los agentes psicodélicos previamente probados y sus regímenes de dosificación y vías de administración, conducirá a un mejor perfil terapéutico.

[0038] El inventor ha identificado la 5-MeO-DMT (ver fórmula más abajo) como un psicodélico serotoninérgico con mayor propensión a inducir experiencias pico que los psicodélicos serotoninérgicos previamente estudiados para el tratamiento de desórdenes mentales, y el inventor también ha reconocido que las experiencias pico bajo 5-MeO-DMT implican más a menudo la disolución de los límites del ego y experiencias de un estado dichoso y/o unidad. El inventor también ha reconocido que la 5-MeO-DMT puede inducir experiencias máximas más rápidamente que los psicodélicos serotoninérgicos estudiados anteriormente para el tratamiento de trastornos mentales, y que la duración de la experiencia psicodélica es más corta. El inventor considera que esas características de la 5-MeO-DMT están asociadas a un perfil terapéutico mejorado y pueden explicarse por alteraciones específicas de la actividad del RSN bajo tratamiento con 5-MeO-DMT.



[0039] La invención se refiere a la 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en un paciente diagnosticado de trastorno depresivo mayor (MDD) por un profesional autorizado de acuerdo con la práctica médica aceptada, en el que la 5-MeO-DMT se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

[0040] En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de 5-MeO-DMT en el tratamiento de trastornos mentales, en particular el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno alimentario y el abuso de sustancias psicoactivas. El uso de cantidades terapéuticamente eficaces de 5-MeO-DMT en el tratamiento de dichos trastornos incluye el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de 5-MeO-DMT en pacientes con dicho trastorno e ideación suicida. En particular, incluye el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de 5-MeO-DMT en pacientes con una forma resistente al tratamiento de dicho trastorno, incluido el uso en pacientes con ideación suicida. Se sabe que todas esas afecciones están asociadas a una actividad alterada de los RSN, y el inventor ha reconocido que esto las hace susceptibles de tratamiento con 5-MeO-DMT.

[0041] En otro aspecto, la divulgación se refiere al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de 5-MeO-DMT en el tratamiento de trastornos mentales, en particular el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno alimentario y el abuso de sustancias psicoactivas, mediante el cual se consigue rápidamente una respuesta clínica tras la administración de 5-MeO-DMT.

[0042] En otro aspecto, la divulgación se refiere al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de 5-MeO-DMT en el tratamiento de trastornos mentales, en particular el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-

compulsivo, el trastorno alimentario y el abuso de sustancias psicoactivas, mediante el cual persiste una respuesta clínica durante períodos prolongados tras la administración de 5-MeO-DMT.

[0043] En otro aspecto, la divulgación se refiere a nuevos regímenes de dosificación y vías de administración de 5-MeO-DMT para su uso en el tratamiento de trastornos mentales, en particular el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno alimentario y el abuso de sustancias psicoactivas, cuyo nuevo régimen de dosificación y vías de administración permiten alcanzar experiencias máximas en una gran proporción de pacientes y con buena reproducibilidad dentro del mismo paciente. Además de permitir una alta tasa de experiencias máximas y, en consecuencia, mejores efectos terapéuticos, estos nuevos regímenes de dosificación y vías de administración reducen al mismo tiempo el riesgo de sobredosis, lo que mejora el perfil de seguridad. Estos regímenes de dosificación mejorados se basan en la aplicación de dosis crecientes de 5-MeO-DMT al mismo paciente en administraciones posteriores en el mismo día o en días directamente posteriores. Estas vías de administración mejoradas se basan en la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea de 5-MeO-DMT.

[0044] Mediante cada uno de esos aspectos y en particular mediante una combinación de esos aspectos la invención resuelve los problemas de 1) proporcionar una terapia psicoactiva mejorada basada en la aplicación de un psicodélico en un paciente con un trastorno mental y 2) identificar trastornos mentales específicos y subgrupos específicos de trastornos mentales susceptibles de tratamiento con dicha terapia mejorada.

[0045] El hecho de que la 5-MeO-DMT tenga efectos terapéuticos mejorados a pesar de su corta duración de efectos psicodélicos agudos (5 a 20 minutos después de la inyección intravenosa comparado con varias horas para, por ejemplo, la psilocibina oral y el LSD oral) es sorprendente, pero de hecho esta corta duración de acción, y la ausencia de tolerancia relevante (es decir, la ausencia de efectos psicodélicos disminuidos o inexistentes tras la readministración), es una base para permitir el novedoso régimen de dosificación con readministraciones frecuentes (como más de una vez al día, o diariamente), que están diseñadas para aumentar la tasa de aparición de experiencias máximas, incrementando así el beneficio terapéutico. Estas administraciones repetidas en poco tiempo también permiten una optimización de la dosis intraindividual que reduce el riesgo de sobredosis, que de otro modo podría provocar efectos secundarios somáticos, como el síndrome de la serotonina, reacciones psíquicas negativas, como flashbacks de la experiencia en momentos posteriores, o experiencias psicodélicas menos significativas con pocos o ningún recuerdo del estado alterado (los llamados "white-outs"). Además, comenzar con una dosis baja permite la familiarización del paciente con la experiencia psicodélica en general, y permite la preparación para los síntomas más intensos que se producirán con las dosis más altas, lo que influirá positivamente en la experiencia con esas dosis más altas. Además, la perspectiva de poder iniciar el tratamiento con una dosis baja aumentará la aceptación del enfoque terapéutico por parte de los pacientes y mejorará las tasas generales de cumplimiento a nivel de la población de pacientes.

[0046] Las readministraciones frecuentes de un psicodélico serotoninérgico con el objetivo de aumentar la tasa y adaptar la reproducibilidad de las experiencias máximas y mejorar el efecto terapéutico, reducir los efectos secundarios y mejorar las tasas de cumplimiento no se han contemplado en la técnica anterior, y de hecho pueden no ser posibles con los regímenes de administración actualmente probados para otros psicodélicos, debido al inicio tardío y la larga duración de los efectos psicodélicos observados con sus actuales regímenes de dosificación y vías de administración y debido al rápido desarrollo de tolerancia (es decir, disminución o ausencia de efectos psicodélicos después de la readministración), que puede durar varios días. Los regímenes de dosificación descritos hasta ahora para las drogas psicodélicas utilizadas en el contexto terapéutico contemplaban una única administración o la repetición de las administraciones al cabo de varios días, y sólo contemplaban la administración oral. Por lo tanto, los regímenes de dosificación y las vías de administración que se aplican actualmente no permiten alcanzar experiencias máximas de forma fiable y no ofrecen las ventajas adicionales descritas anteriormente.

[0047] La administración intravenosa, intramuscular o subcutánea de 5-MeO-DMT permite una alta biodisponibilidad y una baja variabilidad en la biodisponibilidad entre pacientes y entre re-administraciones en el mismo paciente, y por lo tanto permite una alta tasa y una alta reproducibilidad de experiencias pico. Además, algunos pacientes considerarán que la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea es más cómoda y mejor tolerable que la administración por inhalación o insuflación intranasal, y al menos algunos médicos preferirán la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea por su facilidad de uso. Además, la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea evita la exposición del médico o cuidador a la 5-MeO-DMT, que podría producirse cuando se aplica por vía inhalatoria.

[0048] La 5-MeO-DMT es una triptamina psicodélica serotoninérgica natural que actúa como agonista de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}. La 5-MeO-DMT se aisló por primera vez de la corteza de *Dictyoloma incanescens*, pero también se encuentra en otras plantas, y se ha identificado como el principal ingrediente activo del veneno de los sapos *Bufo alvarius*. Además, la 5-MeO-DMT se sintetiza en la pineal y la retina humanas, y se ha encontrado en fluidos corporales humanos como la orina, la sangre y el líquido cefalorraquídeo. La 5-MeO-DMT se inactiva principalmente a través de una vía de desaminación mediada por la monoaminoxidasa A, y es O-desmetilada por la enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6) para producir un metabolito activo, la bufotenina. La bufotenina se une al receptor 5-HT_{2A} con una afinidad mucho mayor que la propia 5-MeO-DMT.

[0049] La 5-MeO-DMT y las composiciones que comprenden 5-MeO-DMT además de otros componentes activos solo se

han utilizado hasta ahora en el contexto ritual o recreativo (erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt_dose.shtml y erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt_effects.shtml, consultado el 1 de marzo de 2018). En una reciente encuesta por Internet cuyo objetivo era examinar las pautas de consumo, las motivaciones para el consumo, los efectos subjetivos y los posibles beneficios y consecuencias asociados al uso de 5-MeO-DMT y composiciones que contienen 5-MeO-DMT además de otros ingredientes activos, se describió que la mayoría de los encuestados con trastornos psiquiátricos autodeclarados, como ansiedad, depresión, problemas de consumo de sustancias y trastorno de estrés postraumático, percibían mejoras en los síntomas relacionados con esos trastornos (Davis AK et al., J Psychopharmacol. 2018 Jul;32(7):779-792). Sin embargo, como señalan los autores, "este estudio es transversal, carece de una medida validada de los síntomas psiquiátricos y de una evaluación del tratamiento psiquiátrico previo, incluyó a muchos politoxicómanos, lo que limita cualquier inferencia causal en la relación entre el uso de 5-MeO-DMT y una mejoría de los síntomas, y por tanto las asociaciones de beneficios psiquiátricos siguen siendo observacionales".

[0050] La aplicación de 5-MeO-DMT junto con un inhibidor de MAO conduce a un efecto farmacológico mejorado y prolongado, pero también puede conducir a una mayor toxicidad. Las vías de administración más comúnmente descritas para la 5-MeO-DMT en el contexto ritual o recreativo son la inhalación de humo o vapor o la insuflación intranasal, pero también se han descrito otras vías como la aplicación intravenosa, rectal u oral, estando limitada la absorción por esta última vía por un importante efecto de primer paso, probablemente a través de la rápida acción de las enzimas MAO en el intestino y el hígado.

Efectos Ventajosos de la Invención

[0051] Los efectos ventajosos de la invención, en comparación con el estándar actual de atención en la indicación respectiva incluyen, pero no se limitan a: a) un mayor porcentaje de pacientes que experimentan una respuesta clínica, b) una respuesta clínica promedio mayor, c) un inicio más temprano de la respuesta clínica, d) una respuesta clínica más duradera, e) una respuesta clínica similar o mejor con menos o diferentes efectos secundarios y, por lo tanto, un mejor cumplimiento, y f) una respuesta clínica similar o mejor con un régimen terapéutico más conveniente con menos administraciones de fármacos y, por lo tanto, un mejor cumplimiento. En comparación con los psicodélicos previamente estudiados, la invención puede proporcionar además, por ejemplo, g) una respuesta clínica similar o mejor con una duración más corta de los efectos psicoactivos agudos después de la dosificación y, por lo tanto, una mayor comodidad y cumplimiento, h) un régimen de dosificación y una vía de administración mejorados con una mayor propensión y una mejor reproducibilidad del logro de experiencias psicodélicas máximas, al tiempo que se evitan dosis altas innecesarias y los efectos secundarios asociados, y con una mejor tolerabilidad y, por lo tanto, un mejor cumplimiento. Se señala además que los efectos ventajosos se logran en particular en pacientes resistentes al tratamiento, tal como se definen en el presente documento.

Definiciones

[0052] Tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "5-MeO-DMT" se refiere a la base libre 5-MeO-DMT. Se contempla el uso típico de sales farmacéuticamente aceptables de 5-MeO-DMT. Un ejemplo de sal de este tipo es el clorhidrato. La cantidad ponderal adecuada de una sal a administrar puede calcularse a partir de la cantidad ponderal de la base libre, suponiendo que se utilicen cantidades equimolares.

[0053] Tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, un "paciente" a tratar es un sujeto humano diagnosticado con trastorno depresivo mayor por un profesional autorizado de acuerdo con la práctica médica aceptada. El diagnóstico puede ser, por ejemplo, de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - Quinta Edición (DSM-5) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría, que padece un trastorno mental, en particular trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno dismórfico corporal, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno alimentario o abuso de sustancias psicoactivas. El diagnóstico lo hará un médico o un psicólogo. No basta con que el propio sujeto humano considere que padece uno de los trastornos.

[0054] En el contexto de la presente invención, "ideación suicida" se refiere a pensar, considerar o planificar el suicidio. La presencia de ideación suicida en un paciente será diagnosticada por un médico o un psicólogo, utilizando protocolos y métodos establecidos para el diagnóstico de la suicidalidad. Por lo general, no basta con que el propio paciente considere que sufre ideación suicida. En algunas situaciones, un paciente que experimenta ideación suicida estará en riesgo inminente de suicidarse, o se considerará que tiene "intención de actuar".

[0055] Tal como se utilizan en el contexto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar" y "tratamiento" incluirán la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de compuestos y métodos según la presente invención para aliviar los signos y/o síntomas o eliminar la enfermedad, afección, o trastorno.

[0056] Tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significará la cantidad de compuesto activo o ingrediente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o clínica en un ser humano que busca un investigador, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los signos y/o síntomas de la enfermedad, afección o trastorno que se está tratando.

[0057] "Respuesta clínica" incluye, pero no se limita a, mejoras en escalas de valoración como la escala de Impresión Clínica Global - Gravedad (CGI-S), la escala de Impresión Global del Paciente - Gravedad (PGI-S), la escala de Impresión Clínica Global - Mejora (CGI-I) o la escala de Impresión Global del Paciente - Mejora (PGI-I) y además incluye, pero sin limitarse a ellos, criterios de valoración como la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) o la Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton (HAM-D) de 17 ítems para el trastorno depresivo mayor y el trastorno depresivo persistente, síntomas de ansiedad e.g. el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI), la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) o el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) para el trastorno de ansiedad, la Escala de Trastorno de Estrés Postraumático Administrada por el Clínico (CAPS) para el trastorno de estrés postraumático, la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown modificada para el trastorno dismórfico corporal (BDD-YBOCS) para el trastorno dismórfico corporal, la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) para el trastorno obsesivo-compulsivo, aumento de peso para la anorexia nerviosa, frecuencia de episodios de atracón-purga para la bulimia nerviosa, frecuencia de episodios de atracón para el trastorno por atracón, duración de la abstinencia o reducción del consumo de sustancias en el abuso de sustancias psicoactivas y escalas de valoración de la suicidalidad como la Escala de Calificación de la Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS) o el ítem de pensamientos suicidas del MADRS para la ideación suicida o la escala de Impresión Clínica Global - Gravedad de la Suicidalidad - Revisada (CGI-SS-R) (la CGI-SS-R se deriva de la CGI-S, y se puntúa 0 = Normal, Nada Suicida; 1 = Suicida dudoso; 2 = Suicida leve; 3 = Suicida moderado; 4 = Suicida marcado; 5 = Suicida grave; 6 = Suicida extremo). Cuando se evalúa una respuesta clínica en un momento temprano tras la administración del fármaco (por ejemplo, a las 2 horas) basándose en criterios de valoración que se han desarrollado para un periodo de recuerdo más largo (por ejemplo, normalmente 7 días para el MADRS), puede aplicarse una modificación racional de dicho criterio de valoración (por ejemplo, cambiando el periodo de recuerdo del MADRS a 2 horas y arrastrando el ítem de sueño registrado en la línea de base antes de la administración del fármaco).

