



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 868**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05808933 .5**
96 Fecha de presentación : **19.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1793671**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.06.2007**

54 Título: **Uso de memantina (namenda) para tratar el autismo, la compulsividad y la impulsividad.**

30 Prioridad: **20.09.2004 US 611534 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

73 Titular/es: **Mount Sinai School of Medicine
Office of Industrial Liaison One Gustave L. Levy
Place Box 1675
New York, New York 10029-6574, US**

72 Inventor/es: **Hollander, Eric**

74 Agente: **Veiga Serrano, Mikel**

ES 2 367 868 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).

DESCRIPCION

Uso de memantina (namenda) para tratar el autismo, la compulsividad y la impulsividad

5 **Sector de la técnica**

La presente invención da a conocer el uso de memantina para tratar una variedad de trastornos compulsivos, impulsivos y generalizados del desarrollo.

10 **Estado de la técnica**

“Trastornos del espectro obsesivo-compulsivo” es una categoría general de trastornos que incluye una variedad de trastornos compulsivos, impulsivos y generalizados del desarrollo. Estos trastornos comparten características con el trastorno obsesivo-compulsivo, incluyendo síntomas tales como pensamientos y conductas repetitivas. El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un trastorno que puede incluirse dentro de esta categoría. Otros trastornos que se incluyen dentro de esta categoría se enumeran en el presente documento, e incluyen trastornos somatoformes, trastornos de la alimentación, trastornos del control de impulsos, trastornos del movimiento incluyendo síndrome de Tourette y corea de Sydenham, y trastornos generalizados del desarrollo, incluyendo autismo, síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE).

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se reconoce ahora como un trastorno común que tiene una prevalencia durante toda la vida en los Estados Unidos que oscila entre el 1,9% y el 3,3% (Shapira *et al.*, Depression and Anxiety 6; 170-173 (1997).) Existen varios criterios de diagnóstico bien reconocidos para TOC (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición; DSM-IV). Tales criterios incluyen obsesiones o compulsiones, que tiene el individuo, en algún punto durante el transcurso del trastorno reconocido, que las obsesiones o compulsiones son excesivas o poco razonables; las obsesiones o compulsiones provocaron un notable estrés, conllevan mucho tiempo o interfieren significativamente con la rutina normal de la persona, el rendimiento académico/laboral o las actividades o relaciones sociales normales; si está presente otro trastorno del eje I, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita al mismo; y la alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o un estado médico general.

Según el DSM-IV, los indicios de obsesiones incluyen que la persona tenga pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y/o persistentes que se experimentan en cierto momento durante la alteración como intrusos o inapropiados y que provocan una angustia o estrés notable. Normalmente, los pensamientos, impulsos o imágenes no son simplemente preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real. En tercer lugar, la persona intenta ignorar o reprimir tales pensamientos, impulsos o imágenes o neutralizarlos mediante algún otro pensamiento o acción. En cuarto lugar, la persona reconoce que los pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son producto de su propia mente y no están impuestos desde fuera.

El DSM-IV también expone criterios de diagnóstico como indicios de compulsión. En los trastornos compulsivos, la persona tiene conductas o actos mentales repetitivos que la persona siente el impulso de realizar en respuesta a una obsesión o según reglas que deben aplicarse de forma inflexible. Las conductas repetitivas incluyen lavarse las manos, ordenar y comprobar, mientras que los actos mentales incluyen rezar, contar y repetir palabras en silencio. En segundo lugar, las conductas o los actos mentales tienen como objetivo impedir algún acontecimiento o situación que temen; sin embargo, estas conductas o actos mentales o bien no están conectados de manera realista a lo que proyectan neutralizar o impedir, o bien son claramente excesivos.

A los individuos que cumplen los criterios del DSM-IV para TOC se les puede dar una puntuación usando la escala obsesivo-compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS). Las puntuaciones de Y-BOCS oscilan entre 0 y 40. Generalmente, de 0 a 7 se considera un síndrome subclínico, 8-15 se considera leve, 16-23 se considera moderado, 24-31 se considera grave, y 32-40 se considera extremadamente grave. Esta escala se trata adicionalmente, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.387.956 (incorporada al presente documento como referencia en su totalidad). Otras patentes estadounidenses que generalmente proporcionan un análisis de métodos de evaluación y tratamiento de trastornos OC incluyen por ejemplo, 6.420.351; 6.410.527; 6.632.429; 6.716.416; 6.667.297; y 6.512.010. Cada una de estas patentes se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

Una amplia gama de trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos parecen estar relacionados con TOC y forman una familia de trastornos relacionados denominados trastornos del espectro obsesivo-compulsivo (OC). Los trastornos del espectro OC incluyen trastornos somatoformes, trastornos de la alimentación, trastornos del control de impulsos (TCI), parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, Corea de Sydenham, tortícolis, autismo, y trastornos del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette.

El autismo se caracteriza por dificultades con la interacción social, el habla y la comunicación, y por un núcleo compulsivo. Los individuos autistas a menudo presentan conductas compulsivas, repetitivas. Descrito por primera vez por Kanner en 1943, el autismo afecta a las habilidades sociales y comunicativas y también se caracteriza por conductas compulsivas/repetitivas tales como movimientos del cuerpo y las manos complejos estereotípicos, ansia

de monotonía e intereses repetitivos limitados (American Psychiatric Press, 1994 DSM-IV). Además, existe una alta comorbilidad con inatención-hiperactividad, impulsividad y agresividad, autolesión, inestabilidad del estado de ánimo, retraso mental y epilepsia, haciendo que el cuidado de estos individuos sea un reto incluso mayor para las familias y entornos institucionales.

El autismo pertenece a un grupo de trastornos generalizados del desarrollo (TGD) caracterizados tanto por el DSM IV como por la Organización Mundial de la Salud: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10)). Además del autismo, los TGD incluyen Asperger, TDA, y TDAH. Los TGD se caracterizan normalmente por múltiples distorsiones en el desarrollo de funciones psicológicas básicas que participan en el desarrollo de habilidades sociales y el lenguaje, tales como atención, pruebas de realidad de percepción y movimiento motor. Además, muchos niños a los que se les ha diagnosticado autismo, por ejemplo, padecen problemas gastrointestinales difusos primarios tales como diarrea y estreñimiento prolongados. Aunque los TGD son actualmente de etiología desconocida, se han utilizado muchos métodos convencionales, tales como alteración de la dieta, modificación de la conducta y medicación, para tratar individuos que padecen trastornos relacionados con TGD. Desafortunadamente, los trastornos relacionados con TGD no tienen tratamiento conocido más allá de lo que es sintomático, y estos métodos convencionales han demostrado ser insatisfactorios en permitir que estos niños y adultos se libren de los síntomas o del trastorno.

La terapia de modificación de la conducta es eficaz a menudo en trastornos de la alimentación del espectro obsesivo-compulsivo, incluyendo TOC. Sin embargo, la terapia de modificación de la conducta generalmente requiere periodos de tratamiento prolongados. Además, un individuo puede no responder de manera favorable a la terapia de modificación de la conducta a menos que se controlen o reduzcan primero los graves síntomas del trastorno del espectro de OC. Por tanto, a menudo es deseable complementar las fases de la modificación de la conducta con terapia farmacológica. Preferiblemente, la terapia farmacológica será una que tiene un rápido inicio de acción, preferiblemente inferior a dos semanas.

Algunos trastornos del espectro OC, tales como bulimia nerviosa, han mostrado que responden a los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Desafortunadamente, las personas que usan los IMAO se ven forzadas a cumplir numerosas limitaciones en la dieta y a observar precauciones especiales para evitar interacciones farmacológicas.

El TOC se ha tratado con inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) tal como clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina. También hay pruebas que sugieren que el síndrome de Tourette, la hipocondría, anorexia nerviosa y TCI tales como trastorno explosivo intermitente (TEI), cleptomanía, juego patológico, tricotilomanía, compra compulsiva, onicofagia y excoriación psicogénica pueden responder a los IRS. (Goldsmith *et al.*, Conceptual Foundations of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorder, en *Obsessive-Compulsive Disorder*, Richard P. Swinson *et al.* Editores, The Guilford Press, páginas 397-425 (1998).) También se han usado los IRS para tratar síntomas compulsivos en el autismo. (Hollander, J. Clin. Psychiatry, 58(12): 3-6 (1997).)

Desafortunadamente, algunos individuos no responden al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina. Aproximadamente del 30 al 50% de los individuos no responden en absoluto a los inhibidores de la recaptación de serotonina, mientras que muchos sí que responden sólo lo hacen parcialmente. Además, los inhibidores de la recaptación de serotonina tienen un lento inicio de acción y a menudo requieren de ocho a diez

Se descubrió recientemente que la administración de secretina, una hormona peptídica gastrointestinal, a niños a los que se les diagnosticó autismo dio como resultado la mejora de los síntomas asociados con el autismo. Este hallazgo se publicó en el artículo de Horvath *et al.*, titulado Improved Social and Language Skills After Secretin Administration in Patients with Autist Spectrum Disorders, *Journal of the Association for Academic Minority Physician* Vol. 9 n.º 1, págs. 9-15, enero de 1998. La administración de secretina, tal como se describe en Horvath, se realizó como procedimiento de diagnóstico, es decir, para estimular la secreción pancreaticobiliar durante una endoscopia digestiva alta, en vez de como procedimiento terapéutico. Aunque el mecanismo específico mediante el cual la secretina mejoró los síntomas relacionados con el autismo no se identificó específicamente, Horvath postuló que la secretina puede haber tenido un efecto directo o indirecto sobre el sistema nervioso central. Lo que es importante, sin embargo, es que esta fue la primera vez que se relacionaron los problemas gastrointestinales de niños autistas con una posible etiología en el autismo.

Se ha aprobado recientemente la memantina por la FDA para el tratamiento de la pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso. Esta aprobación se basó en tres ensayos controlados por placebo, aleatorizados que mostraron mejoras significativas en los criterios de valoración cognitivo, funcional y global en esta población (Tariot *et al.*, *JAMA*. 2004;291:317-24, Reisberg *et al.*, *N Engl J Med.*, 3 de abril; 348(14): 1333-41 (2003), Winblad *et al.*, *Int J Geriatr Psychiatry*, 14(2): 135-46 (1999)). Se observaron resultados similares en dos ensayos de demencia vascular (Wilcock *et al.*, *Int Clin Psychopharmacol.*, 17(6): 297-305(2002), Orgogozo *et al.*, *Stroke*, 33:1834-9 (2002)). Se ha usado la memantina en Alemania para una variedad de síndromes neurológicos y déficits cognitivos desde 1982 con buena tolerancia. En modelos con animales, se ha mostrado que la memantina prolonga la duración de la potenciación a largo plazo *in vivo* y que mejora el aprendizaje y la memoria. (Zajackowski *et al.*, *Eur J Pharmacol.*, 296(3): 239-46 (1996)). Se ha demostrado la neuroprotección en animales (Danysz *et al.*, *Amino Acids.*, 19(1): 167-72 (2000)) pero los datos clínicos aún están pendientes.

