

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 485**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 08744091 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 2134330**

54 Título: **Asociaciones de agonistas y antagonistas inversos 5-HT_{2A} con antipsicóticos**

30 Prioridad:

19.03.2007 US 895735 P

29.03.2007 US 908921 P

10.12.2007 US 12771

04.02.2008 US 26092

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

20.09.2013

73 Titular/es:

ACADIA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)

3911 SORRENTO VALLEY BLVD.

SAN DIEGO, CA 92121-1402, US

72 Inventor/es:

PETERS, PERRY;

FURLANO, DAVID;

BAHR, DAUN;

VAN KAMMEN, DANIEL y

BRANN, MARK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 423 485 T3

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

DESCRIPCIÓN

Asociaciones de agonistas y antagonistas inversos 5-HT_{2A} con antipsicóticos.

La presente invención se refiere a los campos de la química y la medicina. Más en particular, la invención se refiere a co-administración de agonistas o antagonistas inversos del receptor 5-HT_{2A} con antipsicóticos.

5 La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) desempeña una función significativa en el funcionamiento del cuerpo del mamífero. En el sistema nervioso central, 5-HT es un importante neurotransmisor y neuromodulador que está implicado en diversos comportamientos y respuestas tales como dormir, comer, locomoción, percibir dolor, aprender y memoria, comportamiento sexual, control de la temperatura corporal y presión sanguínea. En la columna vertebral, la serotonina desempeña un papel importante en los sistemas de control de los noniceptores periféricos aferentes (Moulinier, Rev. Neurol. 150: 3-15, (1.994)). Las funciones periféricas en los sistemas cardiovascular, hematológico y gastrointestinal también han sido atribuidas a 5-HT. Se ha encontrado que 5-HT media una serie de efectos contráctiles, secretores y electrofisiológicos incluyendo contracción de la musculatura lisa vascular y no vascular y aglutinación de las plaquetas. (Fuller, Biology of Serotonergic Transmission, 1.982; Boullin, Serotonin In Mental Abnormalities 1: 316 (1.978); Barchas, et al., Serotonin and Behavior, (1.973)). El subtipo del receptor 5-HT_{2A} (también referido como subclase) se expresa aún discretamente extensamente en el cerebro humano, incluyendo muchas regiones cortical, límbica y del posencéfalo que se postula que están implicadas en la modulación de funciones cognitivas y afectivas superiores. Este subtipo del receptor también se expresa en plaquetas maduras donde media, en parte, la aglutinación de las plaquetas, una de las etapas iniciales en el proceso de la trombosis vascular.

20 Dada la amplia distribución de la serotonina dentro del cuerpo, se puede entender que existe un tremendo interés en fármacos que afecten a los sistemas serotoninérgicos (Gershon, et al., The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, 246 (1.989); Saxena, et al., J. Cardiovascular Pharmacol. 15: Sup. 7 (1.990)). Los receptores de serotonina son miembros de una gran familia de genes humanos de proteínas de expansión de membranas que actúan como transductores de comunicación intercelular. Existen en la superficie de diversos tipos de células, incluyendo neuronas y plaquetas, donde, en su activación por su ligando endógeno serotonina o fármacos administrados de manera exógena, cambian su estructura conformacional e interactúan aún con posterioridad con mediadores aguas abajo de la señalización celular. Muchos de estos receptores, incluyendo la subclase 5-HT_{2A}, son receptores acoplados a proteínas G (los GPCR, por sus siglas en inglés) que señalizan por activación de proteínas de unión del nucleótido guanina (proteínas G), que da como resultado la generación o inhibición de, segundas moléculas mensajeras tales como AMP cíclico, fosfatos de inositol y diacilglicerol. Estos segundos mensajeros modulan entonces la función de una variedad de enzimas intracelulares, incluyendo cinasas y canales de iones, que afectan por último a la excitabilidad y función celular.

35 Se han identificado al menos 15 subtipos del receptor 5-HT genéticamente distintos y se han asignado a una de siete familias (5-HT₁₋₇). Cada subtipo indica una distribución única, preferencia por diversos ligandos y correlato o correlatos funcionales.

40 La serotonina puede ser un componente importante en diversos tipos de afecciones patológicas tales como algunos trastornos psiquiátricos (depresión, agresividad, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, psicosis, esquizofrenia, tendencia suicida), algunos trastornos neurodegenerativos (Demencia de tipo Alzheimer, Parkinsonismo, corea de Huntington), anorexia, bulimia, trastornos asociados a alcoholismo, accidentes cerebrovasculares y jaqueca (Meltzer, Neuropsychopharmacology, 21: 106S-115S (1.999); Barnes & Sharp, Neuropharmacology, 38: 1.083-1.152 (1.999); Glennon, Neurosci. Biobehavioral Rev., 14: 35 (1.990)).

45 Dada la amplia distribución de la serotonina dentro del cuerpo y su función en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos, se puede entender que hay un tremendo interés en fármacos que afecten a los sistemas serotoninérgicos (Gershon, et al., The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, 246 (1.989); Saxena, et al., J. Cardiovascular Pharmacol. 15: Sup. 7 (1.990)).

50 Los efectos de la serotonina están mediados por al menos 15 subtipos del receptor 5-HT genéticamente distintos, han sido identificados y asignados a una de siete familias (5-HT₁₋₇). Cada subtipo indica una distribución única, preferencia por diversos ligandos y correlato o correlatos funcionales. Los receptores de serotonina son miembros de una gran familia de genes humanos de proteínas de expansión de membranas que actúan como transductores de comunicación intercelular. Existen en la superficie de diversos tipos de células, incluyendo neuronas y plaquetas, donde, en su activación por su ligando endógeno serotonina o fármacos administrados de manera exógena, cambian su estructura conformacional y con posterioridad interactúan con mediadores aguas abajo de la señalización celular. Muchos de estos receptores, incluyendo la subclase 5-HT_{2A}, son receptores acoplados a proteínas G (los GPCR) que señalizan por activación de proteínas de unión del nucleótido guanina (proteínas G), que da como resultado la generación o inhibición de, segundas moléculas mensajeras tales como AMP cíclico, fosfatos de inositol y diacilglicerol. Estos segundos mensajeros modulan entonces la función de una variedad de enzimas intracelulares, incluyendo cinasas y canales de iones, que afectan por último a la excitabilidad y función celular.

El subtipo del receptor 5-HT_{2A} (también referido como subclase) se expresa aún discretamente extensamente en el cerebro humano, incluyendo muchas regiones cortical, límbica y del posencéfalo que se postula que están implicadas en la modulación de funciones cognitivas y afectivas superiores. Este subtipo del receptor también se expresa en plaquetas maduras donde media, en parte, aglutinación de las plaquetas, una de las etapas iniciales en el proceso de la trombosis vascular. Pruebas recientes implican enérgicamente el subtipo del receptor de 5-HT₂ en la etiología de enfermedades tales como: hipertensión, trombosis, jaqueca, vasoespasmos, isquemia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño y trastornos del apetito.

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico particularmente devastador que afecta a aproximadamente el 1% de la población humana. Se ha estimado que el coste financiero total para el diagnóstico, tratamiento y productividad social perdida de los individuos afectados por esta enfermedad excede del 2% del producto nacional bruto (GNP, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos. El tratamiento actual implica principalmente farmacoterapia con una clase de fármacos conocidos como antipsicóticos. Los antipsicóticos son eficaces en la mejora de los síntomas positivos (por ej., alucinaciones y delirios), sin embargo con frecuencia no mejoran los síntomas negativos (por ej., retraimiento social y emocional, apatía y escasez de discurso).

En la actualidad, se prescriben nueve clases principales de antipsicóticos para tratar síntomas psicóticos. El uso de estos compuestos es limitado, sin embargo, por sus perfiles de efectos secundarios. Casi todos los compuestos de generación "típica" o más antiguos presentan efectos adversos significativos sobre la función locomotora humana. Estos efectos secundarios "extrapiramidales", así denominados debido a sus efectos sobre los sistemas locomotores humanos moduladores, pueden ser tanto agudos (por ej., reacciones distónicas, un síndrome maligno por neurolepticos potencialmente mortal pero raro) como crónicos (por ej., acatisias, temblores y discinesia tardía). Los esfuerzos en el desarrollo de fármacos se han centrado, por lo tanto, en nuevos agentes "atípicos" sin algunos de estos efectos adversos. Sin embargo, los agentes atípicos también presentan el potencial de serios efectos secundarios incluyendo riesgo aumentado de apoplejía, desplazamientos anormales en los patrones del sueño, cansancio y debilidad extremos, trastornos metabólicos (incluyendo hiperglucemia y diabetes) y ganancia de peso. Una de las razones más comunes para no adhesión al tratamiento y uso discontinuo de medicación antipsicótica es la ganancia de peso. La no adhesión al tratamiento puede conducir a hospitalización y costes de asistencia médica aumentados.

Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos interactúan con un gran número de receptores de los neurotransmisores monoaminérgicos centrales, incluyendo receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Es probable que los efectos terapéuticos y adversos de estos fármacos estén mediados por distintos subtipos de receptores. El alto grado de homología genética y farmacológica entre estos subtipos de receptores ha dificultado el desarrollo de compuestos selectivos del subtipo, así como la determinación de la función fisiológica o fisiopatológica normal de cualquier subtipo del receptor particular. Así hay una necesidad de desarrollar fármacos que sean selectivos para clases y subclases de receptor individuales entre receptores de neurotransmisores monoaminérgicos.

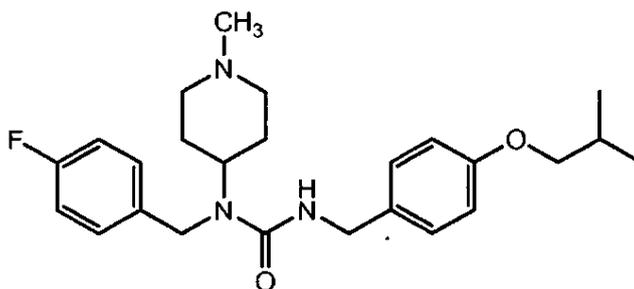
La teoría dominante para el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos implica el antagonismo de los receptores de dopamina D₂. Desafortunadamente, es probable que el antagonismo de los receptores de dopamina D₂ también medie los efectos secundarios extrapiramidales así como algunos efectos no deseados adicionales de tratamientos antipsicóticos tales como un empeoramiento de los síntomas de la depresión, anhedonia y deficiencia de procesos cognitivos. El antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} es un mecanismo molecular alternativo para los fármacos con eficacia antipsicótica, posiblemente por el antagonismo o de la transducción de las señales exacerbada o exagerada por síntomas serotoninérgicos. Los antagonistas 5-HT_{2A} son, por lo tanto, buenos candidatos para tratar la psicosis sin efectos secundarios extrapiramidales u otros efectos no deseados asociados al bloqueo de los receptores de dopamina D₂.