[0058] Tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "administración" (o "aplicación") significará la introducción de una cantidad, que puede ser una cantidad predeterminada, de compuesto activo o ingrediente farmacéutico en un paciente a través de cualquier vía. El compuesto activo se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

[0059] Tal como se utilizan en el contexto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los términos "dosis" y "dosificación" y "cantidad de dosificación" significarán la cantidad de compuesto activo o ingrediente farmacéutico que se administra a un paciente en una administración individual. Por "régimen de dosificación" se entenderá una secuencia definida de una o más administraciones individuales.

Aspectos de la invención

[0060] La presente invención se dirige a métodos mejorados para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, como se define en las reivindicaciones. La presente divulgación también se refiere a métodos mejorados para el tratamiento de trastornos mentales, en particular el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno alimentario y el abuso de sustancias psicoactivas, que comprenden la administración a un paciente según se define en el presente documento de una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El tratamiento de estos trastornos incluye, entre otros, el uso de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en los pacientes definidos en el presente documento con dicho trastorno e ideación suicida. El tratamiento de estos trastornos incluye específicamente el uso de 5-MeO-DMT o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en los pacientes aquí definidos con una forma resistente al tratamiento de un trastorno mencionado. Tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, "resistente al tratamiento" se define para el trastorno depresivo mayor y el trastorno depresivo persistente como la ausencia de mejoría adecuada con al menos dos ciclos adecuados de terapia farmacológica en el episodio actual de depresión, para el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal y el trastorno obsesivo-compulsivo como la ausencia de mejoría adecuada con al menos un ciclo adecuado de terapia farmacológica y al menos un ciclo adecuado de psicoterapia, y para el trastorno de la conducta alimentaria y el abuso de sustancias psicoactivas como la ausencia de mejoría adecuada tras al menos un ciclo adecuado de psicoterapia con o sin terapia farmacológica. Si una mejora es adecuada se evalúa en términos de respuesta clínica y si un curso terapéutico es adecuado se evalúa en términos de régimen, dosis, duración y cumplimiento. La adecuación es evaluada y documentada por un médico o psicólogo utilizando una serie de criterios definidos y no basta con que el propio paciente considere que un curso terapéutico anterior no fue adecuado o que no respondió adecuadamente. La adecuación puede evaluarse retrospectiva y prospectivamente.

[0061] El tratamiento de pacientes con trastorno de ansiedad incluye, entre otros, pacientes con trastorno de pánico, trastornos de ansiedad fóbica, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada. El tratamiento de pacientes con trastornos alimentarios incluye, entre otros, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón. El tratamiento de pacientes con abuso de sustancias incluye, entre otros, pacientes con trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con opiáceos, trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastornos relacionados con la cocaína, otros trastornos relacionados con estimulantes y dependencia de la nicotina.

[0062] Los trastornos preferentemente tratados según la divulgación son el trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo y la anorexia nerviosa, incluidas sus formas resistentes al

tratamiento. El trastorno tratado según la invención es el trastorno depresivo mayor, incluida su forma resistente al tratamiento, e incluidos los pacientes con trastorno depresivo mayor que tienen ideación suicida. En una realización, la cantidad de dosificación de 5-MeO-DMT administrada a un paciente, según se define en el presente documento, con un trastorno mental, en particular trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno dismórfico corporal, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno alimentario y abuso de sustancias psicoactivas, incluida una forma resistente al tratamiento de estos trastornos, e incluidos estos trastornos asociados con ideación suicida, está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, o cualquier cantidad del intervalo. Las cantidades específicas útiles son, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg y aproximadamente 10 mg. Se entiende que en esta realización se utiliza preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable de 5-MeO-DMT, y que las cantidades ponderales apropiadas de la sal a administrar pueden calcularse a partir de las cantidades ponderales indicadas de la base libre, suponiendo que se utilicen cantidades equimolares.

[0063] Nótese que en esta especificación, cuando se establecen rangos, tales como "aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg", el inventor contempla todos los valores discretos dentro de ese rango, algunos de los cuales se mencionan específicamente, pero todos los cuales no - simplemente con el propósito de brevedad.

[0064] En realizaciones preferidas, los métodos mejorados para el tratamiento de un paciente, según se define en el presente documento, con un trastorno mental, en particular trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno dismórfico corporal, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno alimentario y abuso de sustancias psicoactivas, incluida una forma resistente al tratamiento de estos trastornos, e incluidos estos trastornos asociados con ideación suicida, con una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-MeO-DMT, comprenden la aparición de una respuesta clínica no más tarde de unas 2 horas tras la administración de 5-MeO-DMT.

[0065] En realizaciones preferidas, los métodos mejorados para el tratamiento de un paciente, según se define en el presente documento, con un trastorno mental, en particular trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno dismórfico corporal, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno alimentario y abuso de sustancias psicoactivas, incluyendo una forma resistente al tratamiento de estos trastornos, e incluyendo estos trastornos asociados con ideación suicida, con una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-MeO-DMT, comprenden la persistencia de una respuesta clínica, incluida una respuesta clínica que se produjo no más tarde de unas 2 horas después de la administración de 5-MeO-DMT, hasta al menos aproximadamente 6 días después de la última administración de 5-MeO-DMT, preferentemente hasta al menos aproximadamente 14 días después de la última administración de 5-MeO-DMT, más preferentemente hasta al menos aproximadamente 28 días después de la última administración de 5-MeO-DMT.

[0066] En realizaciones preferidas, los métodos mejorados para el tratamiento de un paciente, según se define en el presente documento, con un trastorno mental, en particular trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno dismórfico corporal, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno alimentario y abuso de sustancias psicoactivas, incluida una forma resistente al tratamiento de estos trastornos, e incluidos estos trastornos asociados con ideación suicida, con una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-MeO-DMT comprenden la administración de más de una dosis única de 5-MeO-DMT.

[0067] En una realización preferida esta más de una dosis única de 5-MeO-DMT se administra a un paciente en uno o más bloques de tratamiento, cada bloque consiste en 2 a 7 administraciones, con no menos de aproximadamente 1 hora y no más de aproximadamente 24 horas entre cada administración dentro de cada bloque de tratamiento, y no menos de aproximadamente 6 días entre el final de un bloque de tratamiento y el comienzo del siguiente bloque de tratamiento.

[0068] En una realización aún más preferida, esta más de una dosis única de 5-MeO-DMT se administra a un paciente en uno o más bloques de tratamiento, cada bloque consta de 1 a 3 administraciones, con aproximadamente 24 horas entre cada administración dentro de cada bloque de tratamiento, y no menos de aproximadamente 6 días entre el final de un bloque de tratamiento y el inicio del siguiente bloque de tratamiento.

[0069] En una realización preferida, se administra más de una dosis única de 5-MeO-DMT a un paciente en uno o más bloques de tratamiento, cada bloque consiste en 1 a 3 administraciones, con aproximadamente 2 a 4 horas entre cada administración dentro de cada bloque de tratamiento, y no menos de aproximadamente 6 días entre el final de un bloque de tratamiento y el comienzo del siguiente bloque de tratamiento.

[0070] En una realización, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual en cada una de las administraciones y en cada uno de los bloques de tratamiento es constante para ese paciente individual y se selecciona entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg.

[0071] En una realización preferida, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual se selecciona de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg para la primera administración dentro de cada bloque de tratamiento, y luego aumenta con cada administración subsiguiente dentro de cada bloque de tratamiento hasta que se alcancen los 10 mg o se administren todas las administraciones dentro de ese bloque de tratamiento, lo que ocurra

primero.

[0072] En una realización aún más preferida, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual se selecciona de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg para la primera administración dentro de cada bloque de tratamiento, y luego aumenta con cada administración subsiguiente dentro de cada bloque de tratamiento hasta que se alcancen los 10 mg o se administren todas las administraciones dentro de ese bloque de tratamiento o el paciente haya experimentado una experiencia psicodélica máxima o el médico supervisor haya decidido que los aumentos de dosis adicionales son inapropiados en función de los efectos secundarios observados.

[0073] Para las realizaciones en las que la cantidad de dosificación aumenta para las administraciones subsiguientes, la cantidad de dosificación para la siguiente administración se determina añadiendo aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 3 mg, preferiblemente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3 mg, a la cantidad de dosificación de la administración anterior. Por ejemplo, si la cantidad de dosificación de la primera administración fue de 1 mg y el aumento de la cantidad de dosificación es de 3 mg, a menos que se haya alcanzado uno de los criterios de interrupción mencionados anteriormente, entonces la cantidad de dosificación de la segunda administración será de 4 mg. Preferiblemente, la dosis para la tercera administración será de 7 mg.

[0074] En una realización preferida, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual en cada bloque de tratamiento se selecciona de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg para la primera administración, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima dentro de ese bloque de tratamiento o que el médico supervisor haya decidido que los aumentos de dosis adicionales son inapropiados en función de los efectos secundarios observados, a una dosis seleccionada de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 6 mg para la segunda administración, y de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 9 mg para la tercera administración. Las cantidades específicas útiles para la primera, segunda y tercera administración son, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, y aproximadamente 8 mg.

[0075] En otra realización preferida, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual se selecciona entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 mg para la primera administración del primer bloque de tratamiento, y luego aumenta con cada administración subsiguiente dentro de ese primer bloque de tratamiento hasta que se alcancen los 10 mg o se administren todas las administraciones dentro de ese bloque de tratamiento o el paciente haya experimentado una experiencia psicodélica máxima o el médico supervisor haya decidido que los aumentos de dosis adicionales son inapropiados basándose en los efectos secundarios observados, con esa dosis más alta en ese primer bloque de tratamiento siendo usada como la dosis para todos los bloques de tratamiento subsiguientes y administraciones dentro de esos bloques de tratamiento subsiguientes. Por ejemplo, si la dosis más alta en el primer bloque de tratamiento fue de 8 mg porque el paciente experimentó una experiencia psicodélica máxima con esa dosis, entonces la dosis para todos los bloques de tratamiento posteriores y las administraciones dentro de esos bloques de tratamiento posteriores será de 8 mg.

[0076] En una realización más preferida, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual se selecciona de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg para la primera administración del primer bloque de tratamiento, y luego se incrementa, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima dentro de ese bloque de tratamiento o que el médico supervisor haya decidido que los incrementos adicionales de dosis son inapropiados en base a los efectos secundarios observados, a una dosis seleccionada entre aproximadamente 4 mg y aproximadamente 6 mg para la segunda administración del primer bloque de tratamiento, y entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 9 mg para la tercera administración del primer bloque de tratamiento, utilizándose la dosis más alta en ese primer bloque de tratamiento como dosis para todos los bloques de tratamiento posteriores y administraciones dentro de esos bloques de tratamiento posteriores. Las cantidades específicas útiles para la primera, segunda y tercera administración en el primer bloque de tratamiento son, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, y aproximadamente 8 mg.

[0077] Se entiende que una sal farmacéuticamente aceptable de 5-MeO-DMT se utiliza preferentemente en todo el régimen de dosificación anterior, y que las cantidades ponderales apropiadas de la sal a administrar pueden calcularse a partir de las cantidades ponderales indicadas de la base libre, suponiendo que se utilizan cantidades equimolares.

[0078] Según la invención, la 5-MeO-DMT no se administra preferentemente junto con un inhibidor de la MAO.

[0079] La aparición de una "experiencia psicodélica máxima" en un paciente puede identificarse mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 ítems (MEQ30) (como se describe en Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90; elementos de puntuación mostrados en el ejemplo 4).

[0080] La ocurrencia de una "experiencia psicodélica máxima" en un paciente también puede identificarse mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible de la dimensión Oceanic Boundlessness (OBN) del cuestionario Altered States of Consciousness (ASC) (como se describe en Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8:974).

[0081] La ocurrencia de una "experiencia psicodélica máxima" en un paciente también puede identificarse a través del logro de una puntuación de al menos 75 en la Puntuación Total del Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ), que promedia las respuestas puntuadas por el paciente de 0 a 100 para las siguientes tres preguntas: 1. 1. La intensidad de la experiencia 2. ¿Hasta qué punto perdió el control? 3. ¿Hasta qué punto fue profunda (es decir, significativa) la experiencia?

[0082] La cantidad terapéuticamente eficaz de 5-MeO-DMT se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. La administración por estas vías puede asegurar un rápido inicio de acción. Una vía de administración preferida es la intramuscular, es decir, la inyección intramuscular.

[0083] La 5-MeO-DMT puede emplearse preferentemente como una sal farmacéuticamente aceptable en forma de una formulación para administración por inyección, siendo conocidos en la técnica ejemplos de excipientes y vehículos para tales formulaciones.

[0084] El paciente también puede recibir intervenciones psicoterapéuticas.

[0085] Según la invención, la enfermedad a tratar es el trastorno depresivo mayor. En esta misma realización específica, el paciente puede sufrir una forma de trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. En esta misma realización específica, el paciente también puede sufrir ideación suicida con intención de actuar, y se le puede considerar en riesgo inminente de suicidio. En esta misma realización específica, la cantidad de dosificación de 5-MeO-DMT administrada a un paciente, según se define en el presente documento, con un trastorno depresivo mayor, está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, y se administra por vía intramuscular en forma de una formulación para administración basada en una sal farmacéuticamente aceptable de 5-MeO-DMT, cuya cantidad en peso puede calcularse a partir de las cantidades en peso indicadas de la base libre de 5-MeO-DMT, suponiendo que se utilizan cantidades equimolares. Las cantidades específicas útiles de 5-MeO-DMT en esta realización específica son, por ejemplo, alrededor de 1 mg, alrededor de 2 mg, alrededor de 3 mg, alrededor de 4 mg, alrededor de 5 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, y alrededor de 10 mg.

[0086] En esta misma realización específica, una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes de la administración de 5-MeO-DMT, o una respuesta clínica evaluada como al menos una puntuación de "muy mejorada" en las puntuaciones CGI-I o PGI-I, se produce a más tardar unas 2 horas después de la administración de 5-MeO-DMT.

[0087] En esta misma realización específica, se produce una remisión de los síntomas depresivos evaluados mediante una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, a más tardar unas 2 horas después de la administración de 5-MeO-DMT.

[0088] En esta misma realización específica, una respuesta clínica evaluada mediante una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D en comparación con la puntuación respectiva antes de la administración de 5-MeO-DMT, o una respuesta clínica evaluada mediante una puntuación de al menos "muy mejorada" en las puntuaciones CGI-I o PGI-I persiste hasta al menos 6 días después de la última administración de 5-MeO-DMT. En las puntuaciones CGI-I o PGI-I, incluida una respuesta clínica que se produjo no más tarde de unas 2 horas después de la administración de 5-MeO-DMT, persiste hasta al menos aproximadamente 6 días después de la última administración de 5-MeO-DMT, preferiblemente hasta al menos aproximadamente 14 días después de la última administración de 5-MeO-DMT, más preferiblemente hasta al menos aproximadamente 28 días después de la última administración de 5-MeO-DMT.