El autismo, a diferencia de la enfermedad de Alzheimer, es un trastorno neurológico del desarrollo más que una enfermedad neurodegenerativa.

5 No existen actualmente fármacos aprobados para el tratamiento del autismo. Se ha mostrado que los inhibidores de la recaptación de serotonina tienen cierto efecto sobre las conductas repetitivas. Los antipsicóticos atípicos parecen ser eficaces en el tratamiento de la agresividad. Los medicamentos antiepilépticos pueden ser útiles para la agresividad, especialmente en niños con anomalías epileptiformes. La amantadina, un débil inhibidor del receptor de glutamato NMDA, se ha sometido a prueba en el autismo. El estudio mostró cierta mejora en la irritabilidad y la hiperactividad; sin embargo, la amantadina tiene una afinidad muy débil por este receptor y por tanto se requerirían dosis muy altas para lograr un efecto adecuado. La memantina es un medicamento recién aprobado para el tratamiento del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Tiene gran afinidad por el receptor NMDA y tiene propiedades tales como rápidas capacidades de bloqueo/desbloqueo que hacen que se tolere muy bien.

15 Se ha usado la memantina en el tratamiento de niños y adolescentes con autismo a una dosis de 2,5-10 mg/día durante entre 8 y 40 semanas (Chez *et al.*, *Annals of Neurology*, 2004, 56: S109). También se ha sugerido la administración de memantina en combinación con un antagonista de los receptores de opioides μ y un bloqueante de calcio para tratar la adicción a sustancias (documento WO 01/52852). Se ha descrito un tratamiento de trastornos conductuales, en particular trastornos de hipermemoria, que comprende administrar memantina en combinación con la reactivación inducida por señales o psicoterapia de memorias asociadas con el trastorno conductual (documento WO 03/0339468).

25 Por tanto, aunque numerosos trastornos degenerativos pueden tratarse con una variedad de terapias, numerosos trastornos del desarrollo, por ejemplo el autismo, siguen sin poderse tratar con medicamentos modernos en particular, según la necesidad.

Objeto de la invención

30 La invención generalmente se refiere al uso en el tratamiento de trastornos conductuales, y más particularmente, tratamiento de un trastorno generalizado del desarrollo. En particular, el trastorno conductual generalizado del desarrollo es el autismo. La presente invención, reivindica una reivindicación 1. En una realización relacionada, el animal es un mamífero o un ser humano.

35 Aún en otra realización, el uso mencionado anteriormente comprende además administrar un inhibidor de la recaptación de serotonina. En una realización relacionada, el inhibidor de la recaptación de serotonina se selecciona del grupo que consiste en clomiprunina, fluoxetina, fluvoxamina, serhalina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, mirtazepina, duloxetina y mezclas de los mismos.

40 Todavía en otra realización, el uso mencionado anteriormente comprende además administrar un agente antiepiléptico. En una realización relacionada, el agente antiepiléptico se selecciona del grupo que consiste en valproato, divalproex, gabapentina, topiramato, leviracetam, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbamazepina, tiagabina, zonisamida, clonazepam, pregabalina, Zartotin y mezclas de los mismos.

45 En otra realización de la invención, el uso del método mencionado anteriormente comprende además administrar un agente estimulante o no estimulante de la atención. En una realización relacionada, el agente estimulante o no estimulante de la atención se selecciona del grupo que consiste en dextroanfetamina, metilfenidato, Adderall, Adderall XR, Concerta, Focalin y Strattera.

50 Aún en otra realización, el uso mencionado anteriormente comprende además administrar un antipsicótico atípico. En una realización relacionada, el antipsicótico atípico se selecciona del grupo que consiste en risperidona, olanzepina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol. Todavía en otra realización, el uso mencionado anteriormente comprende además administrar un potenciador colinérgico. En una realización relacionada, el potenciador colinérgico se selecciona del grupo que consiste en Aricept (donepezilo), Excelon, Reminyl (galantamina) y Mestinon.

55 Todavía en otra realización de la invención, se describe el uso mencionado anteriormente en la que la administración produce al menos una clasificación de 2 en la escala de mejora de la impresión clínica global en TA, o una mejora en la escala de conducta adaptativa de Vineland, LVCA (lista de verificación de conducta aberrante), escala de TGD-BI, YBOCS, CY-BOCS, ADOS, escalas de lenguaje, escalas de atención. En realizaciones particularmente preferidas una mejora de la ICG de 1 (lo que indica que los síntomas se mejoran mucho).

60 Aún en otra realización, se describe el uso mencionado anteriormente en el que se administra la memantina a una dosis diaria de 0,01 a 500 mg/kg. En una realización similar de la invención, se administra la memantina a una dosis diaria de entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 50 mg/día. En una realización relacionada, se administra la memantina a de 5 a 10 mg dos veces al día.

65

Se proporciona la realización para administrar la composición para el uso en el tratamiento de un individuo que tiene un trastorno autista que comprende administrar al individuo memantina en una cantidad eficaz para mejorar un síntoma del trastorno según la reivindicación 1. Se refiere a síntomas que comprenden una alteración en hacer contacto visual con otro individuo, una falta de interacción social con otro individuo, un retardo en o la falta de lenguaje hablado, un patrón repetitivo de conducta tal como agitar los brazos, hiperactividad, alteración cognitiva y/o déficit de atención.

Aún en otra realización, se describe el uso mencionado anteriormente en el que se administra la memantina a una dosis diaria de 0,01 a 500 mg/kg. En una realización relacionada, se administra la memantina a una dosis diaria de entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 50 mg/día. Todavía en otra realización relacionada, se administra la memantina a de 5 a 10 mg dos veces al día.

Descripción detallada de la invención

Tal como se trató en los antecedentes, existe una necesidad importante de nuevas terapias del TGD. La presente solicitud proporciona el tratamiento del TGD autismo con memantina. La invención se refiere a una composición que comprende memantina para su uso en el tratamiento del autismo en un individuo, en la que se administra memantina por vía oral a dicho individuo según la necesidad antes de exponer al individuo a una situación estresante, y se administra la dosis de memantina según la necesidad al menos aproximadamente 1 hora antes del punto en el tiempo en el que se desea una disminución en los síntomas del trastorno, y en la que dicha administración mejora un síntoma del trastorno.

El autismo es un trastorno del desarrollo caracterizado por conductas repetitivas e intereses restrictivos, y déficits sociales y del lenguaje. Cuando se tienen en cuenta todas las formas del síndrome, el autismo afecta hasta a 60/10.000 individuos. Recientemente hay pruebas interesantes de que el sistema del glutamato está afectado en el autismo. Los pacientes con autismo tienen mayores niveles en sangre de glutamato que los individuos no afectados. Se observan anomalías en el sistema del glutamato en estudios de cerebros de pacientes autistas fallecidos. Estudios genéticos han mostrado mutaciones de genes de glutamato en sujetos autistas.

La invención describe una composición según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de un paciente al que se la ha diagnosticado que padece un trastorno OC tal como un TGD descrito anteriormente en el presente documento (concretamente el autismo). Tal como se trata en el presente documento en su totalidad, los expertos en la técnica de la psiquiatría clínica conocen una variedad de métodos para diagnosticar estos trastornos, y puede usarse cualquier método de diagnóstico convencional junto con la invención.

El uso descrito conlleva administrar a un paciente al que se la ha diagnosticado que tiene un trastorno OC una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de memantina o bien sola o bien en combinación con otra intervención terapéutica, por ejemplo, uso de un agonista del sitio de glicina del receptor NMDA, un inhibidor de la captación de glicina, un inhibidor de la captación de serina o terapia de modificación de la conducta.

TERAPIA CON MEMANTINA

Se mostró que la amantadina tiene actividad inhibitoria no competitiva de NMDA a dosis usadas de manera rutinaria para la gripe y enfermedad de Parkinson (Komhuber *et al*, J Neural Transm Suppl., 43: 91-104 (1994)), sin tener ningún efecto secundario psicomimético. Basándose en eso, se llevó a cabo un ensayo controlado por placebo, doble ciego de amantadina en niños autistas. Aunque se toleró, se observó que tenía un efecto moderado, en el mejor caso, sobre la irritabilidad y la hiperactividad. Este efecto puede deberse a la baja afinidad de la amantadina por el receptor NMDA.

La memantina también es un inhibidor no competitivo de NMDA. Tiene, sin embargo, una gran afinidad por el receptor, con alta dependencia de voltaje y rápidas propiedades de bloqueo y desbloqueo. (Mobius, Int J Geriatr Psychiatry., 18 (Supl. 1): S47-54 (2003)). Parece bloquear la activación sostenida a concentraciones micromolares de glutamato en estados patológicos pero abandona rápidamente el canal de NMDA con la activación fisiológica transitoria a concentraciones milimolares del glutamato sináptico (Parsons *et al.*, Amino Acids. 19(1): 157-66 (1993)). Ocupa aproximadamente cinco de los seis canales iónicos en el receptor, permitiendo que el sexto permanezca libre en condiciones de reposo y disponible para la transmisión fisiológica. (Blanpied *et al.*, J Neurophysiol., 77(1): 309-23 (1997)). Estas características se cree que forman la base para la falta de efectos secundarios psicomiméticos observados con PCP y sustancias similares a PCP.

La memantina experimenta poco metabolismo, excretándose la mayoría (57-82%) de una dosis administrada, inalterada en la orina. El resto se convierte principalmente en tres metabolitos: el conjugado N-glucantano, 6-hidroximemantina y 1-nitroso-memantina desaminada. Estos metabolitos tienen una mínima actividad antagonista del receptor NMDA. El sistema de enzimas microsómicas hepáticas CYP450 no desempeña un papel significativo en el metabolismo de memantina. La memantina tiene una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 60-80 horas. El aclaramiento renal implica secreción tubular activa.

En la presente invención, se muestra que puede usarse memantina en el tratamiento del autismo y otros TGD tratados anteriormente en el presente documento.

5 **TRASTORNOS SUSCEPTIBLES DE TRATAMIENTO CON MEMANTINA**

El trastorno contemplado por la presente invención que es susceptible de tratamiento con memantina es el trastorno conductual generalizado, autismo según la reivindicación 1.

Lo tratado a continuación proporciona medidas para diagnosticar autismo y determinaciones de pronóstico de la eficacia de un régimen terapéutico dado.

10

INSTRUMENTOS DE CLASIFICACIÓN PARA DIAGNOSTICAR AUTISMO

Puede usarse una variedad de métodos para diagnosticar un trastorno OC tal como autismo y para monitorizar la eficacia de la terapia basada en memantina. Se describen muchos de los métodos de diagnóstico generales, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.387.956; 6.420.351; 6.410.527; 6.632.429; 6.716.416; 6.667.297; y 6.512.010. Lo tratado a continuación proporciona métodos de ese tipo a modo de ejemplo que pueden usarse para diagnosticar los trastornos y monitorizar las terapias administradas según la presente invención.