Tradicionalmente, se ha asumido que el GPCR tal como el receptor 5-HT_{2A} existe en un estado quiescente a menos que sea activado por la unión de un agonista (un fármaco que activa a un receptor). Ahora se aprecia que muchos, si no la mayoría, de los receptores de GPCR monoamina, incluyendo receptores de serotonina, pueden existir en un estado parcialmente activado en ausencia de sus agonistas endógenos. Esta actividad basal aumentada (actividad constitutiva) puede ser inhibida por compuestos denominados agonistas inversos. Tanto los agonistas como los agonistas inversos poseen actividad intrínseca en un receptor, por que solos pueden activar o desactivar estas moléculas, respectivamente. Por el contrario, los antagonistas clásicos o neutros compiten contra agonistas y agonistas inversos para acceder al receptor, pero no poseen la habilidad intrínseca para inhibir las respuestas basales o de los receptores constitutivos elevadas.

La patente internacional WO 2004/064738 describe agonistas inversos de los receptores selectivos de serotonina 2A/2C como terapéutica para enfermedades neurodegenerativas. Drugs of the Future 2006, 31 (11): 939-943 informa sobre Estudios farmacocinéticos y clínicos sobre un agonista inverso de los receptores 5-HT_{2A} (ACP-103). Grahnen et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics, Febrero de 2.005, P98 informa sobre la reducción de los efectos secundarios inducidos por haloperidol por ACP-103 en voluntarios sanos. Según Li et al., Psychopharmacology (2.005) 183: 144-153, ACP-103 potencia la liberación de dopamina inducida por haloperidol en la corteza prefrontal medial y nucleus accumbens de rata. La patente internacional WO 2007/133802, publicada después de la fecha de propiedad más temprana de la presente solicitud, describe formulaciones farmacéuticas de

pimavanserina.

La presente invención se refiere a una asociación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antipsicótico, para uso en el tratamiento de la exacerbación aguda de psicosis en un paciente que tiene psicosis.

10 Algunas realizaciones descritas en la presente memoria incluyen administrar una primera cantidad de un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} y administrar una segunda cantidad de un agente antipsicótico, en la que la primera y la segunda cantidad son de manera que se consiga un efecto eficaz más rápidamente que cuando el agente antipsicótico se administre solo en una dosis eficaz. En algunas realizaciones, la segunda cantidad es menor que una dosis máxima del agente antipsicótico cuando se administra solo. En algunas realizaciones, la segunda cantidad es menor que una dosis eficaz del agente antipsicótico cuando se administra solo.

15 En algunas realizaciones, la primera y la segunda cantidad son de manera que se reduzca la importancia o el comienzo de uno o más efectos secundarios debido al agente antipsicótico cuando se compara con la administración de una dosis eficaz del agente antipsicótico solo. En algunas realizaciones, el efecto secundario es ganancia de peso. En algunas realizaciones, el efecto secundario es seleccionado del grupo que consiste en un efecto secundario extrapiramidal, un efecto secundario histamínico, un efecto secundario alfa adrenérgico y un efecto secundario anticolinérgico. En algunas realizaciones, el efecto secundario es seleccionado del grupo que consiste en: apoplejía, temblores, sedación, problemas gastrointestinales, problemas neurológicos, riesgo aumentado de muerte, sucesos cerebrovasculares, trastorno del movimiento, distonía, acatisia, trastorno del movimiento parkinsoniano, discinesia tardía, trastornos cognitivos, prolactinaemia, catalepsia, psicosis, síndrome maligno por neurolepticos, problemas cardíacos, problemas pulmonares, diabetes, insuficiencia hepática, tendencias suicidas, sedación, hipotensión ortostática, asfixia, mareo, taquicardia, anomalías de la sangre, niveles anormales de triglicéridos, niveles anormales de colesterol, dislipemia, hiperglucemia, síncope, ataques, disfagia, priapismo, púrpura trombocitopénica trombótica, interrupción de la regulación de la temperatura corporal, insomnio, agitación, ansiedad, somnolencia, reacción agresiva, cefalea, estreñimiento, náuseas, dispepsia, vómito, dolor abdominal, aumento de saliva, dolor de muelas, rinitis, tos, sinusitis, faringitis, disnea, lumbalgia, dolor torácico, fiebre, erupción cutánea, piel seca, seborrea, infección de las vías respiratorias superiores aumentada, visión anormal, artralgia, hipoestesia, reacción maniaca, falta de concentración, boca seca, dolor, fatiga, acné, prurito, mialgia, dolor esquelético, hipertensión, diarrea, confusión, astenia, incontinencia urinaria, somnolencia, duración del sueño aumentada, trastorno de adaptación, palpitaciones, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disfunción orgásmica, lasitud, pigmentación aumentada, aumento del apetito, automatismo, actividad en los sueños aumentada, deseo sexual disminuido, nerviosismo, depresión, apatía, reacción catatónica, euforia, libido aumentada, amnesia, sensibilidad emocional, pesadillas, delirio, bostezo, disartria, vértigo, estupor, parestesia, afasia, hipoestesia, parálisis de la lengua, calambres en la pantorrilla, tortícolis, hipotonía, coma, jaqueca, hiperreflexia, coreoatetosis, anorexia, flatulencia, estomatitis, melena, hemorroides, gastritis, incontinencia fecal, eructo, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis, esofagitis, pigmentación de la lengua, colestiasis, edema de la lengua, diverticulitis, gingivitis, heces pigmentadas, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, edema, rigores, malestar general, palidez, distensión abdominal, ascitis, sarcoidosis, rubor, hiperventilación, broncoespasmo, neumonía, tridor, asma, esputo aumentado, aspirado, fotosensibilidad, transpiración aumentada, acné, transpiración disminuida, alopecia, hiperqueratosis, exfoliación de la piel, erupción ampollosa, ulceración en la piel, psoriasis agravada, furunculosis, condiloma, dermatitis liquenoide, hipertricosis, prurito genital, urticaria, taquicardia ventricular, angina de pecho, contracciones atriales prematuras, inversión de la onda T, extrasístoles ventriculares, depresión ST, bloqueo AV, miocarditis, acomodación anormal, xeroftalmia, diplopía, dolor ocular, blefaritis, fotopsia, fotofobia, lagrimeo anormal, hiponatremia, aumento de la creatina fosfocinasa, abstenerse de tomar agua, pérdida de peso, hierro sérico disminuido, caquexia, deshidratación, hipocalemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia, poliuria, polidipsia, hematuria, disuria, retención urinaria, cistitis, insuficiencia renal, artrosis, sinostosis, bursitis, artritis, menorragia, vagina seca, lactancia no puerperal, amenorrea, dolor de mamas en la mujer, leucorrea, mastitis, dismenorrea, dolor perineal en la mujer, sangrado intermenstrual, hemorragia vaginal, SGOT aumentado, SGPT aumentada, hepatitis colestática, colecistitis, coleitiasis, hepatitis,

5 daño hepatocelular, epistaxis, flebitis superficial, tromboflebitis, trombopenia, zumbido de oídos, hiperacusia, audición disminuida, anemia, anemia hipocrómica, anemia normocítica, granulocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía, leucopenia, anomalía de Pelger-Huet, ginecomastia, dolor de mama en el hombre, trastorno de la vasopresina, sabor amargo, trastornos miccionales, crisis oculógira, marcha anormal, contracción muscular involuntaria y lesión aumentada.

10 En algunas realizaciones, el efecto eficaz es un efecto antipsicótico. En algunas realizaciones, la psicosis está asociada a la esquizofrenia. También se describe una afección susceptible de tratamiento seleccionada del grupo que consiste en: esquizofrenia, trastorno bipolar, agitación, psicosis, trastornos de la conducta en la enfermedad de Alzheimer, depresión con características psicóticas o manifestaciones bipolares, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome por estrés postraumático, ansiedad, trastornos de la personalidad (límitrofe y esquizotípico), demencia, demencia con agitación, demencia en los ancianos, síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas, insomnio, trastorno de ansiedad social, distimia, ADHD y autismo.

15 La presente invención permite un método para inducir un comienzo rápido de un efecto antipsicótico, que comprende co-administrar un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} y un agente antipsicótico a un individuo que padece psicosis de manera que haya un comienzo rápido de efecto antipsicótico.

También se describe un método para inducir un comienzo rápido de un efecto antidepresor, que comprende co-administrar un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} y un agente antipsicótico a un individuo que padece depresión de manera que haya un comienzo rápido de efecto antidepresor.

20 También se describe un método para aumentar el porcentaje de pacientes que responden a tratamiento antipsicótico, que comprende co-administrar un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} y un agente antipsicótico a un individuo que padece psicosis de manera que un porcentaje mayor de pacientes experimente un efecto eficaz que cuando el agente antipsicótico se administra solo en una dosis eficaz.

25 También se describe un método para reducir o evitar la ganancia de peso asociada a la administración de un agente antipsicótico, que comprende co-administrar un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} con el agente antipsicótico a un individuo con riesgo de padecer, o que padece, ganancia de peso asociada a la administración de un agente antipsicótico.

30 También se describe un método para aumentar la adhesión al tratamiento del paciente durante el tratamiento antipsicótico, que comprende co-administrar un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} con un agente antipsicótico, en el que la dosis de co-administración es de manera que la adhesión al tratamiento del paciente aumente cuando se compara con la adhesión al tratamiento cuando se administra una dosis eficaz del agente antipsicótico solo.

35 También se describe un método para reducir o evitar la glucosa sérica aumentada asociada a la administración de un agente antipsicótico, que comprende co-administrar un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} con el agente antipsicótico a un individuo con riesgo de padecer, o que padece, glucosa sérica aumentada asociada a la administración de un agente antipsicótico.