[0089] Según la invención, la enfermedad a tratar es el trastorno depresivo mayor. En esta misma realización específica, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual se selecciona entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg para la primera administración del primer bloque de tratamiento, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima dentro de ese bloque de tratamiento o que el médico supervisor haya decidido que los aumentos adicionales de dosis son inapropiados sobre la base de los efectos secundarios observados, a una dosis seleccionada entre aproximadamente 4 mg y aproximadamente 6 mg para la segunda administración del primer bloque de tratamiento, y entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 9 mg para la tercera administración del primer bloque de tratamiento, utilizándose la dosis más alta en ese primer bloque de tratamiento como dosis para todos los bloques de tratamiento posteriores y administraciones dentro de esos bloques de tratamiento posteriores. Las cantidades específicas útiles para la primera, segunda y tercera administración en el primer bloque de tratamiento son, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, y aproximadamente 8 mg. En esta misma realización específica, el intervalo entre cada administración dentro del primer bloque de tratamiento es de aproximadamente 3 horas. En esta misma realización específica, la 5-MeO-DMT se administra por vía intramuscular en forma de una formulación para administración basada en una sal farmacéuticamente aceptable de 5-MeO-DMT, cuya cantidad en peso puede calcularse a partir de las cantidades en peso indicadas de la base libre de 5-MeO-DMT, suponiendo que se utilizan cantidades equimolares. En esta misma realización específica, la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima se identifica mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 ítems (MEQ30) (como se describe en Barrett FS, J

Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90) o mediante la obtención de una Puntuación Total del Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ) de al menos 75.

5 **[0090]** Según la invención, la enfermedad a tratar es el trastorno depresivo mayor. En esta misma realización específica, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual en cada bloque de tratamiento se selecciona entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg para la primera administración, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima dentro de ese bloque de tratamiento o que el médico supervisor haya decidido que los aumentos de dosis adicionales son inapropiados en función de los efectos secundarios observados, a una dosis seleccionada entre aproximadamente 4 mg y aproximadamente 6 mg para la
10 segunda administración, y entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 9 mg para la tercera administración. Las cantidades específicas útiles para la primera, segunda y tercera administración en el primer bloque de tratamiento son, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, y aproximadamente 8 mg. En esta misma realización específica, el intervalo entre cada administración dentro de cada bloque de tratamiento es de unas 3 horas y el intervalo entre el final de un bloque de tratamiento y el inicio del siguiente bloque de tratamiento es de aproximadamente 6 días.
15 En esta misma realización específica, la 5-MeO-DMT se administra por vía intramuscular en forma de una formulación para administración basada en una sal farmacéuticamente aceptable de 5-MeO-DMT, cuya cantidad en peso puede calcularse a partir de las cantidades en peso indicadas de la base libre de 5-MeO-DMT, suponiendo que se utilizan cantidades equimolares. En esta misma realización específica, la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima se identifica mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 ítems (MEQ30) (como se describe en Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90) o mediante la obtención de una Puntuación Total del Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ) de al menos 75.

25 **[0091]** En una realización específica, la enfermedad a tratar es el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. En esta misma encarnación específica, el paciente puede sufrir ideación suicida con intención de actuar, y se le puede considerar en riesgo inminente de suicidio. En esta misma realización específica, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual se selecciona entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg para la primera administración del primer bloque de tratamiento, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado
30 una experiencia psicodélica máxima dentro de ese bloque de tratamiento o que el médico supervisor haya decidido que los aumentos adicionales de dosis son inapropiados sobre la base de los efectos secundarios observados, a una dosis seleccionada entre aproximadamente 4 mg y aproximadamente 6 mg para la segunda administración del primer bloque de tratamiento, y entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 9 mg para la tercera administración del primer bloque de tratamiento, utilizándose la dosis más alta en ese primer bloque de tratamiento como dosis para todos los bloques de
35 tratamiento posteriores y administraciones dentro de esos bloques de tratamiento posteriores. Las cantidades específicas útiles para la primera, segunda y tercera administración en el primer bloque de tratamiento son, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, y aproximadamente 8 mg. En esta misma realización específica, el intervalo entre cada administración dentro del primer bloque de tratamiento es de aproximadamente 3 horas. En esta misma realización específica, la 5-MeO-DMT se administra por vía intramuscular en forma de una formulación para administración basada en una sal farmacéuticamente aceptable de 5-MeO-DMT, cuya cantidad en peso puede calcularse a partir de las cantidades en peso indicadas de la base libre de 5-MeO-DMT, suponiendo que se utilizan cantidades equimolares. En esta misma realización específica, la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima se identifica mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 ítems (MEQ30) (como se describe en Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90) o mediante la obtención de una Puntuación Total del Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ) de al menos 75.

[0092] En otra realización específica, la enfermedad a tratar es un trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. En esta misma realización específica, la cantidad de dosis de 5-MeO-DMT administrada a un paciente individual en cada bloque de tratamiento se selecciona entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg para la primera administración, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima dentro de ese bloque de tratamiento o que el médico supervisor haya decidido que los aumentos de dosis adicionales son inapropiados en función de los efectos secundarios observados, a una dosis seleccionada entre aproximadamente 4 mg y aproximadamente 6 mg para la segunda administración, y entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 9 mg para la tercera administración. Las cantidades específicas útiles para la primera, segunda y tercera administración en el primer bloque de tratamiento son, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, y aproximadamente 8 mg. En esta misma realización específica, el intervalo entre cada administración dentro de cada bloque de tratamiento es de unas 3 horas y el intervalo entre el final de un bloque de tratamiento y el inicio del siguiente bloque de tratamiento es de aproximadamente 6 días. En esta misma realización específica, la 5-MeO-DMT se administra por vía intramuscular en forma de una formulación para administración basada en una sal farmacéuticamente aceptable de 5-MeO-DMT, cuya cantidad en peso puede calcularse a partir de las cantidades en peso indicadas de la base libre de 5-MeO-DMT, suponiendo que se utilizan cantidades equimolares. En esta misma realización específica, la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima se identifica mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 ítems (MEQ30) (como se describe en Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90) o mediante la obtención de una Puntuación Total del Cuestionario de

Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ) de al menos 75.

Formas de Realización

5 **[0093]** A continuación se enumeran realizaciones específicas de la presente invención.

[0094] Se subraya que las realizaciones y reivindicaciones que describen que una respuesta clínica a) se produce no más tarde de un punto de tiempo especificado, b) persiste hasta al menos un punto de tiempo especificado, o c) está presente en un punto de tiempo especificado "después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma" incluyen, a través de dependencias de otras realizaciones y reivindicaciones, tales como realizaciones y reivindicaciones en las que a) la "última administración" es en realidad la primera administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y b) la "última administración" es en realidad la administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el paciente experimentó una experiencia psicodélica máxima, que puede ser la primera administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pero también puede ser una administración posterior de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una dosis mayor que la primera administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Realizaciones relacionadas con el tratamiento del trastorno depresivo mayor

20 **[0095]**

- 25 1. 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en un paciente diagnosticado de trastorno depresivo mayor por un profesional licenciado de acuerdo con la práctica médica aceptada.
- 30 2. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en la realización 1, en el que el trastorno se diagnostica de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - Quinta Edición (DSM-5) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría.
- 35 3. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 o 2, en las que el paciente padece un trastorno depresivo mayor moderado o grave indicado por una puntuación de 20 o más en la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) o por una puntuación de 17 o más en la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D).
- 40 4. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en la realización 3, en el que el paciente sufre de trastorno depresivo mayor grave como se indica por una puntuación MADRS de 35 o más o por una puntuación HAM-D de 25 o más.
- 45 5. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 1 a 4, en el que el paciente es diagnosticado con una forma resistente al tratamiento del trastorno depresivo mayor.
- 50 6. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 1 a 5, en el que el paciente sufre además de ideación suicida.
- 55 7. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en la realización 6, en el que el paciente sufre de ideación suicida con intención de actuar.
- 60 8. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 7, en las que el paciente está en riesgo inminente de suicidio.
- 65 9. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 8, en el que la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra a una dosis o en un régimen de dosificación que hace que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima.
10. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 9, en la que se administra una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de 5-MeO-DMT, o en la que se administran cantidades equimolares de la sal farmacéuticamente aceptable en lugar de 5-MeO-DMT.
11. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 9, en la que se administra una dosis de aproximadamente 2 mg; o de aproximadamente 5 mg; o de aproximadamente 8 mg, o en la que se administran cantidades equimolares de la sal farmacéuticamente aceptable en lugar de 5-MeO-DMT.
12. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 10, en el que la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra en una primera cantidad de dosificación para una primera administración; y la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra en cero a seis administraciones posteriores; en el que cada administración posterior utiliza una cantidad de dosificación mayor que la administración anterior a menos que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima.
13. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 12, en el que la 5-MeO-DMT se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg para una primera administración, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima, a una dosis de aproximadamente 4 mg a

aproximadamente 6 mg para una segunda administración, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima, a una dosis de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 9 mg para una tercera administración, o en la que se administran cantidades equimolares de la sal farmacéuticamente aceptable en lugar de 5-MeO-DMT.

14. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en la realización 13, en la que la primera dosis de 5-MeO-DMT es de aproximadamente 2 mg, la segunda dosis de 5-MeO-DMT es de aproximadamente 5 mg y la tercera dosis de 5-MeO-DMT es de aproximadamente 8 mg; o en la que se administran cantidades equimolares de la sal farmacéuticamente aceptable en lugar de 5-MeO-DMT.

15. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 12 a 14, en el que el intervalo entre dos administraciones es no menos de 1 hora y no más de 24 horas, tal como alrededor de 2 a 4 horas.

16. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 9 a 15, en el que la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima se identifica a través del logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencias Místicas revisado de 30 preguntas (MEQ30) o se identifica por alcanzar al menos el 60% de la puntuación máxima posible en la dimensión Oceanic Boundlessness (OBN) del cuestionario de Estados Alterados de Conciencia (ASC) o se identifica por alcanzar una Puntuación Total del Cuestionario de Experiencias Psicodélicas Máximas (PPEQ) de al menos 75.

17. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en la realización 16, en la que la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima se identifica a través de la consecución de una Puntuación Total del Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ) de al menos 75.

18. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que la 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra mediante inyección intramuscular.

19. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 18, en el que una respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación de la Impresión Clínica Global - Mejora (CGI-I) o la puntuación de la Impresión Global del Paciente - Mejora (PGI-I), se produce a más tardar unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 19, en el que la respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación CGI-I o la puntuación PGI-I, persiste hasta al menos 6 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

21. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 20, en el que la respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación CGI-I o la puntuación PGI-I, persiste hasta al menos 14 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

22. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 21, en el que la respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación CGI-I o la puntuación PGI-I, persiste hasta al menos 28 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

23. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 22, en el que una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, se produce a más tardar unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 23, en el que una remisión de los síntomas depresivos, evaluada por una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, se produce a más tardar unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 24, en el que la respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, persiste hasta al menos 6 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

26. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 25, en el que hay una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 75% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, el día 7 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

27. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 26, en el que el paciente está en remisión de los síntomas depresivos, evaluados por

una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, el día 7 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

28. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 27, en el que la respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, persiste hasta al menos 14 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

29. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 28, en el que hay una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 75% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, el día 14 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 29, en el que el paciente está en remisión de los síntomas depresivos, evaluados por una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, el día 14 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

31. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 30, en el que la respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, persiste hasta al menos 28 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

32. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 31, en el que hay una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 75% de la puntuación MADRS o HAM-D, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, el día 28 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

33. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 32, en el que el paciente está en remisión de los síntomas depresivos, evaluados por una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, el día 28 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

34. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 33, en las que la 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en uno o más bloques de tratamiento.

35. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en la realización 34, en el que un bloque de tratamiento posterior se administra no menos de aproximadamente 6 días después del bloque de tratamiento precedente.

36. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso como en las realizaciones 34 a 35, en el que el primer bloque de tratamiento comprende la administración de 5-MeO-DMT o sal de la misma como se define en las realizaciones 9 a 18.

37. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 34 a 36, en las que el primer bloque de tratamiento comprende de 1 a 7 administraciones de la dosis a la que el paciente experimentó un pico de experiencia, con no menos de aproximadamente 1 hora y no más de aproximadamente 24 horas entre cada administración.

38. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 34 a 37, en el que cada bloque de tratamiento comprende de 1 a 7 administraciones con no menos de aproximadamente 1 hora y no más de aproximadamente 24 horas entre cada administración dentro de cada bloque de tratamiento.

39. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 34 o 38, en el que el segundo bloque de tratamiento y cualquier bloque de tratamiento posterior comprende una o más administraciones de la dosis más alta de 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada durante el primer bloque de tratamiento.

40. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso como en las realizaciones 1 a 33, en el que la 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en dos o más bloques de tratamiento; en el que en el primer bloque de tratamiento la 5-MeO-DMT o la sal de la misma se administra en una primera cantidad de dosificación para una primera administración; y la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra en el primer bloque de tratamiento en cero a seis administraciones subsiguientes; en donde cada administración subsiguiente utiliza una cantidad de dosificación mayor que la administración anterior, a menos que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima; donde la aparición de una experiencia psicodélica máxima se identifica mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 ítems (MEQ30) o se identifica mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible de la dimensión Oceanic Boundlessness (OBN) del

cuestionario de Estados Alterados de Conciencia (ASC); en el que el intervalo entre dos administraciones en el primer bloque de tratamiento no es inferior a 1 hora ni superior a 24 horas; en el que el segundo y cualquier bloque de tratamiento posterior incluye una única administración de la dosis más alta de 5-MeO-DMT o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada durante el primer bloque de tratamiento; en el que un bloque de tratamiento posterior se administra no menos de 6 días después del bloque de tratamiento anterior.

41. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso como en las realizaciones 1 a 33, en el que la 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en dos o más bloques de tratamiento; en el que en el primer bloque de tratamiento la 5-MeO-DMT o la sal de la misma se administra en una primera cantidad de dosificación para una primera administración; y la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra en el primer bloque de tratamiento en cero a seis administraciones subsiguientes; en donde cada administración subsiguiente utiliza una cantidad de dosificación mayor que la administración anterior a menos que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima; en el que la aparición de una experiencia psicodélica máxima se identifica mediante la obtención de una puntuación total de al menos 75 en el Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ); en el que el intervalo entre dos administraciones en el primer bloque de tratamiento no es inferior a aproximadamente 1 hora ni superior a aproximadamente 24 horas; en el que el segundo y cualquier bloque de tratamiento posterior incluye una única administración de la dosis más alta de 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada durante el primer bloque de tratamiento; en el que un bloque de tratamiento posterior se administra no menos de aproximadamente 6 días después del bloque de tratamiento anterior.

[0096] La invención se define en las reivindicaciones.

Realizaciones relativas al tratamiento del trastorno depresivo mayor con ideación suicida con intención o con riesgo inminente de suicidio.

[0097]

1. 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en un paciente diagnosticado de trastorno depresivo mayor por un profesional colegiado de acuerdo con la práctica médica aceptada, y que también tenga ideación suicida con intención o riesgo inminente de suicidio, diagnosticado por un profesional colegiado de acuerdo con la práctica médica aceptada, en el que la 5-MeO-DMT se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

2. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en la realización 1, en el que el trastorno se diagnostica de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - Quinta Edición (DSM-5) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría.

3. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 o 2, en las que el paciente padece un trastorno depresivo mayor moderado o grave, indicado por una puntuación de 20 o más en la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) o por una puntuación de 17 o más en la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D) y se considera moderadamente suicida, marcadamente suicida, gravemente suicida o extremadamente suicida según la escala de Impresión Clínica Global - Gravedad de la Suicidalidad - Revisada (CGI-SS-R).

4. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en la realización 3, en el que el paciente sufre de trastorno depresivo mayor grave según lo indicado por una puntuación MADRS de 35 o más o por una puntuación HAM-D de 25 o más y se considera marcadamente suicida, severamente suicida o extremadamente suicida basado en la escala de la Impresión Clínica Global - Gravedad de la Suicidalidad - Revisada (CGI-SS-R).

5. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 1 a 4, en el que el paciente es diagnosticado con una forma resistente al tratamiento del trastorno depresivo mayor.

6. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 5, en el que la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra a una dosis o en un régimen de dosificación que hace que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima.

7. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 6, en la que se administra una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de 5-MeO-DMT, o en la que se administran cantidades equimolares de la sal farmacéuticamente aceptable en lugar de 5-MeO-DMT.

8. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 6, en la que se administra una dosis de aproximadamente 2 mg; o de aproximadamente 5 mg; o de aproximadamente 8 mg, o en la que se administran cantidades equimolares de la sal farmacéuticamente aceptable en lugar de 5-MeO-DMT.

9. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 7, en el que la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra en una primera cantidad

de dosificación para una primera administración; y la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra en cero a seis administraciones posteriores; en el que cada administración posterior utiliza una cantidad de dosificación mayor que la administración anterior a menos que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima.

10. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 9, en el que la 5-MeO-DMT se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg para una primera administración, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima, a una dosis de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 6 mg para una segunda administración, y luego se aumenta, a menos que el paciente ya haya experimentado una experiencia psicodélica máxima, a una dosis de aproximadamente 17 mg a aproximadamente 9 mg para una tercera administración, o en la que se administran cantidades equimolares de la sal farmacéuticamente aceptable en lugar de 5-MeO-DMT.

11. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en la realización 10, en la que la primera dosis de 5-MeO-DMT es de aproximadamente 2 mg, la segunda dosis de 5-MeO-DMT es de aproximadamente 5 mg, y la tercera dosis de 5-MeO-DMT es de aproximadamente 8 mg; o en la que se administran cantidades equimolares de la sal farmacéuticamente aceptable en lugar de 5-MeO-DMT.

12. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 9 a 11, en el que el intervalo entre dos administraciones es no menos de 1 hora y no más de 24 horas, tal como alrededor de 2 a 4 horas.

13. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 6 a 12, en el que la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima se identifica a través del logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencias Místicas revisado de 30 preguntas (MEQ30) o se identifica por alcanzar al menos el 60% de la puntuación máxima posible en la dimensión Oceanic Boundlessness (OBN) del Cuestionario de Estados Alterados de Conciencia (ASC) o se identifica por alcanzar una Puntuación Total del Cuestionario de Experiencias Psicodélicas Máximas (PPEQ) de al menos 75.

14. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en la realización 13, en la que la aparición de una experiencia psicodélica máxima se identifica a través de la consecución de una Puntuación Total del Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ) de al menos 75.

15. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que la 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra mediante inyección intramuscular.

16. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 15, en el que una respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación de la Impresión Clínica Global - Mejora (CGI-I) o la puntuación de la Impresión Global del Paciente - Mejora (PGI-I), se produce a más tardar unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

17. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 16, en el que la respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación CGI-I o la puntuación PGI-I, persiste hasta al menos 6 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

18. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 17, en el que la respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación CGI-I o la puntuación PGI-I, persiste hasta al menos 14 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

19. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 18, en el que la respuesta clínica, evaluada por al menos una puntuación de "muy mejorada" en la puntuación CGI-I o la puntuación PGI-I, persiste hasta al menos 28 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 19, en el que una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, y una reducción de al menos un nivel en la escala CGI-SS-R, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, se produce a más tardar unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

21. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 20, en el que la remisión de los síntomas depresivos y la ideación suicida, evaluada por una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, y una puntuación de Nada Suicida o Cuestionablemente Suicida en la escala CGI-SS-R, se produce a más tardar unas 2 horas después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

22. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 21, en el que la respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, y una reducción de al menos un nivel en la escala CGI-SS-R, en

comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, persiste hasta al menos 6 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

23. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 22, en el que hay una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 75% de la puntuación MADRS o HAM-D, y una reducción de al menos dos niveles en la escala CGI-SS-R, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, el día 7 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 23, en las que el paciente está en remisión de los síntomas depresivos y la ideación suicida, evaluados por una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, y una puntuación de Nada Suicida o Cuestionablemente Suicida en la escala CGI-SS-R, el día 7 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 24, en el que la respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, y una reducción de al menos un nivel en la escala CGI-SS-R, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, persiste hasta al menos 14 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

26. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 25, en el que hay una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 75% de la puntuación MADRS o HAM-D, y una reducción de al menos dos niveles en la escala CGI-SS-R, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, el día 14 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

27. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 26, en las que el paciente está en remisión de los síntomas depresivos y la ideación suicida, evaluados por una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, y una puntuación de Nada Suicida o Cuestionablemente Suicida en la escala CGI-SS-R, el día 14 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

28. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 27, en el que la respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 50% de la puntuación MADRS o HAM-D, y una reducción de al menos un nivel en la escala CGI-SS-R, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, persiste hasta al menos 28 días después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

29. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 28, en el que hay una respuesta clínica, evaluada por una mejora de al menos el 75% de la puntuación MADRS o HAM-D, y una reducción de al menos dos niveles en la escala CGI-SS-R, en comparación con la puntuación respectiva antes del tratamiento, el día 28 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 29, en las que el paciente está en remisión de los síntomas depresivos y la ideación suicida, evaluados por una puntuación MADRS igual o inferior a 10, o una puntuación HAM-D igual o inferior a 7, y una puntuación de Nada Suicida o Cuestionablemente Suicida en la escala CGI-SS-R, el día 28 después de la última administración de 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

31. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 1 a 30, en las que la 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en uno o más bloques de tratamiento.

32. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en la realización 31, en el que un bloque de tratamiento posterior se administra no menos de aproximadamente 6 días después del bloque de tratamiento precedente.

33. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso como en las realizaciones 31 a 32, en el que el primer bloque de tratamiento comprende la administración de 5-MeO-DMT o sal de la misma como se define en las realizaciones 9 a 18.

34. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 31 a 33, en las que el primer bloque de tratamiento comprende de 1 a 7 administraciones de la dosis a la que el paciente experimentó un pico de experiencia, con no menos de aproximadamente 1 hora y no más de aproximadamente 24 horas entre cada administración.

35. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las realizaciones 31 a 34, en el que cada bloque de tratamiento comprende de 1 a 7 administraciones con no menos de aproximadamente 1 hora y no más de aproximadamente 24 horas entre cada administración dentro de cada bloque de tratamiento.

36. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en las realizaciones 31 o 35, en el que el segundo bloque de tratamiento y cualquier bloque de tratamiento

posterior comprende una o más administraciones de la dosis más alta de 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada durante el primer bloque de tratamiento.

37. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso como en las realizaciones 1 a 30, en el que la 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en dos o más bloques de tratamiento; en el que en el primer bloque de tratamiento la 5-MeO-DMT o la sal de la misma se administra en una primera cantidad de dosificación para una primera administración; y la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra en el primer bloque de tratamiento en cero a seis administraciones subsiguientes; en donde cada administración subsiguiente utiliza una cantidad de dosificación mayor que la administración anterior, a menos que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima; donde la aparición de una experiencia psicodélica máxima se identifica mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad) del Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 ítems (MEQ30) o se identifica mediante el logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible de la dimensión Oceanic Boundlessness (OBN) del cuestionario de Estados Alterados de Conciencia (ASC); en el que el intervalo entre dos administraciones en el primer bloque de tratamiento no es inferior a 1 hora ni superior a 24 horas; en el que el segundo y cualquier bloque de tratamiento posterior incluye una única administración de la dosis más alta de 5-MeO-DMT o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada durante el primer bloque de tratamiento; en el que un bloque de tratamiento posterior se administra no menos de 6 días después del bloque de tratamiento anterior.

38. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso como en las realizaciones 1 a 30, en el que la 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en dos o más bloques de tratamiento; en el que en el primer bloque de tratamiento la 5-MeO-DMT o la sal de la misma se administra en una primera cantidad de dosificación para una primera administración; y la 5-MeO-DMT o sal de la misma se administra en el primer bloque de tratamiento en cero a seis administraciones subsiguientes; en donde cada administración subsiguiente utiliza una cantidad de dosificación mayor que la administración anterior a menos que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima; en el que la aparición de una experiencia psicodélica máxima se identifica mediante la obtención de una puntuación total de al menos 75 en el Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ); en el que el intervalo entre dos administraciones en el primer bloque de tratamiento no es inferior a aproximadamente 1 hora ni superior a aproximadamente 24 horas; en el que el segundo y cualquier bloque de tratamiento posterior incluye una única administración de la dosis más alta de 5-MeO-DMT o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada durante el primer bloque de tratamiento; en el que un bloque de tratamiento posterior se administra no menos de aproximadamente 6 días después del bloque de tratamiento anterior.

Ejemplos

[0098] Los siguientes Ejemplos se enumeran para facilitar la comprensión de la invención.

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

Ejemplo 1A - Administración de 5-MeO-DMT por inhalación

Sistema de vaporización Volcano Medic

[0099] Se generó un aerosol de 5-MeO-DMT por volatilización del fármaco mediante el Sistema de Vaporización Volcano Medic (Storz & Bickel, Alemania). El dispositivo consta de un generador de aire caliente y un globo de válvula desmontable desde el que el paciente inhala el aerosol. El generador de aire caliente puede generar temperaturas ajustables entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 210°C, con un caudal de aire de aproximadamente 12 litros por minuto. La parte central del dispositivo es la cápsula dosificadora a la que se aplican las dosis pertinentes de 5-MeO-DMT en una solución de etanol que se introduce en la cámara de llenado del dispositivo, donde se calienta mediante aire caliente. Las cápsulas dosificadoras contienen un pequeño disco de malla metálica de acero inoxidable apretada (llamado almohadilla de goteo o almohadilla de líquido). El fondo y la tapa de las cápsulas dosificadoras tienen orificios que permiten la circulación del aire a través de las cápsulas dosificadoras. Las cápsulas dosificadoras y la almohadilla de goteo tienen las siguientes características, basadas en mediciones de 10 cápsulas de muestra:

Ejemplo 1A, Tabla 1. Características de las cápsulas dosificadoras y las almohadillas de goteo.

[0100]

Elemento	Media (desviación estándar) ¹
Cápsula dosificadora sin tapa (diámetro exterior)	14.3 mm (0.03 mm)
Cápsula dosificadora sin tapa (altura)	8.0 mm (0.03 mm)
Cápsula dosificadora sin tapa (peso)	236.3 mg (2.6 mg)
Cápsula dosificadora con tapa (peso)	361.9 mg (2.6 mg)
Cápsula dosificadora con tapa y con almohadilla de goteo (peso)	1323.4 mg (52.5 mg)
Tapa (diámetro exterior)	14.4 mm (0.06 mm)
Tapa (altura)	3.2 mm (0.03 mm)
Tapa (peso)	125.6 mg (0.8 mg)
Número de agujeros (tapa)	33 (0)
Número de orificios (base de la cápsula dosificadora)	33 (0)
Diámetro de los agujeros en la tapa y la base.	1138 µm (57 µm)
Almohadilla de goteo (peso)	961.9 mg (52.2 mg)
Alambre de acero inoxidable en la almohadilla de goteo (diámetro)	113 µm (12 µm)
Alambre de acero inoxidable en la almohadilla de goteo (longitud)	1062.0 cm (55.8 cm)
Alambre de acero inoxidable en la almohadilla de goteo (área de superficie calculada)	37.78 cm ² (1.99 cm ²)
Índice de peso/longitud de la almohadilla de goteo (mg/cm)	0.906 (0.013)

[0101] Todas las mediciones muestran la media y la desviación estándar para mediciones de 10 cápsulas, excepto para el diámetro de los agujeros en la tapa y la base, que se basa en 40 mediciones a través de 2 cápsulas y para el diámetro del alambre de acero inoxidable en la almohadilla de goteo, que se basa en 40 mediciones en diferentes lugares.

[0102] Etapa 1: Se prepara una solución madre de 5-MeO-DMT base libre en etanol al 100% en un matraz aforado, de modo que la dosis objetivo de 5-MeO-DMT base libre que se administrará por inhalación al voluntario o paciente esté contenida en un volumen de solución de 200 µl. Las dosis objetivo típicas oscilan entre 1 mg y 25 mg de 5-MeO-DMT. Por ejemplo, para una dosis objetivo de 18 mg de 5-MeO-DMT, se disolverán 90 mg de 5-MeO-DMT en etanol al 100% para un volumen final de solución de 1 ml. Las alícuotas de la solución madre pueden almacenarse en viales hasta su uso posterior.

[0103] Etapa 2: Se transfieren 200 µl de la solución a una cápsula dosificadora que contiene la almohadilla de goteo (Storz & Bickel, Alemania) y, a continuación, se cierra la cápsula dosificadora con su tapa.

[0104] Etapa 3: La cápsula dosificadora llena con la solución etanólica de 5-MeO-DMT se transfiere a la cámara de llenado de un primer Vaporizador Volcano Medic, que ha sido precalentado con la temperatura fijada en 55°C. A continuación, se enciende el flujo de aire del vaporizador durante 60 segundos a la velocidad preestablecida de aproximadamente 12 l/min. El aire caliente fluirá a través de la cápsula dosificadora, permitiendo que el etanol se evapore, quedando la dosis objetivo de 5-MeO DMT en la cápsula, como una fina capa que cubre la malla metálica de acero inoxidable. La preparación precisa de la cápsula dosificadora puede confirmarse demostrando que el aumento de peso final de la cápsula en comparación con el peso de la cápsula vacía es aproximadamente igual a la dosis objetivo de 5-MeO-DMT.

[0105] Etapa 4: La cápsula dosificadora preparada se retira de la cámara de llenado. A continuación, se transfiere a la cámara de llenado de un segundo Vaporizador Volcano Medic, que ha sido precalentado con la temperatura ajustada a 210°C y el flujo de aire encendido durante al menos 5 minutos y luego apagado inmediatamente antes de la transferencia. Se monta un globo de inhalación con una válvula (Storz & Bickel, Alemania) en el zócalo de la cámara de llenado, se cierra herméticamente la cámara de llenado e inmediatamente después se conecta el flujo de aire durante exactamente 15 segundos al caudal preestablecido de aproximadamente 12 l/min, y luego se desconecta. Esto permitirá que la dosis completa de 5-MeO-DMT se aerosolice y se distribuya en aproximadamente 3 litros de aire en el globo de inhalación. La aerosolización precisa de la 5-MeO-DMT puede confirmarse demostrando que el peso de la cápsula ha vuelto aproximadamente a su peso inicial.

[0106] Etapa 5: A continuación, el globo se desconecta de la cámara de llenado, que cierra automáticamente la válvula. Una vez acoplada la boquilla al globo, el aerosol está listo para su administración inmediata al voluntario o paciente.

[0107] Etapa 6: Para prepararse para la administración, se pide al paciente que realice inicialmente 1-2 inhalaciones profundas con exhalaciones completas, finalizando esta secuencia con una exhalación profunda. A continuación, con la boquilla firmemente sujeta contra los labios, se inhala el volumen total y completo del globo de inhalación en una sola inhalación, manteniendo la respiración durante 10 ($\pm 2,5$) segundos, seguida de una exhalación normal. Tras completar el procedimiento de inhalación, se indicará al paciente que se tumbe.