15

20

A. Epidemiología y fenomenología

Existen 32 grandes investigaciones de autismo publicadas en inglés. Estas investigaciones varían significativamente en el tamaño de muestra, enfoque para identificar los sujetos, metodología de selección y los instrumentos de diagnóstico empleados. (Fombonne, *Psychological Medicine*, 29:769-786 (1999)). Los criterios de diagnóstico también han cambiado con el tiempo desde los criterios de Kanner en los años 1960 hasta DSM-IV y CIE-10 en los años 1990. Estos últimos dos índices para caracterizar TGD los conocen bien los expertos en la técnica y se usan normalmente para evaluar un trastorno dado.

25

30

Cuando los datos de prevalencia se limitan a estudios posteriores a 1937, se estima que la prevalencia es de 10/10.000. Sin embargo, recientes investigaciones epidemiológicas que incluyeron pacientes con el diagnóstico de síndrome de Asperger y TGD-NE, han notificado tasas del orden de 60/10.000. La incidencia de retraso mental se estima que es del 19,3% en el autismo clásico (Fombonne, citado anteriormente). Sin embargo, el número de sujetos intelectualmente intactos es mayor entre aquéllos con un diagnóstico en el espectro autista pero que no cumplen los criterios para el autismo clásico (Chacrabarti & Fombonne, *JAMA*, 285:3093-9 (2001)). La razón de hombres con respecto a mujeres es de aproximadamente 4:1. Para individuos con capacidad intelectual normal, ésta aumenta hasta 6:1, pero es de sólo 1,7:1 para aquéllos con RM significativo. (Fombonne, citado anteriormente). No existe una correlación entre el estado socioeconómico y el autismo en los estudios llevados a cabo después de 1980. Las tasas de estados médicos asociados con el autismo varían enormemente entre estudios. La epilepsia, el síndrome de Down, síndrome del X frágil, déficits sensoriales, rubéola congénita y parálisis cerebral se han evaluado todos en esta población. Sólo el 6% de los casos de autismo se han asociado con otro estado médico que está relacionado potencialmente con la etiología del autismo. De los trastornos anteriores, el más frecuente es la epilepsia con una tasa de prevalencia conjunta de hasta el 42%.

35

40

45

Existen tres dimensiones principales identificadas por el DSM-IV: déficits sociales, conductas compulsivas/repetitivas e intereses restrictivos, y déficits del habla/comunicación. El déficit más característico en el autismo es la alteración de la interacción social que a menudo se presenta en sí misma como la incapacidad para formar relaciones y corresponder a ellas. Los déficits sociales en el autismo se encuentran en conductas sociocomunicativas básicas, es decir la falta de contacto visual y expresión facial, en contextos en los que la coordinación de estas conductas da como resultado un "acontecimiento sociocognitivo", tal como apuntar, y en relaciones recíprocas. Las alteraciones en la comunicación incluyen tanto lenguaje no verbal, tal como apuntar, asentir con la cabeza y exteriorizar como lenguaje verbal. Para las personas autistas verbales, existe una multitud de déficits notificados, incluyendo déficits en la pragmática, dificultades expresivas y receptivas variables, alteración semántica, y ocasionalmente anomalías de la fonología. Se considera que aproximadamente la mitad de los niños autistas son no verbales, pero este número parece estar disminuyendo con programas de intervención temprana. Las conductas compulsivas/repetitivas incluyen ansia de monotonía, la necesidad de que las cosas sean "a su gusto" o conductas estereotipadas y repetitivas, y preocupaciones y actividades insólitas tales como recalcular estadísticas y memorizar rutas simétricas de autobuses.

50

55

60

En la presente invención, se contempla que se evaluarán las dimensiones del déficit social y de comunicación para determinar el cambio. Las medidas del criterio de valoración primario para la dimensión social serán la lista de verificación de conducta aberrante (Aman *et al.*, *Am J Ment Defic.*, 89(5):485-491 (1985)). De manera similar, para el campo de déficit del lenguaje, se contemplan que son útiles la prueba de asociación de palabras orales controladas, APOC, y la prueba de vocabulario en imágenes de Peabody (Randolph, *J Clin Exp Neuropsychol.*, 20(3): 310-9 (1998) para evaluar el autismo.

65

B. Síntomas asociados

La agresividad, dirigida tanto contra uno mismo como contra otras, y la impulsividad se asocian comúnmente con el autismo (Weller *et al.*, *J Clin Psychiatry*, 60 (supl. 15): 5-11 (1999), Jaselskis *et al.*, *J Clin Psychopharmacol.*, 12(5):322-7 (1992)). La conducta autolesiva, que se considera que es una forma de agresividad, tiene una prevalencia del 25-43% en la población autista. (Tsai, *J Aut Dev Disord*, 159-163 (1996), Chung, *et al.*, *J Aut Dev Disord*, 20:221-232 (1990); Simons, *J Aut Child Schizophrenia*, 4: 1-10 (1974)). De los pacientes infantiles con autismo que entraron en un estudio controlado por placebo, doble ciego de fluoxetina aproximadamente el 50% presentó una conducta agresiva como síntoma comórbido significativo. También hay pruebas de un aumento de la expresión del rasgo de impulsividad en parientes de probandos autistas (Murphy *et al.*, *Psychol Med.*, 30(6):1411-24 (2000)).

En la presente invención, se evalúa el efecto de memantina sobre la agresividad impulsiva usando la subescala de irritabilidad de la escala de conducta aberrante (Aman *et al.*, citado anteriormente) y la escala de agresividad manifiesta modificada (EAM-M) (Coccaro *et al.*, *J Neuropsych Clin Neurosci.*, 3(2):544-S51 (1991)).

Existe una asociación entre retraso mental y trastorno autista, estando la capacidad de hasta el 75% de los individuos autistas en el intervalo con retraso (Freeman, *J Aut Devel Dis.*, 27: 641-651 (1997); Rapin, *New England J of Med.*, 337: 97-104 (1997)). Además, se han notificado repetidamente déficits de memoria con ciertas pruebas apuntando a que la memoria episódica controlada de manera límbico-prefrontal es la más afectada. (Shalom B, *Cortex*, 39:1129-38 (2003)).

Se llevarán a cabo pruebas de CI y capacidad funcional para cada sujeto para establecer un índice de retraso mental y alteración del funcionamiento. Se evaluará el CI mediante la escala WAIS-III (Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale (escala Wechsler de inteligencia para adultos) – tercera edición. The Psychological Corporation, Harcourt Brace & Company, 1997). Se usará la escala de conducta adaptativa de Vineland (usada en por ejemplo, Loveland *et al.*, *J Aut Dev Disord*, 1998; 28(4):287-302; Dunlap *et al.*, *Am Ann Deaf.* 1990;135:384-8; Freeman *et al.*, *Adolescent Psychiatry*, 1988; 27(4): 428-429; Vineland *et al.*, 1984) para medir la capacidad funcional, y se realizará al comienzo y al final de la participación de los sujetos para registrar cualquier cambio en la capacidad funcional. También se evaluará la función de memoria y se monitorizará mediante la batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (Randolph, *J Clin Exp Neuropsychol.*, 20(3):310-9 (1998)) y la subprueba de amplitud de memoria visual de la escala de memoria de Wechsler revisada (la escala de memoria de Wechsler está diseñada para evaluar el aprendizaje, la memoria y memoria de trabajo).

Otros estados comórbidos que no van a evaluarse con este protocolo incluyen inestabilidad afectiva, hiperactividad, epilepsia y una variedad de síndromes y trastornos médicos.

C. Instrumentos de clasificación

Numerosos instrumentos de clasificación se contemplan por la presente invención para su uso en el diagnóstico inicial del autismo u otros TGD y para evaluar la eficacia de la terapia administrada. Estos instrumentos incluyen:

1. DSM-IV: Esta es la nomenclatura psiquiátrica convencional en uso actualmente en los EE.UU., y proporciona criterios de inclusión y exclusión operacionalizados para el trastorno autista (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición, revisión de textos, Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 2000).

2. Entrevista para el diagnóstico de autismo revisada (EDA-R): (Rutter M, Lord C, LeCouteur A: *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)* tercera edición. Departamento de Psiquiatría, Universidad de Chicago, 1994b). La EDA-R es una entrevista psiquiátrica semiestructurada diseñada para el estudio del autismo y trastornos relacionados, normalmente realizada al principal cuidador/miembro de la familia del sujeto. El instrumento diferencia individuos deficientes mentales autistas de los no autistas de 3 años de edad a los primeros años de la edad adulta y proporciona una validación convergente de la sintomatología. La EDA-R emplea un algoritmo de diagnóstico basado en los criterios de la CIE-10 introducido específicamente en las dimensiones principales del autismo--- alteraciones de la interacción social, déficits del habla y la comunicación y conducta repetitiva (Lord *et al.*, *J Aut Devel Dis.*, 24(5): 659-685 (1994)), basándose en análisis factoriales que resultan del extenso estudio de las propiedades psicométricas del instrumento (Lord *et al.*, citado anteriormente). El tiempo de administración es de aproximadamente 2 horas.

3. Esquema general de observación para el diagnóstico de autismo (ADDS-G): (Lord C, Rutter M, DiLavre PC. Esquema general de observación para el diagnóstico de autismo (ADOS-G, *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic*). San Antonio, Tex: Psychological Corp. 1998). El ADOS-G ha sustituido ahora el anterior esquema de observación para el diagnóstico de autismo (ADOS) y el esquema de observación prelingüístico para el diagnóstico de autismo (PL-ADOS, *Pre-Linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule*). Este instrumento se desarrolló como un instrumento acompañante para la EDA-R. El ADDS-G es un protocolo normalizado para la observación de la conducta social y comunicativa en niños, adolescentes y adultos que se sospecha que tienen un trastorno del espectro autista. El ADDS-G consiste en actividades convencionales que permiten al examinador