También se describe un método para reducir o evitar la glucosa sérica aumentada y reducir o evitar la ganancia de peso asociada a la administración de un agente antipsicótico, que comprende co-administrar un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} con el agente antipsicótico a un individuo con riesgo de padecer, o que padece, glucosa sérica aumentada y ganancia de peso asociada a la administración de un agente antipsicótico.

40 Una composición farmacéutica para uso en la invención puede incluir una primera cantidad de un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} y una segunda cantidad de un agente antipsicótico, en la que la primera y la segunda cantidad son de manera que cuando se administra la composición, se consigue un efecto antipsicótico eficaz más rápidamente que cuando el agente antipsicótico se administra solo en una dosis eficaz. En algunas realizaciones, la segunda cantidad es menor que una dosis máxima del agente antipsicótico cuando se administra solo. En algunas realizaciones, la segunda cantidad es menor que una dosis eficaz del agente antipsicótico cuando se administra solo.

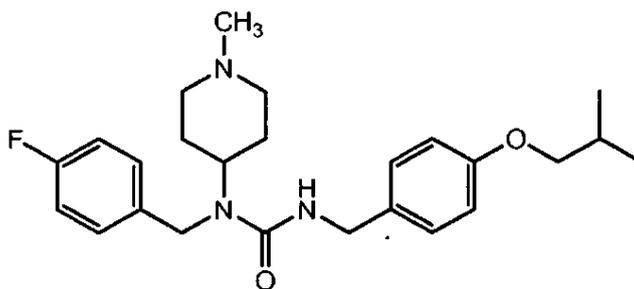
50 Un envase para uso en la invención puede incluir una primera cantidad de un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} e instrucciones para administrar la primera cantidad del agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} y una segunda cantidad de un agente antipsicótico, en el que la primera y la segunda cantidad son de manera que se consigue un efecto antipsicótico eficaz más rápidamente que cuando el agente antipsicótico se administra solo en una dosis eficaz. En algunas realizaciones, la segunda cantidad es menor que una dosis máxima del agente antipsicótico cuando se administra solo. En algunas realizaciones, la segunda cantidad es menor que una dosis eficaz del agente antipsicótico cuando se administra solo.

55 En algunas realizaciones ya mencionadas, el agente antipsicótico es un antipsicótico típico. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico es un antipsicótico atípico. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico es un antagonista D₂. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico es risperidona. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico es haloperidol. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico es seleccionado del grupo que

5 consiste en: una fenotiazina, una fenilbutilpiperidina, una dibenzapina, un bencisoxidilo y una sal de litio. En algunas realizaciones, la fenotiazina es seleccionada del grupo que consiste en: clorpromazina (Thorazina®), mesoridazina (Serentil®), proclorperazina (Compazine®), tioridazina (Mellaril), Flufenazina (Prolixin®), Perfenazina (Trilafon®) y Trifluoperazina (Stelazina®). En algunas realizaciones, la fenilbutilpiperidina es pimozida (Orap®). En algunas realizaciones, la dibenzapina es seleccionada del grupo que consiste en: clozapina (Clozaril®), loxapina (Loxitane®) olanzapina (Zyprexa®) y quetiapina (Seroquel®). En algunas realizaciones, el bencisoxidilo es ziprasidona (Geodon®). En algunas realizaciones, la sal de litio es carbonato de litio. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico es seleccionado del grupo que consiste en: Aripiprazol (Abilify®), Etrafon®, Droperidol (Inapsine®), Tioridazina (Mellaril®), Tiotixeno (Navane®), Prometazina (Phenergan®), Metoclopramida (Reglan®), Clorprotixeno (Taractan®), Triavil®, Molindona (Moban®), Sertindol (Serlect®), Droperidol, Amisulprida (Solian®), Melperona, Paliperidona (Invega®) y Tetrabenazina.

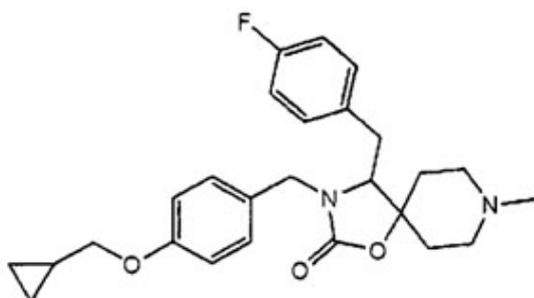
15 También se describe un método para reducir o evitar la hiperprolactinemia causada por la administración de risperidona, que comprende co-administrar un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} con menos de 6 mg al día de risperidona a un individuo con riesgo de padecer, o que padece, hiperprolactinemia asociada a la administración de risperidona.

En las realizaciones de la invención, el agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} es el compuesto de fórmula (I):

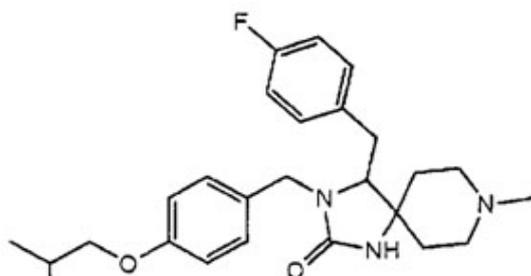


(I)

20 También se describe un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:



y



También se describe un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} seleccionado del grupo que consiste en: Adatanserina, Altanserina, Benanserina, Blonanserina, Butanserina, Cinanserina, Eplivanserina, Fananserina, Flibanserina, Glemanserina, Iferanserina, Ketanserina, Lidanserina, Mianserina, Pelanserina, Pruvanserina,

Ritanserina, Seganserina y Tropanserina.

En algunos de cualquiera de los usos y métodos ya mencionados, la administración es a un ser humano menor de dieciocho años.

5 También se describe un método de tratamiento que incluye determinar que un primer agente farmacéutico modula una propiedad farmacológica de un segundo agente farmacéutico, determinar que el primer agente farmacéutico presenta una semivida mayor que un segundo agente farmacéutico y co-administrar el primer y segundo agente farmacéutico a un paciente. En algunas realizaciones, la propiedad farmacológica es la ocupación de los receptores. En algunas realizaciones, la propiedad farmacológica es la dosis de eficacia mínima del segundo agente farmacéutico. En algunas realizaciones, la semivida del primer agente es al menos aproximadamente 1,5 veces mayor que la semivida del segundo agente. En algunas realizaciones, la co-administración da como resultado que el segundo agente esté presente en un nivel eficaz durante al menos aproximadamente 50% del tiempo entre dosis sucesivas del segundo agente. En algunas realizaciones, la co-administración da como resultado que el segundo agente esté presente en un nivel eficaz durante sustancialmente todo el tiempo entre dosis sucesivas del segundo agente y en la que dicho segundo agente no habría estado presente en un nivel eficaz durante sustancialmente todo el periodo entre dosis sucesivas si se había administrado el primer agente solo con el mismo plan de dosis y dosificación. En algunas realizaciones, el primer agente farmacológico y dicho segundo agente farmacológico se administran en dosis e intervalos de tiempo que dan como resultado que dicho segundo agente farmacológico esté presente en un nivel eficaz durante un periodo de tiempo que es más largo que el periodo de tiempo que dicho segundo agente terapéutico estaría presente a un nivel eficaz si dicho segundo agente terapéutico se hubiera administrado solo.

20 También se describe un método para determinar si un agente terapéutico de ensayo es un buen candidato para tratamiento asociado con un agente terapéutico con una primera semivida que comprende obtener un agente terapéutico de ensayo con una segunda semivida que es más larga que dicha primera semivida y evaluar si administrar dicho agente terapéutico de ensayo junto con dicho agente terapéutico permite que dicho agente terapéutico sea eficaz a un nivel al que no es eficaz cuando se administra solo. Algunas realizaciones incluyen determinar si dicho agente terapéutico de ensayo mejora un nivel de ocupación de los receptores, en el que dicho receptor es fijado como diana por dicho agente terapéutico.

25 La FIGURA 1A es un gráfico que representa el nivel de fármaco y el margen terapéutico para administración de agente solo.

30 La FIGURA 1B es un gráfico que representa el nivel de fármaco y el margen terapéutico para co-administración de dos fármacos con semividas similares.

La FIGURA 1C es un gráfico que representa el nivel de fármaco y el margen terapéutico para co-administración de dos fármacos con semividas diferentes.

35 La FIGURA 2 es un gráfico que representa el cambio en la puntuación de la PANSS en la administración de risperidona y haloperidol sólo y junto con pimavanserina.

Las FIGURAS 3A y 3B son diagramas de barras que representan el porcentaje de respondedores a tratamiento con risperidona y haloperidol sólo y junto con pimavanserina el Día 15 y el Día 43, respectivamente.

Las FIGURAS 4A y 4B son gráficos que representan el cambio en las escalas positiva y negativa de la PANSS, respectivamente, en la administración de risperidona y haloperidol sólo y junto con pimavanserina.

40 Las FIGURAS 5A y 5B son gráficos que representan el cambio en las escalas de psicopatología y conocimiento de la PANSS, respectivamente, en la administración de risperidona y haloperidol sólo y junto con pimavanserina.

La FIGURA 6 es un gráfico que representa el cambio en la escala de importancia CGI en la administración de risperidona y haloperidol sólo y junto con pimavanserina.

45 La FIGURA 7A es un diagrama de barras que representa el porcentaje de individuos que experimenta ganancia de peso en la administración de risperidona y haloperidol sólo y junto con pimavanserina.

La FIGURA 7B es un diagrama de barras que representa la ganancia de peso media en individuos en la administración de risperidona y haloperidol sólo y junto con pimavanserina.

Las FIGURAS 8A y 8B son gráficos que representan el cambio en niveles de prolactina en hombres y mujeres, respectivamente, en la administración de risperidona y haloperidol sólo y junto con pimavanserina.

50 La FIGURA 9 es un diagrama de barras que representa los niveles de glucosa en la administración de risperidona sola y junto con pimavanserina.

La FIGURA 10 es un gráfico que representa el porcentaje de respondedores a tratamiento con risperidona o haloperidol, solo o junto con pimavanserina.