Ejemplo 1B. Preparación del material de partida

[0108] Se disolvió 5-MeO-DMT (2,0 g) en MTBE (4 mL, 2,0 volúmenes) a 35-40°C antes de enfriarlo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante 50 minutos, no se observó cristalización, por lo que se redujo la temperatura del lote a 7-12°C durante 30 minutos. Tras agitar entre 7 y 12°C durante 10 minutos, se produjo la cristalización. A continuación, el lote se filtró tras una agitación de 1 hora entre 7 y 12°C. Tras lavar con MTBE (1 mL, 0,5 volúmenes), a 7-12°C, el lote se secó al vacío durante 3,5 horas para obtener un sólido naranja pálido en 1,02 g (recuperación del 50%). Se analizó la pureza del sólido aislado mediante HPLC. La pureza resultó ser del 99,74 %.

[0109] La tabla siguiente muestra el perfil de impurezas del material aislado.

Ejemplo 1B, Tabla 1. Perfil de impurezas del material aislado.

[0110]

Perfil de impureza		Pureza de HPLC (% de área)	
	RRT	Materia prima	Material aislado
	0.87	0.07	0.06
	0.90	0.04	0.02
	0.92	0.03	-
5-MeO-DMT	1.00	99.21	99.74
	1.18	<u>0.13</u>	<u>0.04</u>
	1.24	<u>0.15</u>	<u>0.02</u>
	1.28	0.02	<0.01
	1.64	-	0.02
	1.67	-	<0.01
	1.72	-	-
	1.96	0.02	-
	2.08	-	-
	2.11	-	-
	2.34	0.03	-
	2.38	<u>0.29</u>	<u>0.08</u>
	2.42	-	-
	2.61	-	-
	2.76	0.01	-
	2.82	-	-
	2.90	-	-

[0111] Los resultados del análisis indicaron que la pureza general del material se incrementó y las impurezas en RRT 1,18 y en RRT 1,24 se purgaron por debajo de 0,10%. La impureza en RRT 2,38 también se redujo por debajo del objetivo de NMT 0,10%.

[0112] El análisis del disolvente de la muestra indicó un nivel de MTBE de 17 ppm frente a un límite esperado de NMT 5000 ppm.

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

Ensayo clínico de 5-MeO-DMT administrado por vía inhalatoria a pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento.

Diseño del estudio:

[0113] Se realizó un ensayo clínico en el que se administró 5-MeO-DMT base libre (pureza no inferior al 99%) a pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (TRD). Los objetivos del estudio eran evaluar la seguridad y tolerabilidad, los efectos psicodélicos relacionados con la dosis y los efectos sobre diversas medidas de depresión de una dosis de un solo día de 5-MeO-DMT. El ensayo fue revisado y aprobado por la autoridad nacional competente y el comité local de ética médica. Los pacientes reclutados en el ensayo debían cumplir los criterios diagnósticos del Manual

Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - Quinta Edición (DSM-5) para el trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente y debían ser resistentes al tratamiento, aspectos ambos evaluados por un psiquiatra o psicólogo colegiado. Los pacientes que consumían alguna medicación o sustancia psicoactiva (como antidepresivos) debían suspenderla y observar un periodo de lavado antes de la administración de 5-MeO-DMT. El día de la administración, se administró a los pacientes una dosis única de 12 mg de 5-MeO-DMT mediante una sola inhalación, tal como se describe en el Ejemplo 1A. Se vigiló estrechamente a los pacientes durante 3,5 horas después de la administración, con visitas de seguimiento adicionales 1 día y 7 días después de la dosis. Diversas medidas relacionadas con la seguridad (por ejemplo, notificación de acontecimientos adversos, análisis de seguridad en laboratorio, constantes vitales, electrocardiograma (ECG), Escala de Estados Disociativos Administrada por el Clínico (CADSS), Prueba de Vigilancia Psicomotriz (PVT), Prueba de Sustitución de Símbolos Digitales (DSST)), medidas de la intensidad de los efectos psicodélicos (por ejemplo, Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ), Cuestionario de Estados Alterados de Conciencia (ASC), Cuestionario de Experiencia Mística (MEQ30), descripción subjetiva de la experiencia psicodélica), medidas de la gravedad de la depresión (Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), Escala de Impresión Global de Gravedad del Paciente (PGI-S), Escala de Impresión Global de Mejoría del Paciente (PGI-I)), y medidas psicológicas adicionales (por ejemplo, Escala de Calificación de la Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS), Escala Breve de Valoración Psiquiátrica (BPRS)). Los pacientes dispusieron de apoyo psicológico a través de un psicólogo y/o psiquiatra durante todo el estudio, pero no se les aplicó psicoterapia específica ni se les proporcionó medicación psicoactiva adicional.

Características de los pacientes:

[0114] Se reclutaron para el estudio dos pacientes con trastorno depresivo mayor diagnosticado por un psiquiatra según los criterios diagnósticos del DSM-5 (Ejemplo 2, Tabla 1). Los pacientes se consideraron resistentes al tratamiento porque no habían mostrado una mejoría adecuada a al menos dos cursos adecuados de terapia farmacológica en el episodio actual de depresión.

Ejemplo 2, Tabla 1. Características de los pacientes

[0115]

	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Femenino	Macho
Edad:	51 años	25 años
Respuesta inadecuada al curso adecuado de la terapia (n)*	2	2

* Número de ensayos con una respuesta inadecuada (mínimamente mejoró; sin cambios; mínimamente peor; mucho peor; mucho peor; mucho o mucho mejoró pero recayó en el mismo régimen) a un curso adecuado de terapia farmacológica en el episodio actual de depresión como se evaluó utilizando el Formulario de historial de tratamiento con antidepresivos - Formulario corto (ATHF-SF).

Resultados:

[0116] Los pacientes completaron todos los días de visita previstos. El procedimiento de inhalación fue realizado adecuadamente por los pacientes y fue bien tolerado sin acontecimientos adversos relacionados con la inhalación. Los primeros síntomas psicodélicos se produjeron pocos segundos después de la inhalación. La duración de la experiencia psicodélica juzgada por un observador externo fue de 16 minutos para el paciente 1 y de 40 minutos para el paciente 2.

[0117] A excepción de un aumento temporal, no clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca y la presión arterial poco después de la administración de 5-MeO-DMT, no se produjeron otros cambios dignos de mención en los parámetros vitales. Las evaluaciones del ECG (a las 3 horas de la administración), los análisis de laboratorio de seguridad (a las 3 horas y a los 7 días), la CADSS (a las 3 horas, al día y a los 7 días) y las pruebas cognitivas (PVT, DSST; al día y a los 7 días) fueron normales. Los pocos efectos adversos notificados fueron leves, de corta duración y se resolvieron espontáneamente al final del estudio (Ejemplo 2, Tabla 2).

Ejemplo 2, Tabla 2. Acontecimientos adversos notificados.

[0118]

	Paciente 1	Paciente 2
Día de la administración	Mareos	<i>Ninguno reportado</i>
Día 1:	Dolor de cabeza, flashback	Cefalea
Día 7:	Cefalea	<i>Ninguno reportado</i>

[0119] Todos los efectos adversos notificados fueron leves y se resolvieron espontáneamente al final del estudio.

[0120] Con respecto a la intensidad de la experiencia psicodélica, el paciente 1 cumplió los criterios para una experiencia psicodélica máxima basado en las tres puntuaciones evaluadas, mientras que el paciente 2 cumplió los criterios para el MEQ30 y el PPEQ, pero no para el ASC (Ejemplo 2, Tabla 3).

Ejemplo 2, Tabla 3. Medidas de la intensidad de los efectos psicodélicos

[0121]

	Paciente 1	Paciente 2
MEQ30		
Místico (0 a 5)	3.5	3.1
Estado de ánimo positivo (0 a 5)	4.5	4.0
Trascendencia Tiempo/Espacio (0 a 5)	3.7	3.5
Inefabilidad (0 a 5)	4.7	3.3
Promedio de puntuación total (0 a 5)	3.8	3.4
PPE logrado¹	Sí	Sí
ASC		
Oceanic Boundlessness (0-2700)	1696	1297
PPE logrado²	Sí	No
PPEQ		
Intensidad (0-100)	94	100
Pérdida de control (0-100)	45	58
Profundidad (0-100)	87	80
Puntaje total del PPEQ (0-100)	75.3	79.3
PPE logrado³	Sí	Sí

MEQ30, cuestionario de experiencia mística revisado de 30 ítems; ASC, Cuestionario de estados de conciencia alterados; PPEQ, Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima; PPE, experiencia Psicodélica Máxima. ¹Logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas (mística, estado de ánimo positivo, trascendencia del tiempo y del espacio e inefabilidad) de la MEQ30; ²Logro de al menos el 60% de la puntuación máxima posible de la dimensión sin límites Oceánicos del ASC; ³Logro de una puntuación total del PPEQ de al menos 75.

[0122] Sorprendentemente, los pacientes informaron de una mejora importante de sus síntomas depresivos evaluados

por el MADRS, PGI-S y PGI-I ya en el primer punto temporal de evaluación a las 2 horas de la administración del fármaco, profundizándose el efecto con el tiempo (Ejemplo 2, Tabla 4). Los pacientes también cumplían los criterios estándar de respuesta MADRS (al menos un 50% de mejoría con respecto al valor basal) y remisión MADRS (puntuación total MADRS igual o inferior a 10), puntuaban "Normal, nada enfermo" en el PGI-S e informaban de que sus síntomas depresivos habían "mejorado mucho" o "bastante" en el PGI-I en todos los puntos temporales de evaluación tras la administración del fármaco, lo cual es un resultado muy sorprendente.

[0123] Los pacientes también mejoraron en sus índices de suicidalidad tras la administración del fármaco, evaluados mediante el ítem de pensamientos suicidas de la MADRS y los ítems de ideación suicida de la C-SSRS. Otros síntomas psiquiátricos generales evaluados mediante la BPRS, como la preocupación somática, la ansiedad, la culpa y la tensión, también mejoraron tras la administración del fármaco.

[0124] De manera importante, el paciente 1 y el paciente 2 tuvieron una intensidad muy similar de efectos psicodélicos, que se correlacionaron con una respuesta clínica antidepressiva muy similar. Esta observación apoya que la aparición de un pico de experiencia es un mecanismo importante o, al menos, un marcador conductual sustitutivo del mecanismo subyacente de la eficacia terapéutica de la 5-MEO-DMT.

Ejemplo 2, Tabla 4. Escalas de síntomas al inicio, 2 horas, 1 día y 7 días después de la administración de 5-MeO-DMT.

[0125]

	Paciente 1				Paciente 2			
	B	2h	1d	7d	B	2h	1d	7d
MADRS¹	31	10	8	3	33	9	5	5
% de cambio MADRS frente a la línea de base	-	-68	-74	-90	-	-73	-85	-85
PGI-S²	5	1	1	1	5	1	1	1
PGI-I³	-	1	1	1	-	2	2	2
Ítem⁴ pensamientos suicidas MADRS	1	0	0	0	1	0	1	0
Ideación suicida C-SSRS⁵	Sí	No	No	No	No	No	No	No

BPRS⁶	42	27	18	18	45	26	19	18
Preocupación somática	3	2	1	1	4	1	1	1
Ansiedad	7	2	1	1	5	2	1	1
Sentimientos de culpa	5	1	1	1	5	1	1	1
Tensión	4	3	1	1	3	1	1	1
Estado de ánimo depresivo	6	2	1	1	5	3	1	1
Contenido de pensamiento inusual	1	1	1	1	6	1	1	1

B, línea de base; 2 h, 2 horas; 1d, 1 día; 7d, 7 días; ¹El MADRS es un cuestionario de diagnóstico de diez ítems que se utiliza para medir la gravedad de los episodios depresivos en pacientes con trastornos del estado de ánimo, donde cada ítem arroja una puntuación de 0 a 6 y la puntuación general varía de 0 a 60. Los puntos de corte habituales son: 0 a 6 - normal/sin síntomas, 7 a 19 - depresión leve, 20 a 34 - depresión moderada, >34 - depresión severa; el período de recuperación para MADRS al inicio del estudio fue la última semana, mientras que el período de recuperación a las 2 horas, 1 día y 7 días después de la dosificación abarcó desde el momento en que los efectos psicodélicos agudos después de la dosificación han disminuido hasta el momento de evaluación. En el punto de tiempo de 2 horas, el ítem de sueño no se evaluó. En cambio, la puntuación MADRS antes de la dosis para el elemento de sueño registrado al inicio del estudio antes de la dosificación se llevó adelante; ²La PGI-S para la depresión es una escala de 7 puntos que requiere que el paciente califique la gravedad de sus síntomas depresivos en el momento de la evaluación. Las posibles calificaciones son: 1, normal, nada enfermo; 2, Límite de enfermedad; 3, levemente enfermo; 4, moderadamente enfermo; 5, muy enfermo; 6, gravemente enfermo; 7, Extremadamente enfermo; ³La PGI-I para la depresión es una escala de 7 puntos que requiere que el paciente evalúe cuánto han mejorado o empeorado sus síntomas depresivos en relación con un estado inicial al comienzo de la intervención. La escala PGI-I se califica como una comparación con la línea de base: 1, muy mejorado; 2, muy mejorado; 3, mínimamente mejorado; 4, sin cambios; 5, mínimamente peor; 6, mucho peor; 7, mucho peor; ⁴El ítem de pensamientos suicidas de MADRS puntúa la intención de suicidio del paciente y varía de 0, Disfría de la vida y lo toma como si fuera 6, Planes explícitos de suicidio cuando hay una oportunidad. Preparaciones activas para el suicidio; ⁵El C-SSRS es un cuestionario detallado que evalúa tanto la conducta suicida como la ideación suicida, la tabla muestra si alguno de los ítems de ideación suicida estaba

presente; ⁶La BPRS está diseñada para detectar la presencia de varios síntomas psiquiátricos de una manera estructurada. 18 síntomas (preocupación somática, ansiedad, retraimiento emocional, desorganización conceptual, sentimientos de culpa, tensión, gestos y posturas, grandiosidad, estado de ánimo depresivo, hostilidad, desconfianza, comportamiento alucinatorio, retraso motor, falta de cooperación, contenido de pensamiento inusual, afecto embotado, excitación y desorientación) se puntúan y cada síntoma se puntúa en una escala del 1 al 7. Además de la BPRS total, se muestran las puntuaciones de los síntomas de BPRS individuales con los cambios más significativos después de la administración del fármaco.

Resumen y conclusiones:

[0126]

A. Una dosis única de 12 mg de 5-MeO-DMT administrada por vía inhalatoria se tolera bien e induce una respuesta clínica sorprendente y muy significativa en pacientes diagnosticados formalmente de trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. Una respuesta clínica tan significativa en pacientes resistentes al tratamiento hace plausible que también se produzca una respuesta clínica en pacientes no tratados previamente.

B. La respuesta clínica se produce rápidamente en las 2 horas siguientes a la administración de 5-MeO-DMT. Un inicio tan rápido es inusual y no se ha observado con las clases convencionales de antidepresivos, incluidos los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) y otros, que generalmente tardan de 4 a 6 semanas en mostrar su efecto.