- observar la aparición o ausencia de conductas que se han identificado como importantes para el diagnóstico de trastornos del espectro autista a través de niveles de desarrollo y edades cronológicas. Existen cuatro módulos para el ADOS-G. El módulo 1 está destinado para niños que son no verbales o que no usan sistemáticamente frases de tres palabras. El módulo 2 es apropiado para niños con capacidades de lenguaje expresivas en el nivel entre 30 y 47 meses (tal como se evalúa mediante la escala de conducta adaptativa de Vineland). Los módulos 3 y 4 están destinados para individuos con capacidades de lenguaje expresivas en un nivel de 48 meses o más. El módulo 3 tiene un mayor énfasis en el uso de juguetes, por tanto es apropiado para niños y preadolescentes. El módulo 4 se centra más en preguntas de tipo entrevista. El instrumento proporciona una serie de “presiones” estructuradas y semiestructuradas para la interacción social y comunicación que pueden puntuarse. Las clasificaciones se cumplimentan inmediatamente después de la administración. Los criterios de corte se determinan usando un algoritmo de diagnóstico. El tiempo de administración es de aproximadamente 45 minutos.
4. Escala Wechsler de inteligencia para adultos-III: (Wechsler D. Wechsler Adult Inteligencia Scale - tercera edición. The Psychological Corporation, Harcourt Brace & Company, 1997). Este es un instrumento que proporciona información sobre el rendimiento intelectual global. Se considera el “método de referencia” de las pruebas de inteligencia. Se compone de 11 subpruebas: 6 verbales y 5 orientadas a la actuación. El instrumento tiene buena variabilidad de la prueba bipartida (*split-test*) y de prueba-reprueba (*test-retest*). El tiempo de administración es de 1-2 horas.
5. Mejora de la impresión clínica global (ICG)-TA (Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revisado. Publicación de NIMH DHEW Publ. n.º (adm.) 76-388. Bethesda, MD: Instituto Nacional de Salud Mental, 1976; 217-222). Esta es una escala de clasificación convencional con escalas de cambio y gravedad global de 7 puntos que se ha modificado para el trastorno autista. Se facilita una clasificación de 2 cuando existe una reducción sustancial en los síntomas de modo que es improbable que un médico responsable cambiase fácilmente el tratamiento. Una clasificación de 1 se reserva para los pacientes que están prácticamente libres de síntomas. Una clasificación de 3 (mejorado mínimamente) en la ICG se define como una ligera mejora de los síntomas que no se considera clínicamente significativa; los pacientes con tal mejora no continuarán en mantenimiento. El tiempo de administración es de aproximadamente 2 minutos.
- Los pacientes que van a recibir las terapias basadas en memantina deben tener una intensidad sustancial de los síntomas según al menos una de las pruebas mencionadas anteriormente para evaluar el autismo que sugiera que merecería la pena un nuevo tratamiento. Será necesario que los pacientes cumplan los criterios de la entrevista para el diagnóstico de autismo y el esquema de observación para el diagnóstico de autismo para el diagnóstico de autismo incluyendo mínimas puntuaciones de corte en las tres dimensiones principales del trastorno. Además, los sujetos cumplirán con una puntuación de corte de “4” (moderadamente enfermos) en la impresión clínica global de la gravedad para trastornos autistas (ICG-TA) para incluirse en el estudio. Arnold *et al.*, The Autism RUPP Network, J de Autism and Devel. Disorders, 30(2):99-111 (2000) han argumentado que las puntuaciones de gravedad de ICG deben anclarse en torno a una puntuación de “3” (levemente enfermos) para un autismo sin complicaciones, es decir, autismo que no está acompañado por conductas secundarias (tales como las características asociadas que son el objetivo en este estudio). Arnold *et al.* sugieren que esperarían un mayor intervalo de cambio con el tratamiento en las conductas secundarias que en los síntomas principales del autismo, y desearían reservar las cuatro designaciones de gravedad más altas (de “4” moderadamente graves a “7” entre los más extremadamente enfermos) para los pacientes con graves estados comórbidos. Aunque los estudios son preliminares, se ha demostrado el cambio en la sintomatología principal del autismo en los ensayos de tratamiento (DeLong, Dev Med Child Neuro.,40:551-562 (1998); McDougle, Arch Gen Psychiatry, 53:1001-1008 (1996); Awad. Can J Psych., 41:361-366 (1996); Markowitz, Journal Clin Psychopharmacology, 12: 27-31 (1992); Cook, *et al.*, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 31:739-745 (1992); Todd, J Aut Dev Disord., 159-163 (1991); Ghazziuddin *et al.*, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 30(3):508-9 (1991); Mehlinger *et al.*, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 29:985 (1990)). Por tanto, es deseable capturar la respuesta para el tratamiento en las dimensiones de los síntomas principales del autismo así como las características asociadas. La intensidad de la sintomatología principal puede ser, de hecho, un factor de predicción de la respuesta al tratamiento. Adicionalmente, como pueden usarse medidas independientes diseñadas específicamente para evaluar el cambio con el tratamiento en “conductas secundarias”, se contempla que se use de la mejor manera la escala de impresión clínica global como evaluación del cambio global, capturando toda la imagen clínica de un sujeto.
6. Lista de verificación de conducta aberrante (LVCA) (irritabilidad) (Aman *et al.*, Am J Ment Defic.,89(5):485-491 (1985)). La lista de verificación de conducta aberrante evalúa efectos farmacológicos y otros efectos del tratamiento sobre individuos con retraso mental. Consiste en una escala de cinco factores que comprende 58 puntos. Se usará una sección de irritabilidad para evaluar las relaciones sociales. Aunque se notificó que la consistencia interna, validez y fiabilidad prueba-reprueba eran muy buenas, la fiabilidad interevaluador era moderada (Aman *et al.*, citado anteriormente). La LVCA la rellenará un informador, y luego la revisará el psiquiatra responsable. El tiempo de administración es de aproximadamente 10 minutos.
7. Batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (RBANS, *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*, Randolph, citado anteriormente). Este instrumento ayuda a determinar el estado neuropsicológico de adultos hasta 89 años que se sabe que tienen dificultades neurológicas o neuropsiquiátricas

- tales como demencia, traumatismo y esquizofrenia. Puede proporcionar un muestreo de diferentes tipos de memoria y algunas otras áreas cognitivas. Tiene dos formas paralelas, ideales para medir el cambio en el estado neuropsicológico del cliente con el tiempo. Se ha mostrado que es un instrumento validado con buena sensibilidad y fiabilidad. Se mostró que la fiabilidad prueba-reprueba era de 0,8 en esquizofrenia. La prueba lleva aproximadamente 30 minutos.
8. Lista de verificación de conducta aberrante (LVCA) (sección de letargia/aislamiento social) (Aman *et al.*, citado anteriormente). La lista de verificación de conducta aberrante evalúa efectos farmacológicos y otros efectos de tratamiento sobre individuos con retraso mental. Consiste en una escala de cinco factores que comprende 58 puntos. Se usará la sección de letargia/aislamiento social para evaluar las relaciones sociales. Aunque se notificó que la consistencia interna, validez y fiabilidad prueba-reprueba eran muy buenas, la fiabilidad interevaluador era moderada (Aman *et al.*, citado anteriormente). La LVCA la rellenará un informador, y luego la revisará el psiquiatra responsable. El tiempo de administración es de aproximadamente 10 minutos.
9. Prueba de asociación de palabras orales controladas: (Benton *et al.*, citado anteriormente). El propósito de esta prueba es evaluar la producción espontánea de palabras que comienzan con una letra dada. Se ha mostrado que tiene una variabilidad interevaluador casi perfecta, y la fiabilidad de reprueba tras 19-42 días en adultos es de 0,88. Se ha establecido validez concurrente en varios estudios. Existen datos normativos para edades y niveles educativos variables. El tiempo de administración es de 5-10 minutos.
10. Subprueba de amplitud de memoria visual de la VMS-III (Wechsler, 1987, citado anteriormente) Esta es una subprueba de la escala de memoria de Wechsler-III, un instrumento bien validado y exhaustivo. La subprueba particular tiene dos partes: secuencias hacia delante (*tapping forward*) y secuencias hacia atrás (*tapping backward*). Proporcionará información adicional referente a la memoria visual en esta población. Requiere de 5-10 minutos para su administración.
11. Escala de agresividad manifiesta modificada (EAM-M) (Coccaro *et al.*, citado anteriormente). Esta escala es una modificación de la escala de agresividad manifiesta (EAM) original diseñada por Yudovsky y colaboradores para objetivación, de acontecimientos de pacientes hospitalizados individuales de irritabilidad conductual, así como el cronograma de trastornos afectivos y esquizofrenia (CTAE). La versión modificada por Coccaro *et al.* está diseñada para el uso por pacientes ambulatorios y para la evaluación de la conducta durante un periodo de una semana. La EAM-M consiste en 3 campos: agresividad, irritabilidad y propensión al suicidio. Para la agresividad existen 4 subescalas de conducta: agresividad verbal, agresividad contra objetos, agresividad contra otros y autoagresividad (agresividad contra uno mismo). Dentro de cada categoría, la gravedad de un acontecimiento recibe una puntuación a escala (puntuación más alta para conductas más impulsivas/agresivas) que entonces se multiplica por la frecuencia de este acontecimiento durante la semana. Se ha demostrado que la EAM-M es sensible al cambio en conductas impulsivas/agresivas en los pacientes con trastornos de personalidad durante ensayos con medicación. El campo de agresividad de este instrumento sólo se usará para evaluar la agresividad y la conducta autolesiva. Las correlaciones intraclase para las subescalas de agresividad total e irritabilidad son altas (0,91). Las intercorrelaciones entre las subescalas de EAM-M son moderadas y estadísticamente significativas. El tiempo de administración es de aproximadamente 10 minutos.
12. Escala de conducta adaptativa de Vineland (Vineland *et al.*, citado anteriormente). La escala de Vineland es una entrevista semiestructurada por un informador que evalúa el funcionamiento diario de los sujetos. Normalmente se realiza a un cuidador/miembro de la familia (Dunlap y Sands, *Am Ann Deaf.*, 135:384-8 (1990); Dykens *et al.*, *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28:427-30 (1989); Voelker *et al.* *Ment Retard.*, 28:305-9 (1990)). Se ha revisado la escala y se ha normalizado en poblaciones normales y con retraso (Sparrow *et al.*, *Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1984) basándose en una muestra nacional representativa. Además, la escala Vineland se ha normalizado recientemente para la población autista (Carter *et al.*, *J Aut Dev Disord.*, 28(4):287-302 (1998)). Esta escala se ha hallado que evalúa déficits sociales en el autismo (Loveland y Kelley, *Am J Men Retard.*, 93:84-92 (1988); Loveland y Kelley, *Am J Men Retard.*, 96: 12-20 (1991); Rodríguez *et al.*, *J Aut Dev Dis.*, 21:187-196 (1991) y fuerzas relativas en habilidades de la vida diaria (Carter *et al.*, *J Aut Dev Disord.*, 28(4):287-302 (1998)). Se clasifican los puntos en cuatro campos adaptativos principales: comunicación, habilidades de la vida diaria, socialización y habilidades motoras. La escala de Vineland produce una puntuación resumen denominada cuadro de conducta adaptativa, que es predictivo de la adaptación social y el desenlace a largo plazo (Freeman *et al.*, *Adolescent Psychiatry*, 27(4): 428-429 (1988)).
13. Prueba de vocabulario en imágenes de Peabody-III (Dunn & Dunn, Peabody picture vocabulary test. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1981). Este instrumento está diseñado para evaluar la comprensión auditiva de nombres de imágenes. La tercera versión proporciona un equilibrio de géneros y razas y se ha vuelto a normalizar para el intervalo de edad de desde 2,5 años y 90 años de edad. Está bien validado y tiene buena sensibilidad y fiabilidad. Requiere de 10-20 minutos para su administración.

D. Control de calidad y análisis de datos

Tratamiento médico: lo administrarán neurólogos o psiquiatras elegibles o certificados por una junta que están actualmente en, o han completado, becas clínicas y de investigación en psicofarmacología del autismo y trastornos del espectro compulsivo y psiquiatría infantil.