- La FIGURA 11 es un gráfico que representa el porcentaje de respondedores a tratamiento con risperidona sola o junto con pimavanserina.
- La FIGURA 12A es un gráfico que representa la distancia recorrida por ratones en un ensayo hiperlocomotor inducido por anfetaminas en la administración de pimavanserina, haloperidol o pimavanserina junto con haloperidol.
- 5 La FIGURA 12B es un gráfico que representa curvas de respuesta a la dosis para administración a ratones de pimavanserina, haloperidol o pimavanserina junto con haloperidol en un ensayo hiperlocomotor inducido por anfetaminas.
- La FIGURA 13A es un gráfico que representa curvas de respuesta a la dosis para administración a ratones de pimavanserina, haloperidol o pimavanserina junto con haloperidol en un ensayo hiperlocomotor inducido por dizocilpina.
- 10 La FIGURA 13B es un gráfico que representa un isoblograma que demuestra sinergia en la administración de haloperidol junto con pimavanserina.
- La FIGURA 14A es un gráfico que representa curvas de respuesta a la dosis para administración a ratones de pimavanserina, risperidona o pimavanserina junto con risperidona en un ensayo hiperlocomotor inducido por dizocilpina.
- 15 La FIGURA 14B es un gráfico que representa un isoblograma que demuestra sinergia en la administración de risperidona junto con pimavanserina.
- La FIGURA 15A es un gráfico que ilustra la distancia recorrida por ratones en un ensayo hiperlocomotor inducido por anfetaminas en la administración de pimavanserina, aripiprazol o pimavanserina junto con aripiprazol.
- 20 La FIGURA 15B es un gráfico que ilustra curvas de respuesta a la dosis para administración a ratones de pimavanserina, aripiprazol o pimavanserina junto con aripiprazol en un ensayo hiperlocomotor inducido por anfetaminas.
- La FIGURA 16A es un gráfico que ilustra la distancia recorrida por ratones en un ensayo hiperlocomotor inducido por anfetaminas en la administración de pimavanserina, quetiapina o pimavanserina junto con quetiapina.
- 25 La FIGURA 16B es un gráfico que ilustra curvas de respuesta a la dosis para administración a ratones de pimavanserina, quetiapina o pimavanserina junto con quetiapina en un ensayo hiperlocomotor inducido por anfetaminas.
- La FIGURA 17 es un gráfico que representa un isoblograma que demuestra aditividad en la administración de quetiapina junto con pimavanserina.
- 30 La FIGURA 18 es un diagrama de barras que representa el porcentaje de reconocimiento de un nuevo objeto en la administración de vehículo, pimavanserina, risperidona, olanzapina y combinaciones de pimavanserina con risperidona u olanzapina en un ensayo de reconocimiento de un nuevo objeto.
- La FIGURA 19 es un gráfico que representa errores de memoria de trabajo después de pruebas repetidas en la administración de vehículo, risperidona, pimavanserina y asociaciones de risperidona con pimavanserina en un modelo en ratones *in vivo* de laberinto de brazos radiales de conocimiento.
- 35 La FIGURA 20A es un gráfico que representa niveles de prolactina en suero en la administración de risperidona, haloperidol o pimavanserina.
- La FIGURA 20B es un diagrama de barras que representa niveles de prolactina en suero en la administración de pimavanserina junto con risperidona o haloperidol.
- 40 Las FIGURAS 21A y 21B representan curvas de respuesta a la dosis para catalepsia inducida por haloperidol y risperidona en ratas, respectivamente, en la administración de pimavanserina.
- La FIGURA 22 es un gráfico que representa cambios medios en niveles de prolactina en la administración de risperidona sola y junto con pimavanserina.
- 45 La FIGURA 23 es un gráfico que representa concentración en plasma de risperidona y pimavanserina en la administración individual diaria.
- La FIGURA 24 es un gráfico que representa ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ en la administración individual diaria de risperidona y pimavanserina.
- La FIGURA 25 es un gráfico que representa la ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ en la administración diaria de pimavanserina junto con 1 mg de risperidona.

Las FIGURAS 26A y 26B son gráficos que representan ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ en la administración de 3 mg risperidona dos veces al día sólo (Figura 26A) y junto con (Figura 26B) pimavanserina excluyendo la contribución de paliperidona.

5 Las FIGURAS 27A y 27B son gráficos que representan la ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ para paliperidona en la administración de 3 mg de risperidona dos veces al día sólo (Figura 27A) y junto con (Figura 27B) pimavanserina.

Las FIGURAS 28A y 28B son gráficos que representan la ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ en la administración de 3 mg de risperidona dos veces al día sólo (Figura 28A) y junto con (Figura 28B) pimavanserina incluyendo la contribución de paliperidona.

10 Las FIGURAS 29A y 29B son gráficos que representan la ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ en la administración de 1 mg de risperidona dos veces al día sólo (Figura 29A) y junto con (Figura 29B) pimavanserina excluyendo la contribución de paliperidona.

15 Las FIGURAS 30A y 30B son gráficos que representan la ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ en la administración de 1 mg de risperidona dos veces al día sólo (Figura 30A) y junto con (Figura 30B) pimavanserina incluyendo la contribución de paliperidona.

Las FIGURAS 31A y 31B son gráficos que representan la ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ en la administración de 1 mg de risperidona dos veces al día sólo (Figura 31A) y junto con (Figura 31B) pimavanserina incluyendo la contribución de paliperidona.

20 Las realizaciones de la invención incluyen la co-administración de un agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} junto con un agente antipsicótico. En algunas realizaciones, el agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} mejora la eficacia del agente antipsicótico al tiempo que disminuyen los efectos secundarios causados por el agente antipsicótico. Aunque no se esté ligado a ninguna teoría particular, se cree que el agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} puede modular la actividad antagonista de D₂ del agente antipsicótico. Específicamente, se cree que el
25 agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} mejora la actividad antagonista de D₂ en regiones del cerebro responsables de efectos psicóticos (por ej., alucinaciones) mientras que al mismo tiempo disminuye la actividad antagonista de D₂ en regiones del cerebro que causan efectos secundarios adversos (por ej., deficiencia cognitiva, depresión y efectos secundarios extrapiramidales). Estas dos acciones, disminución de los efectos no deseados de bloqueo de los receptores D₂ en regiones del cerebro asociadas a la función motora de control o cognitiva, mientras el aumento simultáneo de la eficacia de las acciones antipsicóticas deseadas dará como resultado una eficacia
30 antipsicótica aumentada con efectos secundarios disminuidos.

Por "co-administración" o administración "en asociación," se quiere decir que los dos o más agentes se pueden encontrar en el torrente circulatorio del paciente al mismo tiempo, sin tener en cuenta cuándo o cómo se administran en realidad. En una realización, los agentes se administran simultáneamente. En una de tales realizaciones, la
35 administración en asociación se realiza por combinación de los agentes en una sola forma farmacéutica. En otra realización, los agentes se administran de manera secuencial. En una realización, los agentes se administran por la misma vía. Por ejemplo, en algunas realizaciones los dos agentes se administran por vía oral. En otra realización, los agentes se administran por vías diferentes. Por ejemplo, en una realización, un agente se administra por vía oral y el otro agente se administra i.v.

40 En algunas realizaciones, el uso del agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} permite que se reduzca la dosis del agente antipsicótico. Esta reducción da como resultado una eliminación o reducción de la importancia de los efectos secundarios causados por el agente antipsicótico. Además, en algunas realizaciones, la reducción de la dosificación del agente antipsicótico permite la modulación regional beneficiosa de que tenga lugar el antagonismo D₂ descrito anteriormente. Aunque no se esté ligado a ninguna teoría particular, se cree que si la dosificación del agente antipsicótico es demasiado alta, dando como resultado alta actividad antagonista D₂, entonces la modulación
45 regional del antagonismo D₂ descrito anteriormente no tendrá un efecto eficaz significativo.

En algunas realizaciones, la co-administración descrita en la presente memoria elimina o reduce la importancia de uno o más efectos secundarios causados por el antipsicótico cuando se administra solo en una dosis eficaz. En diversas realizaciones, los efectos secundarios se seleccionan del grupo que consiste en: apoplejía, temblores, sedación, problemas gastrointestinales, problemas neurológicos, riesgo aumentado de muerte, sucesos cerebrovasculares, trastorno del movimiento, distonía, acatisia, trastorno del movimiento parkinsoniano, discinesia tardía, trastornos cognitivos, prolactinaemia, catalepsia, psicosis, síndrome maligno por neurolepticos, problemas cardíacos, problemas pulmonares, diabetes, insuficiencia hepática, tendencias suicidas, sedación, hipotensión ortostática, asfixia, mareo, taquicardia, anomalidades de la sangre (incluyendo niveles anormales de triglicéridos, niveles anormales de colesterol, dislipemia e hiperglucemia), síncope, ataques, disfagia, priapismo, púrpura
50 trombocitopénica trombótica, interrupción de la regulación de la temperatura corporal, insomnio, agitación, ansiedad, somnolencia, reacción agresiva, cefalea, estreñimiento, náuseas, dispepsia, vómito, dolor abdominal, aumento de saliva, dolor de muelas, rinitis, tos, sinusitis, faringitis, disnea, lumbalgia, dolor torácico, fiebre, erupción cutánea, piel seca, seborrea, infección de las vías respiratorias superiores aumentada, visión anormal, artralgia, hipoestesia,
55

