(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 2906209 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.06.20
(86)	European Application Nr.	13773543.7
(86)	European Filing Date	2013.09.25
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.19
(30)	Priority	2012.09.27, US, 201261706178 P 2013.03.14, US, 201313803375
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Inturrisi, Charles, E., 444 East 82nd Street Apt 2-S, New York, NY 10028, USA Manfredi, Paolo L., 11 Bleecker Street, Second Floor, New York, NY 10012, USA
(72)	Inventor	Inturrisi, Charles, E., 444 East 82nd Street Apt 2-S, New York, NY 10028, USA Manfredi, Paolo L., 11 Bleecker Street, Second Floor, New York, NY 10012, USA
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title **D-METHADONE FOR THE TREATMENT OF PSYCHIATRIC SYMPTOMS**

(56) References Cited:

TIMOTHY B. MITCHELL ET AL: "Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 58, no. 6, December 2004 (2004-12), pages 609-617, XP055088699, ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02221.x, TRULLAS R ET AL: "Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 185, no. 1, 21 August 1990 (1990-08-21), pages 1-10, XP025545284, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/0014-2999(90)90204-J [retrieved on 1990-08-21] cited in the application, CODD E E ET AL: "SEROTONIN AND NOREPINEPHRINE UPTAKE INHIBITING ACTIVITY OF CENTRALLY ACTING ANALGESICS: STRUCTURAL DETERMINANTS AND ROLE IN ANTINOCICEPTION", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, vol. 274, no. 3, January 1995 (1995-01), pages 1263-1270, XP000909294, ISSN: 0022-3565 cited in the application, SNYDER, FREDERICK R: "Methadone and acetylmethadol: Systematic versus differential effects on affective states", PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, ELSEVIER, US, vol. 25, no. 1, July 1986 (1986-07), page 310, XP025527438, ISSN: 0091-3057, DOI: 10.1016/0091-3057(86)90318-7 [retrieved on 1986-07-01], ADAM BISAGA ET AL: "Therapeutic potential of NMDA receptor

antagonists in the treatment of alcohol and substance use disorders", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 9, no. 10, October 2000 (2000-10), pages 2233-2248, XP055088701, ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543784.9.10.2233, ELKADER A K ET AL: "Major depressive disorder and patient satisfaction in relation to methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in stabilized methadone maintenance patients", JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY 2009 LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS USA, vol. 29, no. 1, February 2009 (2009-02), pages 77-81, XP009174098, ISSN: 0271-0749, ZARATE C A ET AL: "A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression", ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY,, vol. 63, no. 8, August 2006 (2006-08), pages 856-864, XP002565718, DOI: 10.1001/ARCHPSYC.63.8.856 cited in the application, GORMAN A L ET AL: "The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord.", NEUROSCIENCE LETTERS 14 FEB 1997, vol. 223, no. 1, 14 February 1997 (1997-02-14), pages 5-8, XP055087219, ISSN: 0304-3940 cited in the application, TENNANT ET AL: "(-)-alpha-Acetylmethadol for treatment of chronic pain patients who abuse opioids", DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS, IR, vol. 12, no. 3, November 1983 (1983-11), pages 243-247, XP026202467, ISSN: 0376-8716, DOI: 10.1016/0376-8716(83)90066-2 [retrieved on 1983-11-01]

PATENTKRAV

1. Forbindelse som er valgt fra gruppen bestående av d-metadon, d-metadol, d-alfa-acetylmetadol, d-alfa-normetadol, I-alfa-normetadol, farmasøytisk akseptable salter derav, og blandinger derav for anvendelse i behandling av psykologiske og psykiatriske symptomer hos et individ, der de psykologiske symptomene inkluderer depresjon, angst, utmattelse og/eller humørsvingninger inkludert pseudo-bulbar-affekt,

hvori forbindelsen er isolert fra sin enantiomer eller syntetisert *de novo*, og

hvori forbindelsen er i stand til å binde til: en NMDA-reseptor (N-metyl-D-aspartatreseptor) hos individet og/eller en NE-reseptor (norepinefrinreseptor) hos individet.

2. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1.

3. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1,

hvori NMDA-reseptoren er i stand til å ha biologisk virkning, og hvori forbindelsen effektiv vil blokkere den biologiske virkningen av NMDA-reseptoren.

4. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1,

hvori et psykiatrisk legemiddel blir administrert til individet i kombinasjon med d-metadon.

5. D-metadon for anvendelse ifølge krav 4,

hvori det psykiatriske legemiddelet er et anti-depressivmiddel, et angstdempende middel, et CNS-stimulerende middel, et neuroleptisk middel, et opioid, nikotin eller en annen NMDA-antagonist.

6. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1,

hvori individet har et sentralnervesystem, og der NMDA-reseptoren er lokalisert i sentralnervesystemet.

7. D-metadon for anvendelse ifølge krav 6,

hvori individet er et pattedyr.

8. D-metadon for anvendelse ifølge krav 4,

hvori pattedyret er et menneske.

9. D-metadon for anvendelse ifølge krav 4,

hvori det psykiatriske legemiddelet og d-metadonet blir administrert oralt, nasalt, rektalt, transdermalt, parenteralt eller topisk.

10. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1,

hvori d-metadonet foreligger i formen av et farmasøytisk akseptabelt salt.

11. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1,

hvori d-metadonet blir administrert intravenøst.

12. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1,

hvori d-metadonet blir levert ved en total daglig dosering på omtrent 1 mg til omtrent 5 000 mg.

13. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1,

hvori NE-reseptoren er i stand til å ha biologisk virkning, og hvori d-metadonet effektivt vil inhibere NE-reopptaket på NE-reseptoren.

14. D-metadon for anvendelse ifølge krav 1,

hvori individet har et sentralnervesystem og NE-reseptoren er lokalisert i sentralnervesystemet.