Fiabilidad interevaluador: de manera ideal, un grupo de psiquiatras, psicólogos y evaluadores independientes han trabajado juntos durante años y han desarrollado un alto grado de fiabilidad interevaluador. Los investigadores de este estudio se han sometido a un intenso seminario de formación con los desarrolladores de la entrevista para el diagnóstico de autismo revisada. Los calificadores establecieron fiabilidad con expertos/desarrolladores de la EDA-R tanto en entrevistas *in situ* con niños autistas y sus cuidadores como en entrevistas grabadas en vídeo revisadas por los desarrolladores de la EDA-R. Las kappa de fiabilidad interevaluador aceptables al final de la formación eran de al menos 0,85 entre los expertos. Los calificadores se han formado extensamente para lograr sistematicidad para las escalas de clasificación usadas en el estudio.

Monitorización del cumplimiento del tratamiento: se realizará un inventario de medicamentos en cada visita. Los medicamentos se los dispensará a los pacientes el padre, tutor o un adulto responsable para maximizar el cumplimiento.

Análisis de datos: se llevarán a cabo análisis para determinar si existen diferencias de nivel inicial entre los grupos de tratamiento en las siguientes posibles covariables: edad, raza, nivel de inteligencia, gravedad del autismo (ICG-TA), agresividad (evaluado mediante la LVCA); memoria (evaluado mediante la RBANS) o las habilidades del lenguaje (evaluado mediante la APOC). Se usarán análisis de Chi cuadrado para variables discretas y ANOVA para variables continuas. Se usará una variable como covariable si existen diferencias de nivel inicial entre grupos.

Análisis primarios: se usarán las clasificaciones del evaluador independiente (EI) en los análisis primarios. El análisis primario será el análisis con intención de tratar, que incluirá todos los sujetos aleatorizados en el estudio con la última observación realizada. Un análisis por intención de tratar controla sesgos por abandonos diferenciales en los dos grupos. Se realizará un análisis separado de abandonos para determinar si este grupo difería en posibles variables predictivas o demográficas de los sujetos que siguieron en tratamiento.

Cada hipótesis es una comparación del tratamiento con memantina frente a placebo con variables dependientes en diferentes campos. En la hipótesis 1, el campo es mejora global del autismo (ICG-I-TA); en la hipótesis 2, el campo es déficits de lenguaje (APOC); en la hipótesis 3, el campo es reciprocidad social (LVCA); en la hipótesis 4, el campo es déficits de memoria (RBANS); y en la hipótesis 5, el campo es agresividad e irritabilidad (LVCA). Las variables dependientes a escala se someterán a prueba usando análisis de la covarianza, siendo las covariables la medida del nivel inicial clasificada por el EI, y cualquier otra covariable tal como se describió anteriormente. Para la hipótesis 1, la variable dependiente será la ICG-I-TA y la covariable es la ICG-S-TA. Si la raza es una covariable, se usarán sus cuatro categorías para definir tres dicotomías codificadas por placebo. Para la hipótesis 6, se realizará análisis de regresión. También se someterá a prueba la interacción del tratamiento con los dos haplotipos del gen GRIK2.

Se someterá a prueba cada medida de cada hipótesis al nivel de significación de 0,05. Si cualquier resultado es significativo, la conclusión será que la memantina difiere del placebo y que existe una diferencia en la hipótesis y el campo respectivos. Aunque las hipótesis son direccionales, todas las pruebas de significación serán bilaterales.

Análisis secundario: (efecto de memantina frente a placebo en medidas de desenlace secundarias) Además, cada medida de desenlace secundaria se someterá a prueba de modo similar que con los análisis primarios. Remítase a la página 20 para una lista de medidas de desenlace secundarias en cada campo. Para cada medida secundaria, el nivel de significación será de 0,05. Aunque las hipótesis son direccionales, todas las pruebas de significación serán bilaterales.

Análisis de potencia: un objetivo primario de esta beca de exploración es generar datos en los que puedan basarse los análisis de potencia para futuros ensayos clínicos a gran escala con memantina en el autismo.

Los análisis de potencia siguen los análisis de potencia de Cohen (Statistical power analysis for the behavioral sciences (2ª ed.). Lawrence Erlbaum Associates (pub.), Nueva York, 1988), quien propuso tamaños de efecto "pequeño", "medio" y "grande" para una variedad de procedimientos estadísticos. Para la prueba de la *t* de Student, estos son diferencias entre medias de grupos de 0,2, 0,5 y 0,8 desviaciones estándar, respectivamente. No existen actualmente otros estudios de memantina en la población autista o en otras poblaciones similares en que basar los análisis de potencia. Para 15 sujetos por grupo, si el tamaño de efecto fuese de 1,6 como hallaron McDougale *et al* (Arch Gen Psychiatry, 53:1001-1008 (1996) en un estudio de fluvoxamina frente a placebo, la potencia sería de 0,99. Sin embargo, si el tamaño de efecto fuese menor, tal como 0,8, la potencia sería de sólo 0,56. Puesto que este es un estudio piloto, se prevé que los tamaños de muestra pueden ser demasiado pequeños para una conclusión definitiva, particularmente si los resultados son nulos, pero se espera que estos resultados sean lo suficientemente favorable como para justificar un estudio mayor.

E. Terapia de combinación

La presente invención también contempla el uso de memantina en combinación/combinaciones con otros agentes terapéuticos para tratar pacientes que padecen uno o más de los trastornos descritos en el presente documento. A modo de ejemplo, otros agentes terapéuticos que pueden administrarse con memantina incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de NMDA, antiepilépticos, agentes estimulantes/no estimulantes de la atención, antipsicóticos atípicos y potenciadores colinérgicos. La memantina también puede usarse en combinación con terapia conductual.

Muchos individuos que padecen trastornos del espectro OC responden favorablemente a la terapia de modificación de la conducta. Sin embargo, con algunos individuos, los síntomas del trastorno del espectro OC pueden ser tan intensos que interfieren con el inicio de la terapia de modificación de la conducta. Por ejemplo, un individuo con TOC extremadamente grave dirigido hacia la contaminación puede ser reacio a abandonar su domicilio para obtener la terapia de modificación de la conducta. Un individuo de este tipo se beneficiaría de una terapia farmacológica que pudiera controlar rápidamente o disminuir la intensidad de los síntomas del TOC, haciendo de ese modo que el individuo esté más dispuesto a obtener la terapia de modificación de la conducta. El rápido inicio de la respuesta a la memantina para síntomas del trastorno del espectro OC de un individuo proporcionaría tal beneficio. El tratamiento con memantina puede iniciarse antes de o junto con el inicio de la terapia de modificación de la conducta. Los individuos que ya han iniciado la terapia de modificación de la conducta también pueden tratarse con memantina. Esto puede ser particularmente beneficioso si parece que la intensidad de los síntomas del trastorno del espectro OC está interfiriendo con la terapia de modificación de la conducta.

En una realización preferida, el individuo que padece un trastorno del espectro OC se trata con memantina durante o antes del inicio de la terapia de modificación de la conducta u otra terapia para trastornos del espectro OC. Preferiblemente, la terapia con memantina se inicia antes del inicio de la terapia de modificación de la conducta, más preferiblemente al menos aproximadamente 2 días antes del inicio de la terapia de modificación de la conducta, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 7 días antes del inicio de la terapia de modificación de la conducta. Se conocen en la técnica formas adecuadas de la terapia de modificación de la conducta, e incluyen exposición y prevención de respuesta, detención del pensamiento, terapia de saturación, terapia de control de estímulos o terapia de modelado.

Otra sorprendente ventaja del rápido inicio de respuesta de memantina es el tratamiento de los síntomas de trastornos del espectro OC, particularmente autismo, según la necesidad. Tal como se usa en el presente documento, "según la necesidad" pretende referirse a un régimen de dosificación en el que el individuo toma un agente farmacológico en un momento y a un nivel suficiente para controlar los síntomas según se desee. Aunque puede prescribirse memantina según un programa, tal como, por ejemplo, 100 mg 4 veces al día, puede haber ocasiones en las que se prefiere según la necesidad.

Por ejemplo, un individuo con un trastorno del espectro OC puede querer controlar o disminuir los síntomas para ocasiones o acontecimientos específicos. Puede administrarse a los pacientes autistas la dosis según la necesidad de memantina antes de la exposición a una situación estresante. Un paciente con síndrome de Tourette puede querer tomar memantina antes de un acontecimiento tal como asistir a una clase o pronunciar un discurso, mientras que un paciente con bulimia nerviosa o TAC (trastorno alimentario compulsivo, *binge eating disorder*) puede querer tomar memantina antes de las comidas o situaciones particulares que habitualmente le conducen a una alimentación compulsiva o purgas. Un individuo con compras compulsivas puede tomar memantina antes de ir cerca de tiendas mientras que un individuo con juego patológico puede tomar memantina antes de exposiciones a desencadenantes que conducen al juego. Los pacientes con TOC pueden querer tomar una dosis según la necesidad de memantina antes de la exposición a una situación estresante. Por ejemplo, un paciente con obsesiones con la contaminación y/o compulsiones de limpieza puede tomar memantina antes de limpiar un baño, mientras que un paciente con obsesión por el daño puede tomar memantina antes de cuidar a niños.

La administración oral de una dosis eficaz de memantina, preferiblemente clorhidrato de memantina, al menos aproximadamente una hora antes del punto en el tiempo en el que se desea la disminución de los síntomas dará como resultado una disminución eficaz de los síntomas. La memantina disminuirá los síntomas durante un periodo de hasta aproximadamente seis horas. Generalmente, la dosis según la necesidad será de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 400 mg de memantina oral.

Si se desea, el tratamiento con memantina puede complementarse con un IRS, siempre que el individuo responda al menos parcialmente al IRS. Preferiblemente, el IRS se selecciona de clomipramina, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina, más preferiblemente, el IRS es un ISRS seleccionado del grupo que consiste en fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina. Generalmente, la dosis promedio del inhibidor de la recaptación de serotonina es del intervalo de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200, más preferiblemente de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40, mg diariamente. Preferiblemente, el IRS se administra por vía oral.

Si se desea una terapia de mantenimiento a largo plazo con IRS, el individuo puede tratarse inicialmente con una combinación de IRS y memantina para obtener una rápida disminución en los síntomas del trastorno del espectro

OC. Tras haber pasado un tiempo suficiente para que se produzca la respuesta al IRS, generalmente desde aproximadamente 8 hasta 10 semanas, el nivel de memantina puede reducirse lentamente hasta que esté tratándose al individuo sólo con el IRS.

5 Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de serotonina que se contemplan por la presente invención incluyen, pero no se limitan a, clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, mirtazepina, duloxetina y mezclas de los mismos.

10 Los ejemplos de agentes antiepilépticos que se contemplan por la presente invención incluyen, pero no se limitan a, valproato, divalproex, gabapentina, topiramato, leviracetam, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbamazepina, tiagabina, zonisamida, clonazepam, pregabalina, Zorintin y mezclas de los mismos.