reacción maníaca, falta de concentración, boca seca, dolor, fatiga, acné, prurito, mialgia, dolor esquelético, hipertensión, diarrea, confusión, astenia, incontinencia urinaria, somnolencia, duración del sueño aumentada, trastorno de adaptación, palpitaciones, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disfunción orgásmica, lasitud, pigmentación aumentada, aumento del apetito, automatismo, actividad en los sueños aumentada, deseo sexual disminuido, nerviosismo, depresión, apatía, reacción catatónica, euforia, líbido aumentada, amnesia, sensibilidad emocional, pesadillas, delirio, bostezo, disartria, vértigo, estupor, parestesia, afasia, hipoestesia, parálisis de la lengua, calambres en la pantorrilla, tortícolis, hipotonía, coma, jaqueca, hiperreflexia, coreoatetosis, anorexia, flatulencia, estomatitis, melena, hemorroides, gastritis, incontinencia fecal, eructo, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis, esofagitis, pigmentación de la lengua, colelitiasis, edema de la lengua, diverticulitis, gingivitis, heces pigmentadas, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, edema, rigores, malestar general, palidez, distensión abdominal, ascitis, sarcoidosis, rubor, hiperventilación, broncoespasmo, neumonía, tridor, asma, esputo aumentado, aspirado, fotosensibilidad, transpiración aumentada, acné, transpiración disminuida, alopecia, hiperqueratosis, exfoliación de la piel, erupción ampollosa, ulceración en la piel, psoriasis agravada, furunculosis, condiloma, dermatitis liquenoide, hipertrichosis, prurito genital, urticaria, taquicardia ventricular, angina de pecho, contracciones atriales prematuras, inversión de la onda T, extrasístoles ventriculares, depresión ST, bloqueo AV, miocarditis, acomodación anormal, xeroftalmia, diplopía, dolor ocular, blefaritis, fotopsia, fotofobia, lagrimeo anormal, hiponatremia, aumento de la creatina fosfocinasa, abstenerse de tomar agua, pérdida de peso, hierro sérico disminuido, caquexia, deshidratación, hipocalemia, hipoproteïnemia, hiperfosfatemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia, poliuria, polidipsia, hematuria, disuria, retención urinaria, cistitis, insuficiencia renal, artrosis, sinostosis, bursitis, artritis, menorragia, vagina seca, lactancia no puerperal, amenorrea, dolor de mamas en la mujer, leucorrea, mastitis, dismenorrea, dolor perineal en la mujer, sangrado intermenstrual, hemorragia vaginal, SGOT aumentado, SGPT aumentada, hepatitis colestática, colecistitis, colelitiasis, hepatitis, daño hepatocelular, epistaxis, flebitis superficial, tromboflebitis, trombopenia, zumbido de oídos, hiperacusia, audición disminuida, anemia, anemia hipocrómica, anemia normocítica, granulocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía, leucopenia, anomalía de Pelger-Huet, ginecomastia, dolor de mama en el hombre, trastorno de la vasopresina, sabor amargo, trastornos miccionales, crisis oculógira, marcha anormal, contracción muscular involuntaria y lesión aumentada. En una realización, el efecto secundario es ganancia de peso. En una realización, el efecto secundario está asociado a la administración del antipsicótico a un niño menor de 18. En una realización, el efecto secundario en el niño se selecciona de: psicosis, esquizofrenia, trastorno del desarrollo generalizado, autismo, síndrome de Tourette, trastorno de la conducta, agresividad, déficits de atención con hiperactividad (por ej., ADD, ADHD, por sus siglas en inglés). En algunas realizaciones, los efectos secundarios de ganancia de peso, problemas de ritmo cardíaco y diabetes son más graves en los niños.

En algunas realizaciones, debido a efectos secundarios disminuidos, la co-administración descrita en la presente memoria se puede usar para aumentar la adhesión al tratamiento del paciente durante el tratamiento antipsicótico.

En algunas realizaciones, el agente antipsicótico se administra a un nivel submáximo. En diversas realizaciones, la dosificación del agente antipsicótico es menor que aproximadamente 75%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10% de la dosis máxima. Por "dosis máxima," se quiere decir la dosis mínima donde además el aumento de la dosis no da como resultado ningún aumento significativo del efecto terapéutico cuando se administra el agente solo. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico se administra a una dosis que es menor que una dosis eficaz para el antipsicótico cuando se administra solo. En diversas realizaciones, la dosificación es menor que aproximadamente 75%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10% de una dosis eficaz. Por "dosis eficaz," se quiere decir la dosis mínima que se requiere para conseguir un efecto terapéutico clínicamente relevante cuando se administra el agente solo.

En algunas realizaciones, la co-administración del agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} con el agente antipsicótico da como resultado un comienzo rápido de un efecto eficaz. En otras palabras, en algunas realizaciones, se consigue actividad eficaz más rápidamente que cuando el agente antipsicótico se administra solo. En diversas realizaciones, el comienzo rápido de actividad eficaz se demuestra por que se consigue un efecto terapéutico clínicamente relevante mayor que aproximadamente 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110% 130%, 150%, 200%, 300%, 400% o 500% más rápidamente que cuando el agente antipsicótico se administra solo en una dosis eficaz. En algunas realizaciones, el comienzo rápido de actividad eficaz se demuestra por un mayor porcentaje de pacientes que experimenta un efecto eficaz después de un periodo de tiempo especificado de tratamiento cuando se compara con la administración del agente antipsicótico solo en una dosis eficaz. En diversas realizaciones, el porcentaje de pacientes que experimenta un efecto eficaz aumenta por más de aproximadamente 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 130%, 150%, 200%, 300%, 400% o 500% cuando se compara con la administración del agente antipsicótico solo en una dosis eficaz. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo especificado es dos semanas.

En diversas realizaciones, la co-administración del agonista o antagonista inverso de 5-HT_{2A} con el agente antipsicótico se usa para tratar, evitar o aliviar los síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico, incluyendo pero no limitándose a: esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, depresión (incluyendo distimia, depresión resistente al tratamiento y depresión asociada a psicosis), trastornos cognitivos, agresividad (incluyendo agresividad impulsiva), ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno límite de la personalidad, trastorno límite, trastorno complejo y múltiple del desarrollo (MDD, por sus siglas en inglés), trastornos de comportamiento (incluyendo trastornos de comportamiento asociados a la demencia asociada a la edad), psicosis (incluyendo psicosis asociada a: demencia, psicosis asociada a la enfermedad de Parkinson, psicosis asociada a la enfermedad

de Alzheimer, inducida por el tratamiento, tal como tratamiento de la enfermedad de Parkinson o asociada a trastorno por estrés postraumático), tendencia suicida, trastorno bipolar, trastorno del sueño (incluyendo insomnio de mantenimiento del sueño, insomnio crónico, insomnio transitorio y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (PLMS, por sus siglas en inglés)), adicción (incluyendo adicción a fármacos o al alcohol, adicción a los opioides y adicción a la nicotina), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés), trastorno por estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés), síndrome de Tourette, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada (GAD, por sus siglas en inglés)), autismo, síndrome de Down, trastornos del aprendizaje, trastornos psicosomáticos, abstinencia del alcohol, epilepsia, dolor (incluyendo dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, neuralgia postherpética y distrofia refleja simpática), trastornos asociados a hipoglutamatergia (incluyendo esquizofrenia, autismo en la infancia y demencia) y síndrome de la serotonina.

En algunas realizaciones, la co-administración del agonista o antagonista inverso de 5-HT2A con el agente antipsicótico se usa para tratar, evitar o aliviar los síntomas de un trastorno neurodegenerativo, incluyendo pero no limitándose a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, atrofia espinocerebelosa, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear o demencia de cuerpos de Lewy.

En algunas realizaciones, la co-administración del agonista o antagonista inverso de 5-HT2A con el agente antipsicótico se usa para tratar, evitar o aliviar los síntomas de un trastorno extrapiramidal incluyendo, pero no limitado a, discinesias (tales como inducidas por el tratamiento de la enfermedad de Parkinson), bradicinesia, rigidez, disminución de la velocidad psicomotora, tics, acatisia (tal como inducida por un agente neuroléptico o SSRI), ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, distonía, temblor, síndrome de las piernas inquietas o mioclonías.

En algunas realizaciones, la co-administración del agonista o antagonista inverso de 5-HT2A con el agente antipsicótico se usa para tratar, evitar o aliviar los síntomas de la emesis inducida por quimioterapia, debilidad, fenómenos encendido-apagado, diabetes sacarina no dependiente de insulina, síndrome metabólico, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo lupus y esclerosis múltiple), sepsis, presión intraocular aumentada, glaucoma, enfermedades de la retina (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad), síndrome de Charles Bonnet, abuso de sustancias, apnea del sueño, pancreatitis, anorexia, bulimia, trastornos asociados al alcoholismo, accidentes cerebrovasculares, esclerosis más tarde al amiotrófica, demencia relacionada con el SIDA, traumatismo cerebral o lesión espinal, zumbido de oídos, síntomas de la menopausia (tales como sofocos), disfunción sexual (incluyendo disfunción sexual femenina, disfunción de la excitación sexual femenina y trastorno de deseo sexual hipoactivo, libido disminuida, dolor, aversión, trastorno orgásmico femenino y problemas eyaculatorios), infertilidad masculina, esperma de baja movilidad, pérdida o disminución del cabello, incontinencia, hemorroides, jaqueca, hipertensión, trombosis (incluyendo trombosis asociada a infarto agudo de miocardio, apoplejía, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica y enfermedad vascular periférica), actividad hormonal anormal (tal como niveles anormales de ACTH, corticosterona, rennina o prolactina), trastornos hormonales (incluyendo enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison e hiperprolactinemia), un tumor hipofisario (incluyendo una prolactinoma), un efecto secundario asociado a un tumor hipofisario (incluyendo hiperprolactinemia, infertilidad, cambios en la menstruación, amenorrea, galactorrea, pérdida de libido, sequedad vaginal, osteoporosis, impotencia, cefalea, ceguera y visión doble), vasoespasmo, isquemia, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, asma, enfisema o trastornos del apetito.

En algunas realizaciones, la co-administración se usa para tratar, evitar o aliviar la psicosis. Las causas funcionales de la psicosis pueden incluir: esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, depresión clínica grave, estrés psicosocial grave, privación de sueño, trastornos neurológicos incluyendo tumor cerebral, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple y sarcoidosis, trastornos por electrolitos incluyendo hipocalcemia, hipernatremia, hionatremia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipermagnesemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e hipoglucemia, lupus, SIDA, lepra, malaria, gripe, paperas, intoxicación o abstinencia por fármacos psicoactivos incluyendo alcohol, barbituratos, benzodiazepinas, anticolinérgicos, atropina, escopolamina, hierba de Jimson, antihistaminas, cocaína, anfetaminas y halucinógenos incluyendo cannabis, LSD, psilocibina, mescalina, MDMA y PCP. La psicosis pueden incluir síntomas tales como delirios, alucinaciones, habla caótica, comportamiento caótico, distorsión total de la realidad, capacidad mental disminuida, respuesta afectiva disminuida, nivel fluctuante de la consciencia, coordinación motora deficiente, incapacidad para realizar tareas mentales simples, desorientación en cuanto a persona, lugar o tiempo, confusión o deficiencia de memoria. En una realización, el paciente está experimentando exacerbación aguda de psicosis. Las características de comienzo rápido de algunas asociaciones descritas en la presente memoria son ventajosas en particular en el tratamiento de exacerbación aguda de la psicosis. En algunas realizaciones, la asociación se usa para tratar o aliviar la esquizofrenia y específicamente, la psicosis asociada a la esquizofrenia. En una realización, el paciente ha mostrado una respuesta previa al tratamiento antipsicótico. En una realización, el paciente presenta un grado moderado de psicopatología.