C. Los pacientes experimentaron una remisión clínica en las 2 horas siguientes a una única administración de 5-MeO-DMT. Es muy superior a cualquier otra terapia aprobada para el trastorno depresivo mayor, y también a todos los agentes psicodélicos probados anteriormente.

D. La respuesta clínica se profundizó aún más durante el período de seguimiento de 7 días, aunque la 5-MeO-DMT sólo se administró una vez y ya no está eficazmente presente en el organismo durante este lapso de tiempo (véanse los datos farmacocinéticos en el Ejemplo 3 más adelante). Esta observación apoya el perfil clínico superior de la 5-MeO-DMT y permite intervalos de administración convenientes. Todas las clases convencionales de antidepresivos han sido medicamentos orales de administración crónica diaria.

E. Además de los efectos antidepresivos, también tuvieron un impacto positivo los criterios de valoración que evaluaban la ideación suicida, lo que respalda el uso de 5-MeO-DMT en pacientes con ideación suicida, incluidos los pacientes con ideación suicida activa con intención de actuar, e incluidos los pacientes con riesgo inminente de suicidio.

F. Además de los efectos antidepresivos, también se observaron efectos positivos en los criterios de valoración de otros síntomas psiquiátricos (como la preocupación somática, la ansiedad, la culpa y la tensión), lo que respalda el uso de la 5-MeO-DMT en pacientes con otras enfermedades mentales.

G. Se observó una correlación de la intensidad de los efectos psicodélicos agudos tras la administración de 5-MeO-DMT con los efectos agudos y a más largo plazo del tratamiento antidepresivo. Esto demuestra la ventaja de que alcanzar experiencias máximas más rápidamente, en una mayor proporción de pacientes, y con mejor reproducibilidad en un paciente individual, conducirá a un mejor perfil terapéutico. La observación de que las experiencias psicodélicas máximas ya pueden ocurrir con dosis bajas de 5-MeO-DMT en algunos pacientes (como 6 mg, véase el ejemplo 3 más adelante), mientras que otros pacientes necesitan dosis altas (como 18 mg, véase el ejemplo 3 más adelante) apoya la eficacia terapéutica de una amplia gama de dosis de 5-MeO-DMT, y apoya el concepto de que en pacientes que no han logrado una experiencia máxima después de una primera dosis de 5-MeO-DMT cualquier administración posterior debe utilizar una cantidad de dosis mayor que la administración anterior hasta que el paciente experimente una experiencia psicodélica máxima.

[0127] Cada uno de los aspectos mencionados de A) a G) es inesperado y de gran relevancia médica. Los aspectos A) a G) muestran que la 5-MeO-DMT tiene un perfil de eficacia significativamente mejorado en comparación con las terapias farmacológicas aprobadas para el trastorno depresivo mayor y con todos los agentes psicodélicos previamente probados, cuando se utiliza según la presente invención. Junto con la corta duración de los efectos psicodélicos agudos y el perfil de seguridad favorable, estos datos muestran que el problema técnico para proporcionar una terapia psicoactiva mejorada en un paciente con un trastorno depresivo mayor se resuelve con la presente invención. El problema técnico también se resuelve de forma plausible para el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés

postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno alimentario y el abuso de sustancias psicoactivas, basándose en los efectos de la 5-MeO-DMT sobre síntomas psiquiátricos específicos observados en este estudio.

5 Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

Ensayo clínico de 5-MeO-DMT administrado por inhalación a voluntarios sanos

Diseño del estudio:

10

[0128] Se realizó un ensayo clínico en el que se administró 5-MeO-DMT base libre (pureza no inferior al 99%) a diferentes niveles de dosis vía inhalación (como se describe en el Ejemplo 1) en un solo día a voluntarios sanos que tenían experiencias previas con el uso de psicodélicos sintéticos o de origen natural. El ensayo fue revisado y aprobado por la autoridad nacional competente y el comité local de ética médica. El juicio constaba de dos partes: Parte A, en la que se administraron dosis únicas de 5-MeO-DMT de 2 mg, 6 mg, 12 mg y 18 mg; y Parte B, en la que se administró una dosis inicial de 5-MeO-DMT de 6 mg y, a continuación, a menos que el participante ya hubiera experimentado una experiencia psicodélica máxima según el PPEQ o que el médico supervisor hubiera decidido que no era apropiado aumentar la dosis debido a los efectos secundarios observados, se administraron dosis posteriores de 12 mg y 18 mg con un intervalo de unas 3 horas entre cada administración. Los participantes en la Parte A sólo recibieron una dosis y no se les permitió recibir dosis más altas en partes posteriores de la Parte A ni participar en la Parte B. Se vigiló estrechamente a los participantes durante 3,5 horas después de la última dosis, con visitas de seguimiento adicionales 1 día y 7 días después de la dosificación. Se registraron diversas medidas relacionadas con la seguridad (por ejemplo, notificación de acontecimientos adversos, análisis de seguridad en laboratorio, constantes vitales, ECG, CADSS, PVT, DSST, tarea de memoria prospectiva (PMT)), así como medidas de la intensidad de los efectos psicodélicos (MEQ30, ASC, PPEQ, descripción subjetiva de la experiencia psicodélica). El análisis farmacocinético de los niveles plasmáticos de 5-MeO-DMT y bufotenina se realizó a 1 hora y 3 horas después de la administración del fármaco en la Parte A, y a 3 horas después de la administración del fármaco en la Parte B.

30

Características de los participantes:

[0129] Se reclutaron 18 participantes en la Parte A del estudio y 4 participantes en la Parte B. 9 participantes eran mujeres y 13 hombres. La mediana de edad era de 29 años (intervalo: 19 a 42 años). En la Parte A, 4 participantes recibieron 2 mg, 6 participantes recibieron 6 mg, 4 participantes recibieron 12 mg y 4 participantes recibieron 18 mg de 5-MeO-DMT. En la Parte B, 1 participante recibió 6 mg, 2 participantes recibieron 6 mg y luego 12 mg y un participante recibió 6 mg, 12 mg y luego 18 mg de 5-MeO-DMT.

35

Resultados:

40

[0130] Todos los participantes completaron todos los días de visita previstos. En la Parte A, el procedimiento de inhalación fue realizado adecuadamente por 14 de los 18 participantes, mientras que 2 participantes realizaron 2 secuencias de inhalación para inhalar el volumen total de inhalación, y 2 participantes sólo inhalaban aproximadamente % del volumen total de inhalación. En la Parte B, el procedimiento de inhalación fue realizado adecuadamente por 3 de los 4 participantes, mientras que 1 participante realizó una inhalación adecuada en el primer nivel de dosis, pero sólo inhaló aproximadamente % de la inhalación total en el segundo nivel de dosis. No se notificaron efectos adversos relacionados con la inhalación.

45

[0131] Los primeros síntomas psicodélicos se produjeron pocos segundos después de la inhalación en todos los participantes. La duración de la experiencia psicodélica juzgada por un observador externo fue de entre 7 y 30 minutos, aparentemente sin tendencias relacionadas con la dosis.

50

[0132] Salvo un aumento temporal, no clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca y la presión arterial poco después de la administración de 5-MeO-DMT, no se produjeron cambios dignos de mención en los parámetros vitales. La evaluación del ECG, los análisis de laboratorio de seguridad, el CADSS y las pruebas cognitivas (PVT, DSST, PMT) no presentaron observaciones.

55

[0133] Los acontecimientos adversos notificados fueron todos leves (excepto un acontecimiento moderado) y todos se resolvieron espontáneamente al final del estudio (Ejemplo 3, Tabla 1 para la Parte A; Ejemplo 3, Tabla 2 para la Parte B). Aunque el perfil general de tolerabilidad de la 5-MeO-DMT fue muy bueno, se observó que el grupo de dosis de 18 mg de la Parte A presentó el mayor número de acontecimientos adversos, y que éste fue el único grupo de dosis en el que se notificaron alucinaciones y flashbacks de la experiencia en los puntos temporales del día 1 y del día 7, respectivamente. En la Parte B, se notificaron pocos acontecimientos adversos a pesar de las hasta tres administraciones de 5-MeO-DMT en un solo día, y de hecho no se notificó ningún acontecimiento adverso para la dosis de 18 mg (que siguió a una dosis de 6 mg y otra de 12 mg).

60

Ejemplo 3, Tabla 1. Efectos adversos notificados en la Parte A del estudio

65

[0134]

Dosis (número de voluntarios)	Día de la administración	Día 1:	Día 7:
2 mg (n=4)			
Nauseas	2		
Taquicardia	1		
Visión borrosa	1		
6 mg (n=6)			
Ansiedad	1		
Torpeza		1	
Sensación de calor		1	
Cefalea	1	1	
Nauseas	1		
12 mg (n=4)			
Ansiedad	1		
Aumento de la frecuencia cardíaca	1 ¹		
18 mg (n=4)			
Nauseas	1		
Cefalea	1		
Hiperacusia		1	
Fatiga mental		1	
Escena retrospectiva			1
Alucinación		1	
Sueños anormales		1	
Insomnio		1	
Fatiga		1	

[0135] Se muestran los acontecimientos adversos posiblemente relacionados y probablemente relacionados. ¹Este evento fue moderado, todos los demás eventos fueron de gravedad leve.

Ejemplo 3, Tabla 2. Acontecimientos adversos notificados en la Parte B del estudio.

[0136]

Dosis (número de voluntarios)	Día de la administración	Día 1:	Día 7:
6 mg (n=4)			
Nauseas	1		
12 mg (n=3), después de 6 mg			
Cefalea	1		
Nauseas	1		
Fatiga	1		
Malestar en la cabeza	1		
18 mg (n = 1), después de 12 mg y 6 mg			
Ninguno reportado			

[0137] Se muestran los acontecimientos adversos posiblemente relacionados y probablemente relacionados. Todos los acontecimientos fueron de gravedad leve.

[0138] Con respecto a la intensidad de la experiencia psicodélica medida por el PPEQ en la Parte A, se observó una tendencia relacionada con la dosis para las preguntas individuales del PPEQ, para la puntuación total del PPEQ y para la fracción de pacientes que alcanzaron una experiencia psicodélica máxima para los niveles de dosis de 2 mg, 6 mg y 12 mg. Para el nivel de dosis de 18 mg, sin embargo, esta tendencia relacionada con la dosis sólo continuó para la pregunta de Pérdida de Control (Ejemplo 3, Tabla 3). Basándose en las descripciones subjetivas de los participantes, se descubrió que la experiencia psicodélica para el nivel de dosis de 18 mg se asociaba con un inicio muy rápido pero con pocos recuerdos del estado alterado de conciencia en algunos participantes, lo que puede explicar esta observación (en línea con el llamado fenómeno de "white-out"). En la Parte B, en la que los participantes empezaron con una dosis de 6 mg y recibieron dosis posteriores de 12 mg y 18 mg, si no habían alcanzado una experiencia psicodélica máxima con la dosis más baja, se observó que la intensidad de la experiencia psicodélica aumentaba con el incremento de la dosis en todos los participantes. Además, todos los participantes fueron capaces de alcanzar una experiencia psicodélica máxima en su nivel máximo de dosis individual, que fue de 6 mg para 1 participante, 12 mg para 2 participantes y 18 mg para 1 participante. En este nivel de dosis individual máxima, las puntuaciones de las preguntas individuales del PPEQ y de la puntuación total del PPEQ fueron más altas que en todos los grupos de dosis de la Parte A (Ejemplo 3, Tabla 3). No se pudieron identificar predictores del nivel de dosis individual máxima necesaria para alcanzar una experiencia psicodélica máxima.

Ejemplo 3, Tabla 3. Intensidad de los efectos psicodélicos medidos con el PPEQ en la Parte A y la Parte B

[0139]

	Parte A 2 mg (n=4)	Parte A 6 mg (n=6)	Parte A 12 mg (n=4)	Parte A 18 mg (n=4)	Parte B dosis máx. ¹ (n=4)
PPEQ					
Intensidad (0-100)	16	53	78	62	97
Pérdida de control (0-100)	4	37	69	80	94
Profundidad (0-100)	7	42	51	36	78
Puntaje total del PPEQ (0-100)	9.0	43.8	65.5	59.2	89.3
PPE logrado ²	0/4	1/6	2/4	1/4	4/4

[0140] Se muestran los resultados medios de todos los participantes del grupo respectivo. En la Parte A, los participantes recibieron sólo 1 dosis. En la Parte B, un participante recibió 6 mg y luego se sometió a una PPE, dos participantes recibieron 6 mg y luego 12 mg y luego se sometieron a una PPE y un participante recibió 6 mg, luego 12 mg y luego 18 mg y luego se sometió a una PPE. PPEQ, Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima; PPE, Experiencia Psicodélica Máxima. ¹Se muestran los datos de la dosis más alta para cada participante. ²Se muestra la fracción de participantes que alcanzaron una puntuación total del PPEQ de al menos 75.

[0141] Con respecto a los niveles plasmáticos de 5-MeO-DMT, se encontró que para cualquier dosis en la Parte A, los niveles plasmáticos ya eran muy bajos en el punto de tiempo de 1 hora, y que los niveles plasmáticos en la Parte A y la Parte B alcanzaron el nivel inferior de cuantificación (LLOQ) del ensayo de 5-MeO-DMT (0,014 ng/ml) en el punto de tiempo de 3 horas (Ejemplo 3, Tabla 4). Con respecto a los niveles plasmáticos del metabolito 5-MeO-DMT bufotenina, se observaron cantidades mínimas por debajo del LLOQ del ensayo de bufotenina (0,016 ng/ml) en tres participantes en el punto temporal de 1 hora, pero la bufotenina fue indetectable en todas las demás muestras.

Ejemplo 3, Tabla 4. Niveles plasmáticos de 5-MeO-DMT 1 hora y 3 horas después de la administración del fármaco.

[0142]

	Parte A 2 mg (n=4)	Parte A 6 mg (n=6)	Parte A 12 mg (n=4)	Parte A 18 mg (n=4)	Parte B 6 mg (n=4)	Parte B 6 mg, 12 mg (n=3)	Parte B 6 mg, 12 mg, 18 mg (n=1)
1 hora	0.38 (0.03- 0.69)	0.33 (0.09- 0.64)	0.19 (0.13- 0.29)	0.63 (0.15- 2.42)	-	-	
3 horas.	0.03 (0.01- 0.04)	0.02 (0.00- 0.06)	0.01 (0.01- 0.01)	0.04 (0.01- 0.24)	0.01 (0.00- 0.09)	0.03 (0.01- 0.05)	0.05 (0.05- 0.05)

[0143] Se muestra la mediana grupal (rango mínimo a máximo) de los niveles plasmáticos de 5-MeO-DMT en ng/ml.

Resumen y conclusiones:

[0144]

A. Los niveles de dosis de 5-MeO-DMT probados de 2 mg, 6 mg y 12 mg en la Parte A y el esquema de escalado de dosis individual en la Parte B con hasta tres administraciones de 5-MeO-DMT en un solo día fueron bien tolerados en todos los participantes y sólo se produjeron aproximadamente pocos acontecimientos adversos, principalmente leves y de corta duración.