15 Los ejemplos de agentes estimulantes/no estimulantes de la atención que se contemplan por la presente invención incluyen, pero no se limitan a, dextroanfetamina, metilfenidato, Adderall, Adderall XR, Concerta, Focalin y Strattera.

Los ejemplos de antipsicóticos atípicos que se contemplan por la presente invención incluyen, pero no se limitan a, risperidona, olanzepina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

20 Los ejemplos de potenciadores colinérgicos que se contemplan por la presente invención incluyen, pero no se limitan a, Aricept (donepezilo), Excelon, Reminyl (galantamina) y Mestinon.

F. Productos farmacéuticos

25 Profármaco se refiere a una forma de precursor o derivado de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos citotóxica o no citotóxica para células tumorales en comparación con el fármaco original y que puede activarse o convertirse enzimáticamente en una forma activa o la forma original más activa. Véanse, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, págs. 375-382, 615ª Reunión Belfast (1986) y Stella *et al.*, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", Directed Drug Delivery, Borchardt *et al.*, (ed.), págs. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos incluyen, pero no se limitan a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptido, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituidos o profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituidos, profármacos de 5-fluorocitosina y otros de 5-fluorouridina que pueden convertirse en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivatizarse en una forma de profármaco para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, los agentes quimioterápicos descritos anteriormente.

40 La memantina usada en la práctica del uso de la invención puede formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden un portador adecuado para el método de administración deseado. Los portadores adecuados incluyen cualquier material que, cuando se combina con memantina, conserva la función de la memantina y no es reactivo con los sistemas inmunitarios del sujeto. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de varios portadores farmacéuticos convencionales tales como soluciones salinas estériles tamponadas con fosfato, agua bacteriostática, y similares. Puede usarse una variedad de portadores acuosos, por ejemplo, agua, agua tamponada, solución salina al 0,4%, glicina al 0,3% y similares, y pueden incluir otras proteínas para una estabilidad mejorada, tal como albúmina, lipoproteína, globulina, etc., sometidas a leves modificaciones químicas o similares.

50 Se preparan formulaciones terapéuticas de memantina para su almacenamiento mezclando memantina que tiene el grado de pureza deseado con portadores, excipientes o estabilizadores fisiológicamente aceptables opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980)), en forma de formulaciones liofilizadas o disoluciones acuosas. Los portadores, excipientes o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (inferior a aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG).

65 La formulación del presente documento también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular que esté tratándose, preferiblemente aquéllos con actividades complementarias que no se afectan adversamente entre sí. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar además un agente

inmunosupresor. Tales moléculas están presentes de manera adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el fin pretendido.

5 Los principios activos también pueden estar atrapados en una microcápsula preparada, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsula de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsula de poli-(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Se dan a conocer tales técnicas en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

10 Las formulaciones que van a usarse para la administración *in vivo* deben ser estériles. Esto se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

15 Se administra memantina mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal, y, si se desea para tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, intradérmica o subcutánea. Además, se administra memantina de manera adecuada mediante infusión pulsada, particularmente con dosis decrecientes de memantina. Preferiblemente, se administra la dosificación mediante inyecciones, lo más preferiblemente inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. Se contemplan otros métodos de administración, incluyendo administración tópica, particularmente transdérmica, transmucosa, rectal, oral o local por ejemplo a través de un catéter colocado cerca del sitio deseado.

25 Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o disoluciones. Las presentes composiciones pueden formularse para diversas vías de administración, por ejemplo, mediante administración oral, mediante administración nasal, mediante administración rectal, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyecciones intramusculares o inyección intraperitoneal. Se facilitan las siguientes formas farmacéuticas a modo de ejemplo y no debe interpretarse que son limitativas de la presente invención.

30 Para la administración oral, bucal y sublingual, son aceptables polvos, suspensiones, gránulos, comprimidos, pastillas, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos como formas farmacéuticas sólidas. Éstas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de la presente invención, o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con al menos un aditivo tal como un almidón u otro aditivo. Aditivos adecuados son sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, almidón, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábica, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, glicéridos o polímeros sintéticos o semisintéticos. Opcionalmente, las formas farmacéuticas orales pueden contener otros componentes para ayudar en la administración, tales como un diluyente inactivo, o lubricantes tales como estearato de magnesio, o conservantes tales como parabeno o ácido sórbico, o antioxidantes tales como ácido ascórbico, tocoferol o cisteína, un agente disgregante, aglutinantes, espesantes, tampones, edulcorantes, agentes aromatizantes o agentes perfumantes. Los comprimidos y las pastillas pueden tratarse adicionalmente con materiales de recubrimiento adecuados conocidos en la técnica.

45 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden estar en forma de emulsiones, jarabes, elixires, suspensiones y disoluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener un diluyente inactivo, tal como agua. Pueden prepararse formulaciones farmacéuticas y medicamentos como suspensiones o disoluciones líquidas usando un líquido estéril, tal como, pero sin limitarse a, un aceite, agua, un alcohol, y combinaciones de éstos. Pueden añadirse tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes farmacéuticamente adecuados, para la administración oral o parenteral.

50 La memantina puede administrarse en cualquier forma adecuada, incluyendo comprimidos, líquidos, cápsulas de liberación programada, en forma de un caramelo tal como una piruleta, confites que se mezclan con alimentos blandos, dosificación sublingual, parches transepidérmicos, dispositivos de liberación sostenida subcutánea, pulverizaciones nasales, supositorios rectales e inyecciones. Cuando se desea una liberación sostenida, son formas preferidas las cápsulas programadas, parches transepidérmicos y dispositivos de liberación sostenida subcutánea. 55 Cuando se desea una rápida respuesta, son formas preferidas la dosificación sublingual y la inyección. Para niños, pacientes geriátricos y pacientes que pudieran tener problemas al tragar o problemas de cumplimiento, son formas preferidas el caramelo, los confites, supositorios rectales y líquidos.

60 Tal como se usa en el presente documento, "una cantidad eficaz" se refiere a la mínima cantidad requerida para disminuir la intensidad de los síntomas del trastorno del espectro OC. Un individuo presenta preferiblemente una disminución en Y-BOCS u otras puntuaciones para la evaluación de un trastorno de este tipo después de aproximadamente 14 días de tratamiento, más preferiblemente después de aproximadamente 7 días de tratamiento. Incluso más preferiblemente, el individuo experimenta una disminución en la conducta compulsiva después de aproximadamente 2 días de tratamiento.

65

Preferiblemente, la memantina está en forma de un clorhidrato. Generalmente, el individuo se trata con un total de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 400, preferiblemente de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 400, mg de memantina al día. En una realización, la dosis de memantina puede dividirse en desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3, dosis individuales al día, siendo cada dosis individual de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200, más preferiblemente de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100, mg de memantina. En una realización, el individuo se trata con desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg de memantina de dos a tres veces al día. Generalmente, se prefiere de dos a tres dosis individuales al día por aspectos de eficacia, tolerancia y cumplimiento, sin embargo, los individuos afectados más gravemente pueden requerir desde cuatro hasta cinco dosis individuales al día para controlar los síntomas. Los expertos en la técnica conocen formulaciones y métodos de administración de memantina para la intervención terapéutica de trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer (Rive *et al.*, *Int J Geriatr Psychiatry*. Mayo de 2004; 19(5):458-64); demencia vascular (Winblad *et al.*, *Lancet Neurol* 2002;1:469); accidente cerebrovascular isquémico (Culmsee *et al.*, *Stroke*. 2004;35:1197:202); enfermedad de Parkinson (Merello *et al.*, *Clin Neuropharmacol*. 1999;22:273-6); enfermedad de Huntington (Palmer, *Curr Drug Targets*. 2001; 2:241-71); lesión del ganglio retiniano (Lipton, *Surv Ophthalmol*. 2003;48:S38-46); cóclea (Oestreicher *et al.*, *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1998;60:18-21); EM-nistagmo en esclerosis múltiple (Stark *et al.*, *J Neurol* 1997;244:9-16); tratamiento de graves trastornos del movimiento espásticos y extrapiramidales en combinación con cirugía estereotáxica. (Mundinger *et al.*, *Nervenarzt*. 1985 Feb;56(2):106-9); discinesia resistente a fármacos (Hanagashi *et al.*, *Mov Disord* 2000;15:1016-7); neuropatía periférica dolorosa (Kirby *et al.*, *Pain Med* 2002;3:182); modulación de sistemas de glutamato en adicción (Bisaga *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl) 2001;157:1-10). Cada uno de los documentos anteriores se incorpora como referencia al presente documento al proporcionar una enseñanza general de métodos y vías de administración de memantina que conocen bien los expertos en la técnica. La memantina está disponible comercialmente de Merz Pharma GmbH & Co. KgaA. Las formulaciones comerciales se usan para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y se venden como NAMENDA en los Estados Unidos. En Europa, la memantina está disponible con el nombre comercial AXCURA®. Tales formulaciones pueden usarse fácilmente para uso crónico en el tratamiento de trastornos OC tales como el autismo.

Alternativamente, la memantina puede administrarse "según la necesidad". Preferiblemente, se administra la memantina por vía oral o por vía sublingual.

Tal como se indicó anteriormente, las suspensiones pueden incluir aceites. Tal aceite incluye, pero no se limita a, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación en suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones en suspensión pueden incluir alcoholes, tales como, pero sin limitarse a, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. También pueden usarse éteres, tales como pero sin limitarse a, poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y vaselina; y agua en las formulaciones en suspensión.

Para la administración nasal, las formulaciones farmacéuticas y los medicamentos pueden ser una pulverización o un aerosol que contiene un/unos disolvente(s) apropiado(s) y opcionalmente otros compuestos tales como, pero sin limitarse a, estabilizadores, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de éstos. Un propelente para una formulación en aerosol puede incluir aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono o un disolvente basado en hidrocarburo de bajo punto de ebullición.

Las formas farmacéuticas inyectables generalmente incluyen suspensiones acuosas o suspensiones en aceite que pueden prepararse usando un dispersante o agente humectante y un agente de suspensión adecuados. Las formas inyectables pueden estar en fase de disolución o en forma de una suspensión, que se prepara con un disolvente o diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, disolución de Ringer, o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, pueden emplearse aceites estériles como disolventes o agentes de suspensión. Preferiblemente, el aceite o ácido graso no es volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono-, di- o tri-glicéridos.

Para inyección, la formulación farmacéutica y/o el medicamento pueden ser un polvo adecuado para reconstitución con una disolución apropiada tal como se describió anteriormente. Los ejemplos de éstos incluyen, pero no se limitan a, polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados o materiales particulados. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de éstos.