En una realización, la co-administración se usa para tratar la depresión. En una realización, la co-administración da como resultado un comienzo rápido de actividad antidepresora cuando se compara con el comienzo de la actividad observada con antidepresivos típicos (por ej., los SSRI). En diversas realizaciones, se consigue actividad antidepresora eficaz en menos de aproximadamente 8 semanas, 6 semanas, 4 semanas o 2 semanas.

Muchos agentes antipsicóticos aumentan los niveles séricos de glucosa. Se ha descubierto sorprendentemente que

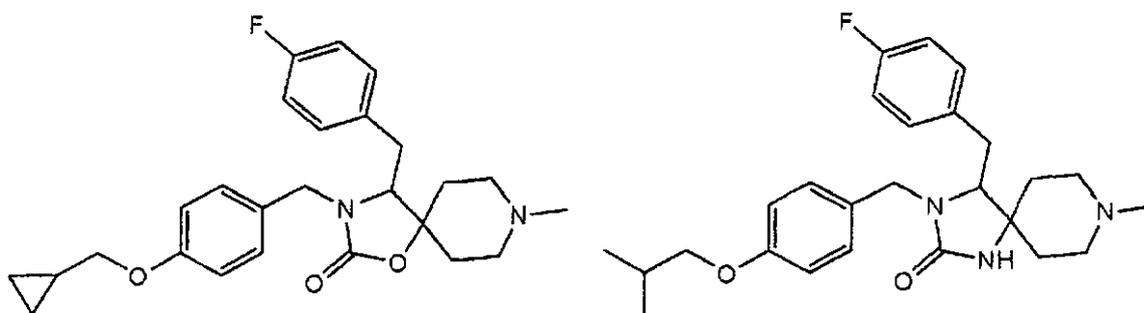
la asociación de un agonista inverso 5-HT2A con dicho antipsicótico da como resultado una elevación de la glucosa en suero disminuida al tiempo que se mantiene la eficacia. De acuerdo con esto, en diversas realizaciones, la co-administración del agonista o antagonista inverso 5-HT2A con el agente antipsicótico se usa para evitar o reducir la glucosa sérica aumentada asociada a la administración del agente antipsicótico.

- 5 Muchos agentes antipsicóticos también causan ganancia de peso. En algunas realizaciones, la co-administración del agonista o antagonista inverso 5-HT2A con el agente antipsicótico se usa para evitar o reducir la ganancia de peso aumentada asociada a la administración del agente antipsicótico.

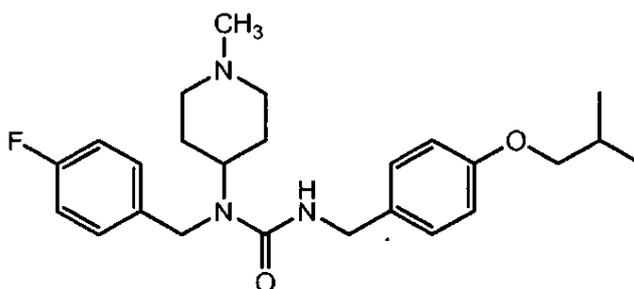
En algunas realizaciones, el agonista o antagonista inverso 5-HT2A es selectivo para el receptor 5-HT2A. Por "selectivo," se quiere decir que una cantidad del compuesto suficiente para efectuar la respuesta deseada del receptor 5-HT2A tiene poco efecto o ninguno sobre la actividad de algunos otros tipos, subtipos, clases o subclases de receptor. En algunas realizaciones, el agonista o antagonista inverso 5-HT2A no interactúa fuertemente con otros receptores de serotonina (5-HT 1A, 1B, 1D, 1E, 1F, 2B, 2C, 4A, 6 y 7) a concentraciones en que la señalización del receptor 5-HT2A está fuertemente o completamente inhibida. En algunas realizaciones, el agonista o antagonista inverso de 5-HT2A es selectivo con respecto a otros receptores de unión a monoamina, tales como los receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos y muscarínicos. En algunas realizaciones, el agonista o antagonista inverso de 5-HT2A presenta poca o ninguna actividad en los receptores D2.

Se describen en la presente memoria agonista o antagonista inverso 5-HT2A seleccionado del grupo que consiste en: Hidrocloruro de Adatanserina, Tartrato de Adatanserina, Hidrocloruro de Benanserina, Blonanserina, Butanserina, Hidrocloruro de Cinanserina, Eplivanserina, Fananserina, Flibanserina, Glemanserina, lferanserina, Ketanserina, Lidanserina, Hidrocloruro de Mianserina, Hidrocloruro de Pelanserina, Pruvanserina, Ritanserina, Seganserina, Hidrocloruro de Tropanserina, lloperidona, Sertindol, EMR-62218, Org-5222, Zotepina, asenapina ocaperidona, APD125 y AVE8488.

Se describen en la presente memoria agonista o antagonista inverso 5-HT2A seleccionado de un compuesto desvelado en las Patentes de EE.UU. Nos. 6.756.393; 6.911.452 o 6.358.698 o la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2004-0106600. Se describe en la presente memoria un agonista o antagonista inverso 5-HT2A seleccionado de una de las siguientes estructuras o profármacos, metabolitos, hidratos, solvatos, polimorfos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



En las realizaciones de la invención, el agonista o antagonista inverso 5-HT2A es pimavanserina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La pimavanserina, que también es conocida como N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenil-metil)-N'-(4-(2-metilpropilo)fenilmetil)carbamida, N-[(4-fluorofenil)metil]-N-(1-metil-4-piperidinil)-N'-[[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil]-urea, 1-(4-fluorobencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[4-(2-metilpropoxi)bencil]urea o ACP-103 presenta la estructura de Fórmula (I):



(I)

35 La pimavanserina se puede obtener en una serie de sales y formas cristalinas. Las sales ejemplares incluyen las sales de: tartrato, hemi-tartrato, citrato, fumarato, maleato, malato, fosfato, succinato, sulfato y edisilato (etanodisulfonato). Se describen sales de pimavanserina incluyendo los iones ya mencionados, entre otros, en la

Publicación de Patente de EE.UU. N° 2006-0111399, presentada el 26 de septiembre de 2.005 y titulada "SALTS OF N-(4-FLUOROBENZYL)-N-(1-METILPIPERIDIN-4-YL)-N'-(4-(2-METHYLPROPYLOXY)PHENYLMETHYL) CARBAMIDE AND THEIR PREPARATION." Diversas formas cristalinas de la sal de tartrato se refieren como Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E y Forma F cristalinas y se describen en la Publicación de Patente de EE.UU. N° 2006-0106063, presentada el 26 de septiembre de 2.006 y titulada "SYNTHESIS OF N-(4-FLUOROBENZYL)-N-(1-METHYLPIPERIDIN-4-YL)-N'-(4-(2-METHYLPROPYLOXY)PHENYLMETHYL) CARBAMIDE AND ITS TARTRATE SALT AND CRYSTALLINE FORMS." En una realización, la forma cristalina de la sal de tartrato de pimavanserina es Forma A. En otra realización, la forma cristalina de la sal de tartrato de pimavanserina es Forma C. La pimavanserina (incluyendo, por ejemplo, la sal de tartrato) se puede formular en comprimidos, tal como se describe con más detalle en las Publicaciones de Patente de EE.UU. Nos. 2007-0260064, presentada el 15 de mayo de 2.007 y 2007-0264330, presentada El 15 de mayo de 2.007, cada una titulada "PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF PIMAVANSERIN."

Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco precursor *in vivo*. Los profármacos con frecuencia son útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Pueden estar, por ejemplo, biodisponibles por administración oral mientras el precursor no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas superior al fármaco precursor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que entonces se hidroliza de manera metabólica al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo más de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un ácido grupo donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados adecuados de profármaco se describen, por ejemplo, en Design of Drugs, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1.985), que se incorpora por este medio en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Los metabolitos incluyen especies activas que se producen en la introducción del compuesto precursor en el medio biológico.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Se pueden obtener sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrácido (por ej., ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. También se pueden obtener sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos, alifáticos o aromáticos, por ejemplo ácido acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. También se pueden obtener sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o una de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, tal como una sal de calcio o una de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilenodiamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

Si la fabricación de formulaciones farmacéuticas implica la mezcla íntima de los excipientes farmacéuticos y el ingrediente activo en su forma de sal, entonces puede ser deseable usar excipientes farmacéuticos que sean excipientes no básicos, es decir, ácidos o neutros.

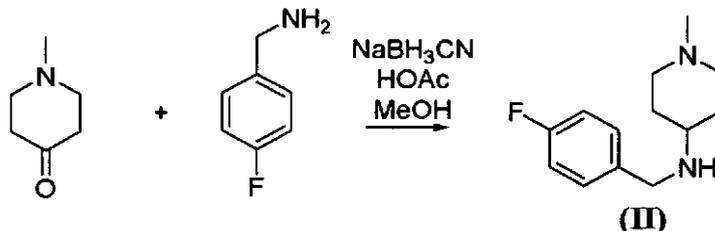
La pimavanserina presenta actividad en los receptores de monoamina, específicamente los receptores de serotonina y específicamente actúa como un agonista inverso al receptor 5-HT_{2A}. El compuesto muestra alta potencia como un agonista inverso (y antagonista competitivo) en el receptor 5HT_{2A} usando un ensayo funcional *in vitro* a base de células así como usando ensayos de unión a radioligandos. El compuesto presenta menor potencia en receptores 5-HT_{2C} como un agonista inverso (y antagonista competitivo) usando un ensayo funcional a base de células y en ensayos de unión a radioligandos. El compuesto carece de actividad en los subtipos de los receptores de dopamina. A diferencia de los antipsicóticos atípicos existentes, la pimavanserina no presenta potencia significativa para una variedad de otras dianas que se han implicado en una serie de efectos secundarios limitantes de la dosis de los otros fármacos antipsicóticos. Por ejemplo, a diferencia de la clozapina y olanzapina, la pimavanserina no presenta actividad significativa en los receptores muscarínicos e histaminérgicos que median la sedación y potencialmente la ganancia de peso. El compuesto también carece de las actividades de los antagonistas alfa-adrenérgicos de clozapina, olanzapina, risperidona y ziprasidona que pueden contribuir a efectos secundarios cardiovasculares. Además, el compuesto carece de potencia en el receptor 5HT_{2B} que controla la función gastrointestinal y el desarrollo miocárdico.