B. En la Parte A, las experiencias psicodélicas iniciales mensurables se produjeron en el nivel de dosis de 2 mg. Se produjeron experiencias psicodélicas más significativas y una primera experiencia psicodélica máxima en el nivel de dosis de 6 mg. Se produjeron experiencias psicodélicas aún más intensas con la dosis de 12 mg, pero sólo 2/4 participantes alcanzaron una experiencia psicodélica máxima. La administración de una dosis aún mayor de 18 mg a un grupo no seleccionado de participantes no mostró un aumento adicional de las puntuaciones de experiencias psicodélicas ni de los índices de experiencias psicodélicas máximas, lo que posiblemente esté relacionado con un fenómeno de "white-out" en algunos pacientes con este nivel de dosis elevado. Además, las tasas de acontecimientos adversos cuando se administraron a un grupo no seleccionado fueron más elevadas en el grupo de 18 mg de la Parte A.

C. El régimen de dosis individual ascendente aplicado en la Parte B fue superior a todos los niveles de dosis individual de la Parte A, con puntuaciones medias más altas de la experiencia psicodélica, y 4/4 participantes alcanzaron una experiencia psicodélica máxima con la dosis individual más alta. El único participante al que se le administró una dosis de hasta 18 mg en la Parte B no experimentó ningún acontecimiento adverso, lo que respalda una vez más que un ajuste individual tiene un perfil terapéutico superior y evita dosis altas innecesarias.

D. Los niveles plasmáticos de 5-MeO-DMT son ya muy bajos una hora después de la administración, y apenas medibles a las 3 horas. Los niveles plasmáticos del metabolito 5-MeO-DMT bufotenina son apenas detectables en el punto temporal de 1 hora, e indetectables a las 3 horas. Estos datos farmacocinéticos concuerdan bien con la corta duración de los efectos psicodélicos tras la administración de 5-MeO-DMT.

[0145] En conclusión, las dosis estudiadas entre 2 mg y 18 mg administradas por inhalación fueron capaces de inducir experiencias psicodélicas, y las dosis de 6 mg, 12 mg y 18 mg de 5-MeO-DMT administradas por inhalación fueron capaces de inducir experiencias psicodélicas máximas en participantes sanos. Dado que el Ejemplo 2 hace plausible que las experiencias psicodélicas máximas se asocien con un beneficio terapéutico en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor y otras enfermedades mentales, puede predecirse que las cantidades de dosificación entre 4 mg y 20 mg, en particular entre 6 mg y 18 mg, de 5-MeO-DMT administradas por inhalación son cantidades terapéuticamente eficaces. Un régimen individualizado de dosificación ascendente, como el aplicado en la Parte B, proporciona una mayor probabilidad de alcanzar experiencias psicodélicas máximas junto con una tolerabilidad superior y, por lo tanto, proporciona un perfil terapéutico superior en comparación con la administración de una única dosis fija.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

El Cuestionario Revisado de Experiencias Místicas de 30 preguntas (MEQ30) (Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015 Nov 29;11(1182-90):

[0146] El siguiente cuestionario se aplica en situaciones en las que se necesita cuantificar la experiencia psicodélica aguda después del tratamiento con 5-MeO-DMT. Al final de las sesiones de tratamiento pertinentes, se entrega al paciente un formulario en papel y se le pide que valore el grado en que en algún momento de esa sesión experimentó alguno de los fenómenos que se enumeran a continuación, utilizando la escala que figura más abajo. A continuación, se calcula el MEQ30 y se evalúa la ocurrencia de una experiencia psicodélica máxima como se describe en las instrucciones de puntuación.

Escala:

- 0 - ninguno; en absoluto
- 1 - tan ligero no puede decidir
- 2 - leve
- 3 - moderado
- 4 - fuerte (equivalente en grado a cualquier otra experiencia fuerte)
- 5 - extremo (más que en cualquier otro momento de mi vida y más fuerte que el 4)

Fenómenos:

1. Pérdida del sentido habitual del tiempo.
2. Experiencia de asombro.
3. Sensación de que la experiencia no puede describirse adecuadamente con palabras.
4. Adquisición de conocimientos profundos experimentados a nivel intuitivo.
5. Sensación de haber experimentado la eternidad o el infinito.
6. Experiencia de unidad con objetos y/o personas percibidos en el entorno.
7. Pérdida de la sensación habitual de espacio.
8. Sentimientos de ternura y delicadeza.
9. Certeza del encuentro con la realidad última (en el sentido de poder "conocer" y "ver" lo que es realmente real en algún momento de su experiencia).
10. La sensación de no poder hacer justicia a la experiencia describiéndola con palabras.
11. Pérdida de la conciencia habitual de dónde se estaba.
12. Sensación de paz y tranquilidad.
13. Sensación de estar "fuera" del tiempo, más allá del pasado y del futuro.

14. Liberarse de las limitaciones del yo personal y sentir una unidad o vínculo con lo que se sentía más grande que el yo personal.

15. Sensación de estar a una altura espiritual.

16. Experiencia del ser puro y de la conciencia pura (más allá del mundo de las impresiones sensoriales).

17. Experiencia de éxtasis.

18. Experiencia de la intuición de que "todo es Uno".

19. Estar en un reino sin límites espaciales.

20. Experiencia de unidad en relación con un "mundo interior".

21. Sentido de reverencia.

22. Experiencia de atemporalidad.

23. Estar convencido, al recordar la experiencia, de que se encontró con la realidad última (es decir, que el paciente o probando "sabía" y "vio" lo que era realmente real).

24. Sentir que se experimentaba algo profundamente sagrado y santo.

25. Conciencia de la vida o presencia viva en todas las cosas.

26. Experiencia de la fusión del yo personal en un todo mayor.

27. Sensación de asombro o maravilla.

28. Experiencia de unidad con la realidad última.

29. Sentir que sería difícil comunicar la propia experiencia a otras personas que no hayan tenido experiencias similares.

30. Sentimientos de alegría.

Instrucciones de puntuación:

[0147] La puntuación de cada subescala individual se computa calculando la puntuación media (de la escala de 0 a 5) de los fenómenos pertenecientes a la subescala como se indica a continuación.

Subescala	Fenómenos pertenecientes a la subescala	Puntuación máxima posible
Mística	4, 5, 6, 9, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 28	75
Humor positivo	2, 8, 12, 17, 27, 30	30
Trascendencia del tiempo y el espacio.	1, 7, 11, 13, 19, 22	30
Inefabilidad	3, 10, 29	15

[0148] La puntuación total del MEQ30 se calcula tomando la respuesta media a todos los fenómenos. Se considera que los pacientes o probandos con una puntuación $\geq 60\%$ de la puntuación máxima posible en cada una de las cuatro subescalas del MEQ30 han experimentado una "experiencia psicodélica máxima".

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

Cuestionario sobre la Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ)

[0149] El Cuestionario de la Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ) ha sido desarrollado por el inventor como una alternativa mejorada a la dimensión de ilimitación oceánica del ASC y el MEQ30 para permitir una evaluación más simple y rápida de la intensidad de una experiencia psicodélica. El PPEQ consta de tres preguntas, todas ellas puntuables de 0 a 100 marcando una escala analógica visual entre 0 y 100 mm:

1. ¿Cómo de intensa fue la experiencia?

2. ¿Hasta qué punto perdiste el control?

3. ¿Hasta qué punto fue profunda (es decir, significativa) la experiencia?

[0150] La puntuación total del PPEQ es la media de las puntuaciones de las tres preguntas. Una "experiencia psicodélica máxima" se identifica mediante el logro de una puntuación PPEQTotal de al menos 75. Se ha observado una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación total del PPEQ y la dimensión de ilimitación oceánica del ASC, respectivamente la puntuación total del MEQ30, en el conjunto de datos descrito en el Ejemplo 3.

Ejemplo 6**Eficacia de la 5-MeO-DMT en el trastorno depresivo mayor - Ejemplo profético de ensayo clínico**

[0151] El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de 5-MeO-DMT en comparación con placebo para mejorar los síntomas del trastorno depresivo mayor. Este primer estudio se realizará en pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, pero esto no quiere decir que la 5-MeO-DMT no sea eficaz y no pueda utilizarse en pacientes con trastorno depresivo mayor no tratados. El estudio consta de una fase de cribado, una fase de tratamiento aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, una fase de evaluación y una fase de seguimiento con un nuevo tratamiento abierto opcional.

[0152] Fase de cribado: Un psiquiatra examinará a los pacientes para determinar si reúnen los requisitos para participar en el estudio, basándose en un amplio conjunto de criterios de inclusión y exclusión. También se informará detalladamente a los pacientes sobre los procedimientos del estudio, y los efectos y posibles efectos secundarios de la medicación y otros riesgos potenciales.

[0153] Los pacientes confirmarán su voluntad de participar en el estudio firmando un formulario de consentimiento. Los criterios de inclusión clave para el estudio son: 1) los participantes deben cumplir los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - Quinta Edición (DSM-5) para el Trastorno Depresivo Mayor, sin rasgos psicóticos, y 2) deben haber tenido una respuesta inadecuada a al menos 2 antidepresivos, al menos uno de ellos en el episodio actual de depresión. Los principales criterios de exclusión son: 1) paciente o familiar directo con diagnóstico actual o previo de un trastorno psicótico según el DSM-5; 2) pacientes con antecedentes de abuso de sustancias en el último año; 3) cualquier uso previo (recreativo) de 5-MeO-DMT; 4) participación previa en cualquier estudio clínico con cualquier otro alucinógeno, 5) alergias o hipersensibilidad conocidas o cualquier otra contraindicación a la 5-MeO-DMT o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación del fármaco del estudio, 6) tratamiento actual con un inhibidor de la monoaminoxidasa como isocarboxazida, fenelzina, selegilina o tranilcipromina, y 7) prueba de embarazo positiva, falta de anticoncepción adecuada.

[0154] Fase de tratamiento: Se trata de un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que compara la administración de 5-MeO-DMT con la administración de placebo. Ambos compuestos se administrarán mediante inyección intramuscular. La 5-MeO-DMT se suministrará en forma de su sal clorhidrato y una formulación para inyección intramuscular. Se entiende que las cantidades de dosificación para 5-MeO-DMT mencionadas a continuación se refieren a la cantidad en peso de la base libre y que las cantidades de dosificación para la sal clorhidrato de 5-MeO-DMT pueden calcularse suponiendo que se utilizan cantidades equimolares. Los pacientes ingresarán en el centro del estudio por la mañana. En primer lugar, el médico responsable del estudio, que es ciego para el grupo de tratamiento asignado, volverá a confirmar la elegibilidad del paciente para el estudio. En segundo lugar, las evaluaciones basales para el criterio de valoración primario (puntuación total de la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery Asberg [MADRS]) y todos los criterios de valoración secundarios relevantes serán realizadas por un evaluador entrenado que estará cegado para el grupo de tratamiento asignado. En tercer lugar, se informará al paciente sobre la aplicación mediante inyección intramuscular. En cuarto lugar, se administrará la primera dosis del fármaco del estudio (5-MeO-DMT o placebo) mediante inyección intramuscular. La dosis inicial que se aplicará en este estudio es de 2 mg de 5-MeO-DMT o placebo. Tras la inyección, el paciente se tumbará en una posición cómoda y en un entorno seguro (por ejemplo, en una colchoneta en el suelo) y será supervisado por el médico del estudio y un segundo observador entrenado. Se espera que el inicio de los síntomas psicodélicos se produzca a los pocos minutos de la administración intramuscular. La duración normal de los síntomas psicodélicos agudos tras la administración intramuscular de la 5-MeO-DMT es de unos 45 a 60 minutos. Una vez que los síntomas subjetivos hayan remitido, se evaluará la intensidad de la experiencia subjetiva mediante la evaluación de las respuestas al Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 preguntas (MEQ30) y al Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ). En caso de que se haya producido una experiencia psicodélica máxima

(definido como al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las 4 subescalas del MEQ30 o al menos una puntuación total del PPEQ de 75), el paciente puede ser dado de alta, pero como muy pronto dos horas después de la última dosis. Si no se produce ninguna experiencia psicodélica máxima, se administrará una dosis mayor de 5-MeO-DMT o placebo, ahora de 5 mg, a las 3 horas de la primera dosis según el mismo procedimiento que para la primera dosis. Puede administrarse una tercera dosis, ahora de 8 mg, tras otro intervalo de 3 horas, si no se ha alcanzado la experiencia psicodélica máxima y no se han producido efectos secundarios intolerables con ninguna de las dosis anteriores.

[0155] Fase de evaluación: El paciente tendrá visitas de seguimiento los días 7, 14 y 28 después de la última dosis de la medicación del estudio. En cada una de esas visitas se realizarán evaluaciones de eficacia y seguridad. El criterio de valoración principal del estudio será el cambio desde el inicio hasta el día 7 en la puntuación total MADRS. Los criterios de valoración secundarios clave serán la respuesta sostenida en la puntuación total de la MADRS (reducción del 50% de la puntuación total de la MADRS con respecto al valor basal) en el día 28 y el cambio con respecto al valor basal en el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva - Autoinforme de 16 ítems (QIDS-SR16) en el día 7 y el día 28. Otras evaluaciones de la eficacia incluyen el logro de la remisión, definida como una puntuación total MADRS ≤ 10 , la escala Calificación de la Depresión en Hamilton (HAM-D), la Impresión Clínica Global - Gravedad (CGI-S) y la Impresión Global del Paciente - Gravedad (PGI-S), y la Escala de 7 ítems del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7). Todos los criterios de valoración serán evaluados en cada punto temporal por un evaluador entrenado y cegado para el grupo de tratamiento asignado.

[0156] Fase de seguimiento y retratamiento opcional abierto: Después de la visita de 28 días, no se cegará a los pacientes ni a los médicos en cuanto a la asociación con el grupo de tratamiento, pero se realizarán más visitas mensuales de seguimiento con evaluaciones de eficacia y seguridad similares a las realizadas durante la fase cegada. Los pacientes que hayan logrado una reducción de al menos el 50% de la puntuación total MADRS con respecto al valor basal en el objetivo primario serán elegibles para un nuevo tratamiento trimestral con 5-MeO-DMT utilizando la dosis más alta administrada en la fase ciega, con el primer nuevo tratamiento en el día 28.

[0157] Análisis: El tratamiento se considerará eficaz si puede detectarse una diferencia significativa en el cambio desde el inicio hasta el día 7 en la puntuación total MADRS para el brazo activo de 5-MeO-DMT en comparación con el brazo placebo, tal como se define en el plan de análisis estadístico del estudio. El análisis de los criterios de valoración secundarios puede aportar más pruebas de la eficacia clínica.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

Eficacia de la 5-MeO-DMT en el trastorno de ansiedad - Ejemplo profético de ensayo clínico

[0158] El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de 5-MeO-DMT en comparación con el control activo para mejorar los síntomas de los trastornos de ansiedad. Este primer estudio se realizará en pacientes con trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento, pero no debe entenderse que la 5-MeO-DMT no tenga eficacia y no pueda utilizarse en pacientes con trastornos de ansiedad no tratados. El estudio consta de una fase de cribado, una fase aleatoria de tratamiento activo y controlado, una fase de evaluación, un paso cruzado de los participantes al otro brazo del estudio y, a continuación, otra fase de tratamiento activo y controlado y una fase de evaluación, así como una fase de seguimiento con un nuevo tratamiento abierto opcional.