Para administración rectal, las formulaciones farmacéuticas y los medicamentos pueden estar en forma de un supositorio, una pomada, un enema, un comprimido o una crema para la liberación del compuesto en los intestinos, colon sigmoideo y/o recto. Los supositorios rectales se preparan mezclando uno o más compuestos de la presente invención, o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del compuesto, con vehículos aceptables, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicol, que está presente en una fase sólida a las temperaturas normales de almacenamiento, y presente en una fase líquida a las temperaturas adecuadas para liberar un fármaco dentro del

organismo, tal como en el recto. También pueden emplearse aceites en la preparación de formulaciones del tipo de gelatina blanda y supositorios. Pueden emplearse agua, solución salina, disoluciones acuosas de dextrosa y de azúcar relacionadas y glicerol en la preparación de formulaciones en suspensión que también pueden contener agentes de suspensión tales como pectinas, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa, así como tampones y conservantes.

Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen memantina, matrices que están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsula. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxi-etilo) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente estadounidense n.º 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, acetato de vinilo-etileno no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como Lupron Depot™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolide), y poli-D-(-)-ácido 3-hidroxibutírico. Mientras que polímeros tales como acetato de vinilo-etileno y ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, determinados hidrogeles liberan proteínas durante periodos de tiempo más cortos. Cuando anticuerpos encapsulados permanecen en el organismo durante un largo tiempo, pueden desnaturalizarse o agregarse como resultado de la exposición a humedad a 37°C., dando como resultado una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en la inmunogenicidad. Pueden concebirse estrategias racionales para la estabilización dependiendo del mecanismo implicado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es mediante la formación de enlaces intermoleculares S-S a través del intercambio tio-disulfuro, puede lograrse la estabilización modificando residuos sulfhidrilo, liofilizando a partir de disoluciones ácidas, controlando el contenido en humedad, usando aditivos apropiados y desarrollando composiciones de matriz polimérica específicas.

Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para ser de acción rápida, de liberación rápida, de acción prolongada o de liberación sostenida según se describe en el presente documento. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para la liberación controlada o para una liberación lenta.

Las presentes composiciones también pueden comprender, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación prolongada para proporcionar un efecto de almacenamiento y/o administración prolongado. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas y los medicamentos pueden comprimirse para dar microgránulos o cilindros e implantarse por vía intramuscular o por vía subcutánea como inyecciones de depósito o como implantes tales como endoprótesis. Tales implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables.

Además de las formas farmacéuticas representativas descritas anteriormente, los expertos en la técnica conocen generalmente excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables y están incluidos por tanto en la presente invención. Tales excipientes y portadores se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), que se incorpora como referencia al presente documento.

Pueden ajustarse dosificaciones específicas dependiendo de los estados patológicos, la edad, el peso corporal, las condiciones de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, los intervalos de dosis, las vías de administración, la tasa de excreción y las combinaciones de fármacos. Cualquiera de las formas farmacéuticas anteriores que contiene cantidades eficaces está bastante dentro de los límites de la experimentación de rutina y por tanto, bastante dentro del alcance de la presente invención.

Las composiciones de la invención pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, bien conocidas. Las disoluciones resultantes pueden envasarse para su uso o filtrarse en condiciones asépticas y liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con una disolución estéril antes de la administración. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste del pH y tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad y similares, por ejemplo, acetato de sodio, lactato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y estabilizadores (por ejemplo, maltosa al 120%, etc.).

La memantina también puede administrarse mediante liposomas, que son pequeñas vesículas que se componen de diversos tipos de lípidos y/o fosfolípidos y/o tensioactivo que son útiles para la administración de un fármaco). Los liposomas incluyen emulsiones, espumas, micelas, monocapas insolubles, dispersiones de fosfolípidos, capas laminares y similares, y pueden servir como vehículos para dirigir la memantina hasta un tejido particular así como para aumentar la semivida de la composición. Está disponible una variedad de métodos para preparar liposomas, tal como se describe, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 4.837,028 y 5.019.369, patentes que se incorporan como referencia al presente documento.

Los liposomas que contienen memantina se preparan mediante métodos conocidos en la técnica, tal como se describe en Epstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 3688 (1985); Hwang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4030 (1980); y las patentes estadounidenses n.ºs 4.485.045 y 4.544.545. Se dan a conocer liposomas con tiempo de circulación mejorado en la patente estadounidense n.º 5.013.556. Pueden generarse liposomas particularmente

útiles mediante el método de evaporación en fase inversa con una composición lipídica que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Se extruyen los liposomas a través de filtros de tamaño de poro definido para producir liposomas con el diámetro deseado.

5 Ejemplo 1 <comparativo>

La memantina es eficaz en el tratamiento del autismo

10 La presente invención se basa en parte en el sorprendente descubrimiento de que la administración de memantina a individuos con síntomas de autismo dará como resultado una mejora de una o más de las características del autismo. Por tanto, se muestra que puede tratarse el autismo usando composiciones que comprenden memantina cuando se usan en el régimen de dosificación reivindicado. Tales composiciones pueden administrarse solas, o en combinación con otras terapias, incluyendo regímenes de modificación de la conducta. El uso de memantina para el tratamiento de este trastorno generalizado del desarrollo es particularmente atractivo porque los expertos en la técnica conocen preparaciones comerciales de memantina y los expertos en la técnica también conocen bien parámetros y medidas de seguridad para preparar preparaciones útiles de memantina. La presente solicitud describe el uso de memantina en un trastorno del desarrollo.

20 Este ejemplo resume las características de los pacientes, diagnósticos comórbidos y tratamientos concomitantes, dosificaciones de memantina y duración del tratamiento, respuestas a síntomas objetivo y efectos secundarios de los primeros seis pacientes consecutivos con un trastorno del espectro autista tratado con memantina. Todos los sujetos cumplan los criterios de DSM-IV TR para un trastorno del espectro autista, incluyendo autismo o trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE).

25 Tal como se indica en la tabla 1, la edad de los pacientes oscilaba entre 8 años y 13 años, y los 6 eran de sexo masculino. Cuatro pacientes cumplan los criterios para autismo, y 2 para TGD-NE. Se inició el tratamiento a 5 mg v.o. a la hora de acostarse (qhs, *quaque hora somni*) para una duración de 2 semanas, y se ajustó la dosificación de manera flexible basándose en la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios, en 5 mg cada de 2 a 4 semanas, hasta un máximo de 10 mg v.o. BID (20 mg/día). Los medicamentos concomitantes se mantuvieron generalmente constantes durante 3 semanas antes de, y durante el ajuste de la dosis de memantina y el periodo de tratamiento. Los medicamentos concomitantes incluyeron agentes antipsicóticos atípicos (es decir, risperidona, aripiperazol, olanzepina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (es decir, fluoxetina, fluvoxamina), agentes estimulantes (es decir, metilfenidato) y noradrenérgicos (es decir, clonidina). El diagnóstico comórbido incluyó trastorno obsesivo-compulsivo (2 pacientes) y retraso mental (1 paciente).

35 Las mejoras de los síntomas objetivo observadas por un médico experto durante la observación psiquiátrica cuidadosa incluyeron mejora en la conducta disruptiva (menos crisis, más sereno, menos difícil, menos rebelde), funcionamiento social (aumento del contacto visual, más conectado, escucha más), función cognitiva y del habla/lenguaje (mejora en las tutorías en casa y la memoria, aumento del rendimiento verbal, habla más). Los efectos secundarios incluyeron una ligera desinhibición, un ligero aumento de los cambios del estado de ánimo, un ligero aumento de la agresividad y una ligera bondad.

40 La tabla 2 muestra estudios adicionales para monitorizar los síntomas en pacientes que están tratándose usando los métodos de la presente invención.

Paciente	Fecha de inicio	Edad	Sexo	Enf.	Dosis	Tiempo	Síntomas	Efectos secundarios	Med. concom.	Enf. comórbida
1 AK	2/1/04	10	M	TGD	10 mg BID	13 sem.	Más sereno Menos crisis Mejor conducta Más alegre mejora del 75% en tutorías en casa, confía en la memoria, no sólo por impulso	Ligeramente atontado	Risperdal 0,4 mg Fluoxetina 1,2 mg	TOC
2 DS	2/5/04	11	M	Aut	5 mg BID	12 sem.	Alegre Menos difícil Menos rebelde Menos disruptivo Habla más	Ligero aumento de los cambios del estado de ánimo	Aripiprazol 10 mg Fluoxetina 6 mg	TOC
3 DB	3/12/04	13	M	Aut	5 mg BID	9 sem.	Aumento de la cognición Escucha más Aumento del rendimiento verbal en el programa Mejor por casa	10 BID, inc. autolesión así que se dism. hasta 5 BID y sin efectos secundarios	Olazapina 5 mg	RM
4 JS	3/8/04	8	M	Aut	10 mg BID	7 sem.	Ligero aumento del contacto visual	Ligero aumento de autoestim. Ligera dism. de articulación de voz	Risperdal 2,5 mg	---
5 MG	2/24/04	8	M	Aut	10 mg BID	8 sem.	Amable	Sin ES	Aripiprazol 15 mg Metilfenidato 40 mg	---
6 TM		12	M	TGD	5 BID	2 sem.	I Más conectado Más amable, pero se suspendió debido a AA	Se suspendió secundario a desinhibido agresivo	Fluvoxamina 100 mg Clonadina 0,2 mg	---

Pac.	Duración del trt.	Edad	Sexo	Enf.	Dosis	Síntomas	Efectos secundarios	Med. Concom.	Enf. Com.
1	40 sem.	12	M	TGD	5 mg bid	Memoria mejorada, menos disruptivo Aumento de CI de 1 DE	Leve desinhibición a 10 mg bid, mejor con 5 mg bid	Risperdal 0,45 mg Prozac 1,4 mg	TOC TGD
2	36 sem.	11	M	Aut.	5 mg bid	Mejora del lenguaje, interacciones recíprocas	Labilidad afectiva las 4 primeras semanas, luego disminuyó	Ability 15 mg Prozac 6 mg Depakote 1000 mg	Síndrome de Tourette
3	25 sem.	14	M	Aut.	5 mg bid	Mejora del lenguaje, conducta de atención Efecto reducido tras 20 sem.	Autolesión a 10 mg bid, mejor con 5 mg bid	Zyprexa 7,5 mg Ability 5 mg Trileptal 600 mg	RM
4	32 sem.	9	M	Aut.	5 mg bid	Mejora del lenguaje, interacciones recíprocas	Aumento de estereotipia/ tics con 10 mg bid	Risperdal 2,5 mg	Síndrome de Tourette
5	8 sem.	8	M	Aut.	10 mg bid	Mejora global	Sin ES	Ability 7,5 mg Ritalin 20 mg	-
6	2 sem.	12	M	TGD	5 mg bid	Mejora de la atención	Desinhibición suspensión del estudio	Luvox 100 mg Clonidina 0,2 mg	-
7	8 sem.	41	M	TGD	5 mg bid	Mejora de la cognición, estado de ánimo, reciprocidad social	Labilidad afectiva a 5 mg bid	Lexapro 20 mg Lamictal 250 mg	TOC, TAC
8	24 sem.	12	M	TGD	5 mg bid	Disminución de la frustración y las crisis		Risperdal 1,0 mg Prozac 30 mg	TOC
9	72 sem.	14	M	Aut.	5 mg bid	Aumento del contacto visual, pega menos	Problemas para dormir	Risperdal 2 mg	-
10	4 sem.	11	M	Aut.	5 mg bid		Ligeros temblores	Risperdal 0,25mg	Trisomía 21 Historia de espasmos infantiles
11	12	63	M	Asp.	10 mg bid	Disminución de la inquietud	Duerme mucho	Risperdal 1,25 mg Adderall 10 mg Effexor 150 mg	TPOC TOC Narcolepsia

Ejemplo 2 comparativo

El siguiente ejemplo expone un protocolo para comparar la memantina frente a placebo en el tratamiento del autismo. Se aleatorizan pacientes autistas ambulatorios con CI>85 en un estudio de tratamientos paralelos, controlado por placebo, doble ciego de 12 semanas. Se hace que los sujetos en los grupos de tratamiento y placebo coincidan para el CI. Durante las 12 semanas, los pacientes los monitoriza el médico responsable y los evalúa un evaluador independiente (EI). El EI realizará las evaluaciones del estudio mientras que seguirá siendo ciego a los regímenes de medicación (incluyendo posibles reducciones) así como cualquier efecto secundario. Se realizan las evaluaciones del estudio en los puntos de tiempo designados.