La pimavanserina es activa en una serie de modelos que se creía que predecían actividad antipsicótica tal como sacudidas de la cabeza inducidas por DOI ((±)-2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina, un agonista de serotonina) en la rata y atenuación de la hiperactividad en ratones inducida por el antagonista de N-metil-D-aspartato MK-801. El compuesto fue eficaz en estos modelos a dosis orales de 3 y 10 mg/kg. En un modelo en ratas de déficits en sincronización sensoro-motora similares a los presentados por esquizofrénicos, la pimavanserina a dosis de 1 y 3

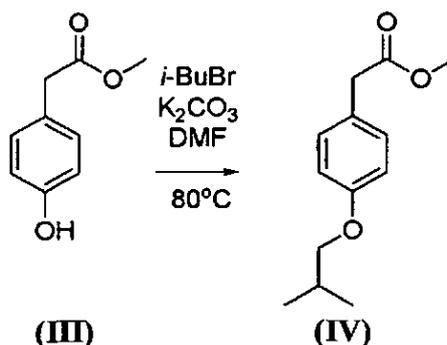
5 mg/kg de SC invierte potencialmente déficit de sincronización inducido por DOI. La pimavanserina también fracasó en la interrupción del aprendizaje de una respuesta auto-conformada simple en ratones a dosis intraperitoneales hasta 32 mg/kg. El perfil farmacológico de la pimavanserina sugiere que será eficaz como agente antipsicótico sin los efectos secundarios comunes a otros compuestos en esta clase. Así, la pimavanserina tendrá actividad antipsicótica cuando se use para tratar individuos esquizofrénicos.

La pimavanserina se puede sintetizar por métodos descritos a continuación o por modificación de estos métodos. Las maneras de modificar la metodología incluyen, entre otros, modificación de la temperatura, disolvente, reactivos, etc.

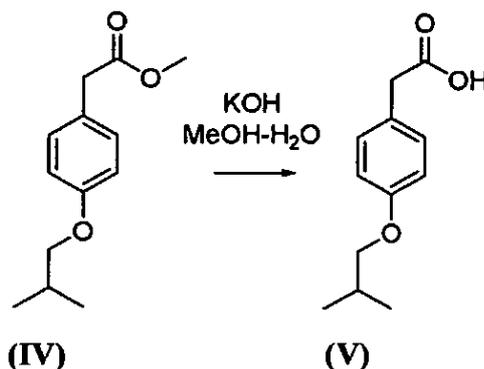
10 La primera etapa de la síntesis, ilustrada a continuación, se realiza en presencia de acético ácido, NaBH_3CN y metanol para producir el compuesto de fórmula (II):



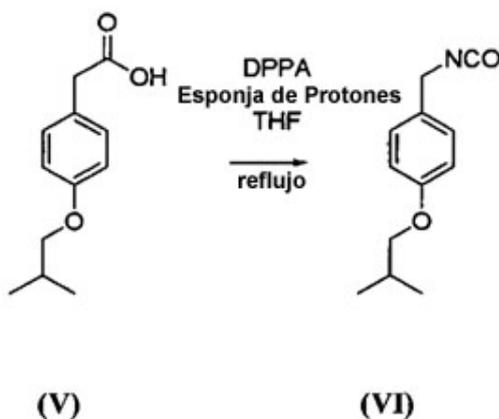
El compuesto de fórmula (IV) se puede sintetizar por tratamiento del compuesto de fórmula (III) con bromuro de isobutilo y carbonato de potasio en dimetilformamida (DMF) a aproximadamente 80°C :



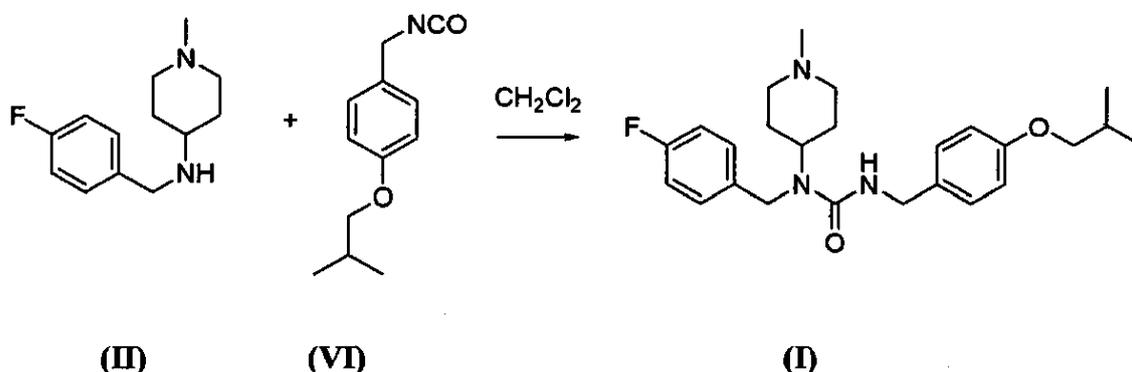
15 El compuesto de fórmula (IV) se puede convertir en el compuesto de fórmula (V) por reacción con hidróxido de potasio en metanol/agua:



El compuesto de fórmula (V) se calienta a reflujo con azida de difenilfosfonilo (DPPA, por sus siglas en inglés) y una esponja de protones en tetrahidrofurano (THF) para producir el compuesto de fórmula (VI):



Finalmente, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VI) en cloruro de metileno produce el compuesto de fórmula (I):



- 5 Ejemplos no limitantes de agentes antipsicóticos adecuados que se pueden co-administrar con un agonista o antagonista inverso 5-HT_{2A} incluyen: una fenotiazina, una fenilbutilpiperidina, una dibenzapina, un bencisoxidilo y una sal de litio. En algunas realizaciones, la fenotiazina es seleccionada del grupo que consiste en: clorpromazina (Thorazine®), mesoridazina (Serentil®), proclorperazina (Compazine®), tioridazina (Mellaril), Flufenazina (Prolixin®), Perfenazina (Trilafon®) y Trifluoperazina (Stelazine®). En algunas realizaciones, la fenilbutilpiperidina se selecciona del grupo que consiste en: haloperidol (Haldol®) y pimozida (Orap®). En algunas realizaciones, la dibenzapina es seleccionada del grupo que consiste en: clozapina (Clozaril®), loxapina (Loxitane®) olanzapina (Zyprexa®) y quetiapina (Seroquel®). En algunas realizaciones, el bencisoxidilo es seleccionado del grupo que consiste en: risperidona (Risperdal®) y ziprasidona (Geodon®). En algunas realizaciones, la sal de litio es carbonato de litio. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico es seleccionado del grupo que consiste en: Aripiprazol (Abilify®), Etrafon®, Droperidol (Inapsine®), Tioridazina (Mellaril®), Tiotixeno (Navane®), Prometazina (Phenergan®), Metoclopramida (Reglan®), Clorprotixeno (Taractan®), Triavil®, Molindona (Moban®), Sertindol (Serlect®), Droperidol, Amisulprida (Solian®), Melperona, Paliperidona (Invega®) y Tetrabenazina. En algunas realizaciones, el antipsicótico es un antagonista D₂. En algunas realizaciones, el antipsicótico es un antipsicótico típico. En algunas realizaciones, el antipsicótico es un antipsicótico atípico.
- 20 En una realización, la pimavanserina se co-administra con el antipsicótico haloperidol. En otra realización, la pimavanserina se co-administra con el antipsicótico risperidona. En diversas realizaciones, la dosis de haloperidol administrada es menor que aproximadamente 0,5 mg, 1 mg, 2 mg o 3 mg al día. En diversas realizaciones, la dosis de risperidona administrada es menor que aproximadamente 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg o 6 mg al día. En una realización, la dosis de risperidona administrada es aproximadamente 2 mg al día. En diversas realizaciones, la dosis de pimavanserina administrada es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 70 mg o de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg al día. En una realización, la dosis de pimavanserina es aproximadamente 20 mg al día.

Algunas realizaciones incluyen una composición farmacéutica que comprende tanto un agonista o antagonista inverso 5-HT_{2A} como el agente antipsicótico en una sola forma farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender agentes tensioactivos, portadores, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película y auxiliares de recubrimiento fisiológicamente aceptables o combinaciones de los mismos. Portadores o diluyentes aceptables para uso terapéutico son conocidos en la técnica

35

farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1.990), que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad. Se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, tintes, edulcorantes, fragancias, agentes saborizantes y similares en la composición farmacéutica. Por ejemplo, se pueden añadir benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. En diversas realizaciones, se pueden usar alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados y similares como agentes tensioactivos; sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, metasilicato-aluminato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, carbonato ácido de sodio, hidrógenofosfato de calcio, carboximetilcelulosa cálcica y similares se pueden usar como excipientes; estearato de magnesio, talco, aceite hidrogenado y similares se pueden usar como agentes suavizantes; aceite de nuez de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, soja se pueden usar como agentes de suspensión o lubricantes; acetato-ftalato de celulosa como un derivado de un carbohidrato tal como celulosa o azúcar o copolímero de acetato-metacrilato de metilo como un derivado de polivinilo se pueden usar como agentes de suspensión y plastificantes tales como éster ftalatos y similares se pueden usar como agentes de suspensión.

El término "portador" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto a células o tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador comúnmente utilizado ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

El término "diluyente" define compuestos químicos diluidos en agua que disolverán el compuesto de interés así como estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. Se utilizaron sales disueltas en disoluciones tamponadas como diluyentes en la técnica. Una disolución tamponada usada comúnmente es disolución salina tamponada con fosfato debido a que imita las condiciones salinas de la sangre humana. Como las sales tamponadas pueden controlar el pH de una disolución a concentraciones bajas, un diluyente tamponado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto.

El término "fisiológicamente aceptable" define un portador o diluyente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Las técnicas para formulación y administración de las composiciones descritas en la presente memoria se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1.990.

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosal, tópica o intestinal; suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. Los compuestos también pueden ser administrados en formas farmacéuticas de liberación prolongada o controlada, incluyendo inyecciones de medicamento de liberación lenta, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte) y similares, durante administración pulsada prolongada y/o de duración calculada, a una velocidad predeterminada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una manera que sea conocida, por ej., por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inclusión o preparación de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas para uso como se describe en la presente memoria se pueden formular así de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y coadyuvantes que facilitan el tratamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Se puede usar cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes conocidos como adecuados y como se entiende en la técnica; por ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences, anteriormente.