[0159] Fase de cribado: Un psiquiatra examinará a los pacientes para determinar si reúnen los requisitos para participar en el estudio, basándose en un amplio conjunto de criterios de inclusión y exclusión. También se informará detalladamente a los pacientes sobre los procedimientos del estudio, y los efectos y posibles efectos secundarios de la medicación y otros riesgos potenciales. Los pacientes confirmarán su voluntad de participar en el estudio firmando un formulario de consentimiento. Los criterios de inclusión clave para el estudio son: 1) los participantes deben cumplir los criterios diagnósticos del DSM-5 para el trastorno de ansiedad social, el trastorno de ansiedad generalizada y/o el trastorno de pánico y 2) no deben haber logrado la remisión con al menos una medicación ansiolítica previa adecuada (por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) que signifique al menos 8 semanas a dosis terapéuticas, incluidas al menos 4 semanas de dosis estable y no deben haber logrado la remisión con la terapia cognitivo-conductual previa o deben haber rechazado la terapia cognitivo-conductual actual. Los principales criterios de exclusión son: 1) paciente o familiar directo con diagnóstico actual o previo de un trastorno psicótico según el DSM-5; 2) pacientes con antecedentes de abuso de sustancias en el último año; 3) cualquier uso previo (recreativo) de 5-MeO-DMT; 4) participación previa en cualquier estudio clínico con cualquier otro alucinógeno, 5) alergias o hipersensibilidad conocidas o cualquier otra contraindicación a la 5-MeO-DMT o al midazolam o a cualquiera de los excipientes utilizados en las formulaciones de los fármacos del estudio, 6) tratamiento actual con un inhibidor de la monoaminooxidasa como isocarboxazida, fenzilina, selegilina o tranilcipromina, y 7) prueba de embarazo positiva, falta de anticoncepción adecuada.

[0160] Fase de tratamiento: Se trata de un estudio aleatorizado, de control activo, que compara la administración de 5-MeO-DMT con la administración de midazolam. La 5-MeO-DMT se administrará mediante inyección intravenosa. La 5-MeO-DMT se suministrará en forma de su sal clorhidrato y una formulación para inyección intravenosa. Se entiende que las cantidades de dosificación para 5-MeO-DMT mencionadas a continuación se refieren a la cantidad en peso de la base libre y que las cantidades de dosificación para la sal clorhidrato de 5-MeO-DMT pueden calcularse suponiendo que se utilizan cantidades equimolares. El midazolam se administrará mediante infusión intravenosa. Los pacientes ingresarán

en el centro del estudio por la mañana. En primer lugar, el médico responsable del estudio, que es ciego para el grupo de tratamiento asignado, volverá a confirmar la elegibilidad del paciente para el estudio. En segundo lugar, las evaluaciones basales para el criterio de valoración primario (la Escala de Ansiedad de Hamilton [HAM-A]) y todos los criterios de valoración secundarios relevantes serán realizadas por un evaluador capacitado que no conocerá el grupo de tratamiento asignado. En tercer lugar, se administrará el fármaco del estudio, como inyección intravenosa, a una dosis inicial de 1 mg, y Midazolam mediante infusión intravenosa durante 40 minutos a una dosis de 0,045 mg/kg de Midazolam. Tras la administración del fármaco del estudio, el paciente se tumbará en una posición cómoda y en un entorno seguro (por ejemplo, en una colchoneta en el suelo) y será supervisado por el médico del estudio y un segundo observador entrenado.

[0161] Se espera que el inicio de los síntomas psicodélicos en el grupo de 5-MeO-DMT ocurra unos segundos después de la administración de la inyección de 5-MeO-DMT. La duración normal de los síntomas psicodélicos agudos tras la administración de la 5-MeO-DMT es de 5 a 20 minutos. Después de que los síntomas subjetivos hayan remitido en ambos grupos, se evaluará la intensidad de la experiencia subjetiva mediante la evaluación de las respuestas al Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 preguntas (MEQ30) y al Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ). El grupo de 5-MeO-DMT ya puede ser dado de alta, pero como muy pronto dos horas después de la última dosis. El grupo de 5-MeO-DMT también puede ser dado de alta en caso de que se haya producido una experiencia psicodélica máxima (definido como al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las 4 subescalas del MEQ30 o al menos una puntuación total del PPEQ de 75), pero como muy pronto dos horas después de la última dosis. Si no se produjo ninguna experiencia psicodélica máxima, se administrará una dosis mayor de 5-MeO-DMT, ahora de 2 mg, a las 3 horas de la primera dosis según el mismo procedimiento que para la primera dosis. Puede administrarse una tercera dosis, ahora de 3 mg, tras otro intervalo de 3 horas, si no se ha alcanzado la experiencia psicodélica máxima y no se han producido efectos secundarios intolerables con ninguna de las dosis anteriores.

[0162] Fase de evaluación: El paciente tendrá visitas de seguimiento los días 1, 7, 14 y 28 después de la última dosis de la medicación del estudio. En cada una de esas visitas se realizarán evaluaciones de eficacia y seguridad. El criterio de valoración principal del estudio será el cambio de la puntuación total HAM-A desde el inicio hasta el día 28. Los criterios de valoración secundarios clave serán el cambio desde el inicio hasta los días 1, 7, 14 y 28 en la Impresión Clínica Global - Mejora (IGC-M) y la Impresión Global del Paciente - Mejora (IGP-M). Todos los criterios de valoración serán evaluados en cada punto temporal por un evaluador entrenado y cegado para el grupo de tratamiento asignado.

[0163] Fase cruzada y segunda fase de evaluación: Los pacientes pasarán al otro brazo del estudio el día 28, y recibirán el tratamiento del otro grupo del estudio y la evaluación como se ha descrito anteriormente.

[0164] Fase de seguimiento y retratamiento opcional abierto: Después de la visita de 56 días, no se cegará a los pacientes ni a los médicos con respecto a la asociación con el grupo de tratamiento, pero se realizarán nuevas visitas mensuales de seguimiento con evaluaciones de eficacia y seguridad similares a las realizadas durante la fase inicial. Los pacientes que hayan logrado una reducción de al menos el 50% de la puntuación total de HAM-A con respecto al valor basal en el criterio de valoración primario (o tras el cruce en el día 56) serán elegibles para un nuevo tratamiento trimestral con 5-MeO-DMT utilizando la dosis más alta administrada en la fase ciega.

[0165] Análisis: El tratamiento se considerará eficaz si puede detectarse una diferencia significativa en el cambio desde el inicio hasta el día 28 en la puntuación total HAM-A para el brazo activo de 5-MeO-DMT en comparación con el brazo de midazolam, tal como se define en el plan de análisis estadístico del estudio. El análisis de los criterios de valoración secundarios puede aportar más pruebas de la eficacia clínica.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

Eficacia de 5-MeO-DMT en anorexia nerviosa - Ensayo clínico ejemplo profético

[0166] El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de 5-MeO-DMT para mejorar los síntomas de la anorexia nerviosa. El estudio consta de una fase de cribado, una fase de tratamiento, una fase de evaluación y una fase de seguimiento con repetición opcional del tratamiento.

[0167] Fase de cribado: Un psiquiatra examinará a los pacientes para determinar si reúnen los requisitos para participar en el estudio, basándose en un amplio conjunto de criterios de inclusión y exclusión. También se informará detalladamente a los pacientes sobre los procedimientos del estudio, y los efectos y posibles efectos secundarios de la medicación y otros riesgos potenciales. Los pacientes confirmarán su voluntad de participar en el estudio firmando un formulario de consentimiento. Los criterios de inclusión clave para el estudio son que los participantes 1) deben cumplir los criterios diagnósticos DSM-5 para la anorexia nerviosa, 2) deben tener un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m² y superior a 14 kg/m² y 3) deben haber tenido una duración de la enfermedad de al menos 5 años. Los principales criterios de exclusión son: 1) paciente o familiar directo con diagnóstico actual o previo de un trastorno psicótico según el DSM-5; 2) pacientes con antecedentes de abuso de sustancias en el último año; 3) cualquier uso previo (recreativo) de 5-MeO-DMT; 4) participación previa en cualquier estudio clínico con cualquier otro alucinógeno, 5) alergias o hipersensibilidad conocidas o cualquier otra contraindicación a la 5-MeO-DMT o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación del fármaco del estudio, 6) tratamiento actual con un inhibidor de la monoaminooxidasa como isocarboxazida, fenelezina, selegilina o tranilcipromina, y 7) prueba de embarazo positiva, falta de anticoncepción adecuada.

[0168] Fase de tratamiento: Se trata de un estudio de brazo único. La 5-MeO-DMT se administrará mediante inyección intramuscular. La 5-MeO-DMT se suministrará en forma de su sal clorhidrato y una formulación para inyección intramuscular. Se entiende que las cantidades de dosificación para 5-MeO-DMT mencionadas a continuación se refieren a la cantidad en peso de la base libre y que las cantidades de dosificación para la sal clorhidrato de 5-MeO-DMT pueden calcularse suponiendo que se utilizan cantidades equimolares. Los pacientes ingresarán en el centro del estudio por la mañana del primer día de tratamiento. En primer lugar, el médico responsable del estudio volverá a confirmar la elegibilidad del paciente para el estudio. En segundo lugar, las evaluaciones basales del criterio de valoración principal y de todos los criterios de valoración secundarios relevantes serán realizadas por un evaluador entrenado. En tercer lugar, se informará al paciente sobre la aplicación del fármaco del estudio mediante inyección intramuscular. En cuarto lugar, la primera dosis del fármaco del estudio se administrará bajo la supervisión del médico responsable del estudio. La dosis inicial que se aplicará en este estudio es de 2 mg de 5-MeO-DMT. Tras la administración, el paciente se tumbará en una posición cómoda y en un entorno seguro (por ejemplo, en una colchoneta en el suelo) y será supervisado por el médico del estudio y un segundo observador entrenado. Se espera que el inicio de los síntomas psicodélicos se produzca a los pocos minutos de la administración intramuscular. La duración normal de los síntomas psicodélicos agudos tras la administración intramuscular de la 5-MeO-DMT es de unos 45 a 60 minutos. Después de que los síntomas subjetivos hayan remitido, se evaluará la intensidad de la experiencia subjetiva mediante la evaluación de las respuestas al Cuestionario de Experiencia Mística revisado de 30 preguntas (MEQ30) y al Cuestionario de Experiencia Psicodélica Máxima (PPEQ). En caso de que se haya producido una experiencia psicodélica máxima (definida como al menos el 60% de la puntuación máxima posible en cada una de las 4 subescalas del MEQ30 o al menos una puntuación total del PPEQ de 75), el paciente puede ser dado de alta, pero como muy pronto tres horas después de la última dosis. Si no se produjo ninguna experiencia psicodélica máxima, se administrará una dosis mayor de 5-MeO-DMT, ahora de 5 mg, a las 3 horas de la primera dosis según el mismo procedimiento que para la primera dosis. Puede administrarse una tercera dosis, ahora de 8 mg, tras otro intervalo de 3 horas, si no se ha alcanzado la experiencia psicodélica máxima y no se han producido efectos secundarios intolerables con ninguna de las dosis anteriores.

[0169] Fase de evaluación: El paciente tendrá visitas de seguimiento los días 7, 14, 28 y 56 después de la última dosis de la medicación del estudio. En cada una de esas visitas se realizarán evaluaciones de eficacia y seguridad. El criterio de valoración principal del estudio será la variación del IMC del paciente desde el inicio hasta el día 56. Los criterios de valoración secundarios clave serán el cambio desde el inicio hasta el día 56 en la escala del Inventario de Trastornos Alimentarios (EDI) y el cambio desde el inicio hasta el día 56 en la puntuación total de la MADRS. Otras evaluaciones de la eficacia incluyen la Impresión Clínica Global - Gravedad (IGC-S) y la Impresión Global del Paciente - Gravedad (IGP-S). Todos los criterios de valoración serán evaluados en cada momento por un evaluador entrenado.

[0170] Fase de seguimiento y retratamiento opcional: Tras la visita de 56 días, se realizarán nuevas visitas mensuales de seguimiento con evaluaciones de eficacia y seguridad similares a las realizadas durante la fase inicial. Los pacientes que hayan logrado un aumento de al menos 1 punto en su IMC con respecto al valor basal en el objetivo primario podrán recibir un nuevo tratamiento trimestral con 5-MeO-DMT siguiendo el mismo plan de aumento de dosis que en el primer tratamiento, con el primer nuevo tratamiento el día 56.

[0171] Análisis: El tratamiento se considerará eficaz si la variación media del IMC en el día 56 es significativamente superior a 0,5 kg/m². El análisis de los criterios de valoración secundarios puede aportar más pruebas de la eficacia clínica.

Lista de Citas

[0172]

Barrett FS, Validación del Cuestionario de Experiencia Mística revisado en sesiones experimentales con psilocibina. *J Psychopharmacol.* 2015; 29(11):1182-90

Bogenschutz MP et al., Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol.* 2015; 29(3):289-99

Carhart-Harris et al., Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psicofarmacología (Berl).* 2018; 235(2):399-408

Carhart-Harris RL et al., Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(17):4853-8

Carhart-Harris RL et al., Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017;7(1):13187

Carhart-Harris RL et al., Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(7):619-27

Davis AK et al., The epidemiology of 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine use (5-MeO-DMT): Benefits,

consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *J Psychopharmacol.* 2018 Jul;32(7):779-792

Garcia-Romeu A, Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev.* 2014;7(3):157-64

Gasser P et al., Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis.* 2014; 202(7):513-20

Griffiths RR et al., Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(12):1181-1197

Jensen SE, A treatment program for alcoholics in a mental hospital. *QJ Stud Alcohol.* 1962; 23:315-20

Johnson MW et al., Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017; 43(1):55-60

Johnson MW et al., Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol.* 2014; 28(11):983-92

MacLean JR et al., The use of LSD-25 in the treatment of alcoholism and other psychiatric problems. *Q J Stud Alcohol.* 1961; 22:34-45

Moreno et al., Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(11):1735-40

Pahnke WN y otros, LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. In: *Psychedelic drugs. Actas de un simposio del Hahnemann Medical College and Hospital.* Editores: Richard E. Hicks, Paul Jay Fink, Van Buren O. Hammett. Grune & Stratton, Nueva York/Londres 1969, pp.33-42

Palhano-Fontes F et al., Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomised placebo-controlled trial. *bioRxiv* 103531. 2017; doi: <https://doi.org/10.1101/103531>

Palhano-Fontes F et al., The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118143

Roseman Let al., Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol.* 2018; 8:974

Ross S et al., Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(12):1165-1180

Unger SM, Mescaline, LSD, Psilocybin, and Personality Change. *Psychiatry.* 1963; 26:111-25 https://erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt_dose.shtml, consultado el 1 de marzo de 2018. https://erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt_effects.shtml, consultado el 1 de marzo de 2018.

REIVINDICACIONES

1. 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en un paciente diagnosticado de trastorno depresivo mayor por un profesional autorizado de acuerdo con la práctica médica aceptada, en el que la 5-MeO-DMT se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.
2. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como en la reivindicación 1, en la que el trastorno se diagnostica de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - Quinta Edición (DSM-5) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría.
3. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las reivindicaciones 1 o 2, en el que el paciente sufre de trastorno depresivo mayor moderado o grave según lo indicado por una Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) puntuación de 20 o más o por una puntuación de 17 o más en la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D).
4. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en la reivindicación 3, en el que el paciente sufre de trastorno depresivo mayor grave como se indica por una puntuación MADRS de 35 o más o por una puntuación HAM-D de 25 o más.
5. 5-MeO-DMT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como en las reivindicaciones 1 a 4, en el que el paciente es diagnosticado con una forma resistente al tratamiento del trastorno depresivo mayor.