Procedimiento

A. Selección telefónica preliminar. Se seleccionan los sujetos potenciales usando el Cuestionario de Selección del Centro Seaver para el Autismo para determinar la idoneidad para la evaluación adicional.

B. Consentimiento informado. Cada paciente firma un documento de consentimiento informado tras habersele informado sobre los procedimientos, riesgos y posibles beneficios del estudio. Un monitor clínico, un psiquiatra independiente sin un interés personal en el estudio, evalúa cada paciente para determinar su capacidad para dar su aprobación. Si el monitor clínico determina que un paciente (por ejemplo, un niño) tiene la capacidad para dar su aprobación, se trata de lograr la aprobación del paciente para participar.

C. Evaluación de diagnóstico. Los sujetos se someten a una evaluación exhaustiva por parte de un médico del estudio que asignó los diagnósticos basándose en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - cuarta edición (DSM-IV). Se entrevistan los informadores de pacientes elegibles con la entrevista para el diagnóstico de autismo revisada (EDA-R), y se evalúan los pacientes usando la escala general de observación para el diagnóstico de autismo (ADOSG), para establecer un diagnóstico de autismo. Se ha demostrado que estos instrumentos son fiables y válidos en la evaluación y el diagnóstico de autismo. Se evalúa el rendimiento intelectual mediante la WAIS-III. Se usa la escala de conducta adaptativa de Vineland para evaluar el nivel de capacidad funcional. Los pacientes que cumplen los criterios de diagnóstico mediante entrevistas tanto clínicas como estructuradas entran al estudio. Los pacientes con esquizofrenia pasada o presente, trastorno esquizoafectivo, síndromes mentales orgánicos se excluyen del estudio.

D. Evaluación médica y del gen del glutamato. Los pacientes adecuados para el estudio se someten a una evaluación médica exhaustiva por parte del psiquiatra o neurólogo del estudio (historia médica, exploración física, hematología y bioquímica de rutina, perfil hepático, análisis de orina, pruebas de embarazo, detección de drogas). Además, se somete a prueba a todos los pacientes para determinar el haplotipo del gen GRIK2 descrito anteriormente. Los pacientes con detección de drogas positiva para sustancias adictivas o pruebas de embarazo positivas también se excluyen. Se repiten hematología, bioquímica y toxicología de rutina a la semana 12 o tras la terminación.

E. Reducción de la medicación psicotrópica. Actualmente no hay medicamentos aprobados para el tratamiento del autismo. Sin embargo, ninguno de los pacientes se retira de los medicamentos que estaban proporcionándoles un beneficio suficiente, tal como se pone de manifiesto mediante una puntuación de gravedad clínica global de "Y" (levemente enfermo) o mejor. Los pacientes con una puntuación de gravedad clínica global de "4" (moderadamente enfermo) o más que están tomando actualmente medicamentos psicotrópicos se sometieron a un periodo libre de medicación de dos semanas antes de avanzar a la fase de aleatorización del estudio. La reducción la monitoriza el psiquiatra del estudio y se logra de manera flexible dependiendo del buen criterio clínico y la tolerancia del paciente.

F. Evaluaciones iniciales, informadores y aleatorización. Tras el periodo libre de medicación apropiado, los pacientes continúan viendo a su médico responsable, y se revisan los criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes que entran en el estudio se someten a las evaluaciones iniciales por parte del médico del estudio y un evaluador independiente.

Para obtener evaluaciones precisas de cambio para sujetos que pueden necesitar asistencia, se utilizan informadores. El uso de un informador es un método ampliamente usado para obtener información referente a individuos con deterioro intelectual y del lenguaje (Arnold *et al*, citado anteriormente). Pueden utilizarse informadores para las siguientes evaluaciones: Vineland, ICG (junto con el paciente cuando sea aplicable), EAM:M y la lista de verificación de conducta autista. La entrevista para el diagnóstico de autismo requiere de un informador. Se completan otras evaluaciones mediante la observación e interacción con el paciente. Los pacientes que cumplen los criterios de entrada se aleatorizan a su condición de tratamiento doble ciego. Se proporciona a la farmacia el CI de los sujetos antes de la aleatorización, y se hacen coincidir los grupos de placebo y tratamiento para el CI en tres grupos: IQ 85-100, 100-115 y >115.

G. Tratamiento paralelo controlado por placebo de 12 semanas. Se considera cuidadosamente la duración del ensayo, y se considera que un ensayo de 12 semanas es totalmente suficiente para un análisis de seguridad y eficacia de memantina para adultos autistas. Se alcanza una dosis terapéutica estable en el plazo de 4 semanas.

5 H. Medicación y programa de dosificación. Se inician la administración de memantina y placebo en formas idénticas de comprimidos que comprenden una cantidad de dosificación deseada. En realizaciones a modo de ejemplo, la dosificación es de 5 mg/comprimido. El comprimido puede tragarse entero o triturarse. Se aumenta la dosis en incrementos de 5 mg hasta 10 mg dos veces al día. Esta dosis se mantiene durante el resto del ensayo. Los sujetos que experimentan efectos secundarios significativos y no pueden tolerar la dosis terapéutica se mantienen con una dosis menor. Aunque lo tratado anteriormente indica que se administre una dosificación de 10 mg, debe entenderse que los expertos en la técnica pueden administrar más o menos dependiendo del individuo que esté tratándose. Por ejemplo, la dosificación puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20 o más mg/comprimido. Naturalmente, pueden administrarse múltiplos de estas dosis en cualquier administración particular y debe entenderse que la dosis diaria promedio puede administrarse en una dosis única o en múltiples dosis administradas durante el transcurso del día.

15 I. Visitas del estudio. Con el fin de permitir un ajuste gradual de la dosis de medicación hasta un nivel terapéutico y para permitir una estrecha monitorización de los efectos secundarios, se monitorizan los pacientes cada semana durante el primer mes del estudio. Después de eso, tiene lugar una monitorización cada dos semanas. El médico proporciona consejo sobre el ajuste de la medicación según sea necesario, registra los efectos secundarios y completa la escala de mejora clínica global. El médico responsable también ofrece apoyo además de monitorizar el estado clínico, pero sin intentos de realizar una terapia orientada a la penetración, cognitiva o conductual. Si existe una indicación, se ve al médico del estudio de manera más regular que el programa fijado para proporcionar una monitorización más estrecha de cualquier efecto secundario de la medicación.

25 J. Evaluador independiente. Como la monitorización de los efectos secundarios de los sujetos puede impedir que el psiquiatra responsable permanezca completamente ciego, se usa un evaluador independiente (EI) que se mantiene ciego a los efectos secundarios en este estudio para realizar las evaluaciones del estudio. Se usan las clasificaciones realizadas por el EI para los análisis primarios. Se instruye a los sujetos, informadores y el médico responsable para que no den a conocer cuestiones sobre los efectos secundarios y el programa de dosificación al evaluador independiente. Como las clasificaciones primarias para el estudio las realiza un evaluador que es ciego a la información sobre los efectos secundarios (el evaluador independiente), no es necesario evaluar el éxito del enmascaramiento del grupo experimental.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende memantina para su uso en el tratamiento del autismo en un individuo, caracterizado porque se administra memantina por vía oral a dicho individuo según la necesidad antes de exponer al individuo a una situación estresante, y se administra la dosis de memantina según la necesidad al menos aproximadamente 1 hora antes del punto en el tiempo en el que se desea una disminución en los síntomas del trastorno, y en la que dicha administración mejora un síntoma del trastorno.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizado porque la dosis de memantina según la necesidad es de desde aproximadamente 0,01 hasta 500 mg/kg.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1, caracterizado porque la dosis de memantina según la necesidad es de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 50 mg.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el síntoma del trastorno se disminuye durante un periodo de hasta aproximadamente 6 horas.
- 15 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el síntoma comprende la alteración en hacer contacto visual con otro individuo.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el síntoma comprende una falta de interacción social con otro individuo.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el síntoma comprende un retardo en o la falta de lenguaje hablado.
- 20 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el síntoma comprende una conducta de patrón repetitivo tal como agitar los brazos.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el síntoma comprende hiperactividad.
- 25 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el síntoma comprende alteración cognitiva.
11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el síntoma comprende déficit de atención.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque dicha composición se administra en combinación con un inhibidor de la recaptación de serotonina.
- 30 13. Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque en la que el inhibidor de la recaptación de serotonina se selecciona del grupo que consiste en clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, mirtazepina, duloxetina y mezclas de los mismos.
14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque dicha composición se administra en combinación con un agente antiepiléptico.
- 35 15. Composición según la reivindicación 14, caracterizada porque dicho agente antiepiléptico se selecciona del grupo que consiste en valproato, divalproex, gabapentina, topiramato, leviracetam, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbamazepina, tiagabina, zonisamida, clonazepam, pregabalina, Zarontin, y mezclas de los mismos.
16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque dicha composición se administra en combinación con un agente estimulante o no estimulante de la atención.
- 40 17. Composición según la reivindicación 16, caracterizada porque dicho agente estimulante o no estimulante de la atención se selecciona del grupo que consiste en dextroanfetamina, metilfenidato, Adderall RX, Concerta, Focalin y Strattera.
18. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque dicha composición se administra en combinación con un antipsicótico atípico.
- 45 19. Composición según la reivindicación 18, caracterizada porque dicho antipsicótico atípico se selecciona del grupo que consiste en risperidona, olanzepina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.
20. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque dicha composición se administra en combinación con un potenciador colinérgico.
- 50 21. Composición según la reivindicación 20, caracterizada porque dicho potenciador colinérgico se selecciona del grupo que consiste en Aricept (donepezilo), Excelon, Reminyl (galantamina) y Mestinon.