Se pueden preparar inyectables en formas convencionales, como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido previamente a inyección o como emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato sódico, cisteína hidrocloreto y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes de tamponamiento del pH y similares. Tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero no se limitan a, disolución de Hanks, disolución de Ringer o tampón salino fisiológico. Si se desea, se pueden utilizar preparaciones que mejoran la absorción (por ejemplo, liposomas).

Para administración transmucosal, se pueden usar fluidos penetrantes apropiados a la barrera que se tiene que permear en la formulación.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, por ej., por inyección intravenosa rápida o infusión intravenosa continua, incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo u otros aceites orgánicos tales como aceites de soja, pomelo o almendra o ésteres de ácidos grasos

sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, por ej., en ampollas o en envases multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar dichas formas como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede ser en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ej., agua exenta de pirógenos estéril, antes de uso.

Para administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Dichos portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que se tiene que tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando los compuestos activos con excipiente sólido opcionalmente moliendo una mezcla resultante y tratando la mezcla de gránulos, añadiendo después coadyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Son excipientes adecuados, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, fécula de patata, gelatina a, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tal como alginato sódico. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir materias colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos. Para este fin, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir materias colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, así como cápsulas selladas, blandas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste suave pueden contener los ingredientes activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosis adecuadas para dicha administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o rombos formulados de manera convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para uso según la presente invención se suministran de manera conveniente en la forma de una presentación en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ej., gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Se desvelan además en la presente memoria diversas composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen suministro intraocular, intranasal e intraauricular. Los fluidos penetrantes adecuados durante estos usos son en general conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas para suministro intraocular incluyen disoluciones acuosas oftálmicas de los compuestos activos en forma soluble en agua, tal como colirios o en goma gellan (Shedden et al., Clin. Ther., 23 (3): 440-50 (2.001)) o hidrogeles (Mayer et al. Ophthalmologica, 210 (2): 101-3 (1.996)); pomadas oftálmicas; suspensiones oftálmicas, tales como materiales en forma de micropartículas, partículas poliméricas pequeñas que contienen fármacos que se suspenden en un medio portador líquido (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10 (1): 29-45 (1.994)), formulaciones solubles en lípidos (Alm et al., Prog. Clin. Biol. Res., 312: 447-58 (1.989)) y microesferas (Mordenti, Toxicol. Sci., 52 (1): 101-6 (1.999)) e insertos oculares. Todas las referencias ya mencionadas, se incorporan en la presente memoria por referencia en sus totalidades. Dichas formulaciones farmacéuticas adecuadas son lo más frecuentemente y preferiblemente se formulan para que sean estériles, isotónicas y tamponadas para estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas para suministro intranasal también pueden incluir gotas y pulverizaciones preparadas con frecuencia para simular en muchos aspectos secreciones nasales para asegurar el mantenimiento de la acción ciliar normal. Como se desvela en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1.990), que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad y conocidos para los expertos en la materia, las

5 formulaciones adecuadas son lo más frecuentemente y preferiblemente ligeramente tamponadas, isotónicas, para mantener un pH de 5,5 a 6,5 y lo más frecuentemente y preferiblemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizantes de fármacos apropiados. Las formulaciones farmacéuticas para suministro intraauricular incluyen suspensiones y pomadas para aplicación tópica en el oído. Los disolventes comunes para dichas formulaciones para el oído incluyen glicerina y agua.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ej., conteniendo bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

10 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de medicamento de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

15 Para compuestos hidrófobos, un portador farmacéutico adecuado puede ser un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. Un sistema codisolvente común usado es el sistema codisolvente VPD, que es una disolución de alcohol bencílico al 3% p/v, 8% p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80™ y 65% p/v de polietilenglicol 300, preparado hasta un volumen en etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un sistema codisolvente se pueden variar considerablemente
20 sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes co-disolventes se puede variar: por ejemplo se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en vez de POLYSORBATE 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol se puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, por ej., polivinilpirrolidona y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir dextrosa.

25 Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos de suministro o portadores para fármacos hidrófobos. También se puede emplear algunos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente al coste de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden suministrar usando un sistema de liberación prolongada, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos que contienen el agente terapéutico. Se han
30 establecido diversos materiales de liberación prolongada y son conocidos para los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación prolongada pueden liberar, dependiendo de su naturaleza química, los compuestos durante unas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para estabilización de proteínas.

35 Los agentes destinados a administrarse por vía intracelular se pueden administrar usando técnicas conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, dichos agentes se pueden encapsular en liposomas. Todas las moléculas presentes en una disolución acuosa en el momento de la formación del liposoma se incorporan en el interior acuoso. Los contenidos de los liposomas se protegen del extorno externo y, debido a que los liposomas se fusionan con las membranas celulares, se suministran de manera eficaz en el citoplasma de la célula. El liposoma se puede recubrir con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas se fijarán como objetivo y se absorberán de manera selectiva
40 por el órgano deseado. Alternativamente, las moléculas orgánicas hidrófobas pequeñas se pueden administrar directamente de manera intracelular.

45 En algunas realizaciones, el agonista o antagonista inverso 5-HT_{2A} es de acción prolongada mientras que el antipsicótico co-administrado es de acción breve. Las propiedades de acción prolongada o acción breve pueden ser debidas a semividas largas o cortas, respectivamente. Muchos antipsicóticos presentan tiempos de ocupación relativamente cortos en los receptores D₂. Si se usa un agonista o antagonista inverso 5-HT_{2A} de acción breve junto con dichos antipsicóticos, entonces el efecto modulador del agonista o antagonista inverso 5-HT_{2A} sobre la actividad D₂ disminuiría mientras es baja la ocupación de los receptores D₂, dando como resultado potencialmente una pérdida de eficacia, un problema que se agrava si se usa una dosis baja de antipsicótico. Por el contrario, aunque no se esté ligado a ninguna teoría particular, si se usa un agonista o antagonista inverso 5-HT_{2A} que
50 presenta ocupación de los receptores relativamente prolongada comparado con el antipsicótico, entonces se mantiene la alta ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y el efecto modulador D₂ resultante durante los periodos en que la ocupación de los receptores D₂ es la más baja.

55 Los beneficios de combinar un fármaco de acción más prolongada que mejore el margen terapéutico de un agente terapéutico de acción más prolongada son también aplicables a combinaciones distintas de agonistas o antagonistas inversos 5-HT_{2A} con antagonistas D₂. Por ejemplo, aunque no se esté ligado a ninguna teoría particular, se cree que la eficacia de muchos fármacos está limitada a una serie de niveles del fármaco (margen terapéutico). La Figura 1A es un gráfico ilustrativo del nivel de fármaco en administración secuencial de un solo fármaco. El margen terapéutico (mostrado como la región sombreada en el gráfico) está limitado en el lado inferior por el nivel mínimo del fármaco que debe estar presente para conseguir un beneficio terapéutico y en el lado superior por el nivel de fármaco de manera que la toxicidad sobrepasaría cualquier beneficio terapéutico por encima de esta concentración
60

de plasma del fármaco. Como se ilustra para algunos fármacos con un margen terapéutico estrecho, incluso la dosis óptima da como resultado niveles de plasma fuera de los límites tanto superior como inferior del margen terapéutico (el fármaco tiene eficacia limitada por la toxicidad). Es decir, aunque no se esté ligado a ninguna teoría particular, se cree que debido a que el fármaco causa toxicidad cuando el nivel de fármaco alcanza una concentración particular, la dosis máxima que se puede administrar es limitada. Así, durante un periodo de dosificaciones sucesivas de un fármaco administrado solo con una determinada semivida, el nivel del fármaco se puede ciclar dentro y fuera del margen terapéutico de manera que entre dosis, los niveles de fármaco puedan encontrarse por debajo de esos niveles requeridos para eficacia del fármaco.

Aunque no se esté ligado a ninguna teoría particular, se cree que un fármaco secundario que, por disminución del nivel de plasma asociado a la eficacia, pueda aumentar el margen terapéutico para el fármaco primario. Sin embargo, si la semivida del fármaco secundario es corta, entonces los efectos beneficiosos sobre el margen terapéutico serán transitorios y estarán ausentes en el momento en que los niveles de fármaco del agente primario sean los más bajos. Así los efectos beneficiosos del agente modulador pueden no ser evidentes. La Figura 1B ilustra el ensanchamiento del margen terapéutico en el caso en que los fármacos primario y secundario tengan semividas similares. Sólo se representa el nivel de fármaco del fármaco primario. La Figura 1B ilustra que, aunque el tamaño del margen terapéutico aumente, el tiempo que el fármaco primario está dentro del margen terapéutico no aumenta significativamente comparado con el fármaco primario administrado solo (véase la Figura 1A). Por ejemplo, si el fármaco primario es un antagonista receptor D2 y el fármaco secundario es un agonista o antagonista inverso 5-HT2A, se cree que el antagonista o agonista inverso 5-HT2A aumentaría el margen terapéutico para el antagonista D2 cuando el nivel del fármaco secundario excede de su propio nivel requerido de eficacia. Mientras el fármaco secundario disminuye el nivel requerido del fármaco primario, lo hace cuando los niveles del fármaco primario ya son altos. Por consiguiente, se cree que no debe aumentar la fracción de tiempo en que hay tratamiento eficaz por esta propuesta.

Aunque no se esté ligado a ninguna teoría particular, se cree que cuando un fármaco secundario presenta una semivida mayor que el fármaco primario, se puede mantener el margen terapéutico mejorado en la siguiente dosis. La Figura 1C representa el aumento prolongado resultante en el margen terapéutico. Debido a que el fármaco secundario está presente a niveles altos por cada periodo de dosificación del fármaco primario, el límite inferior del margen terapéutico se mantiene consistentemente bajo. Así, el fármaco primario está siempre dentro del margen terapéutico, aumentando enormemente de ese modo la fracción de tiempo en que hay tratamiento eficaz. Implícita a esto está la oportunidad de disminuir la dosis del fármaco primario a un nivel que disminuya sus efectos tóxicos al tiempo que se mantiene su eficacia.

De acuerdo con esto, algunas realizaciones incluyen administrar un primer agente junto con un segundo agente en las que el primer agente presenta una semivida mayor que el segundo agente. En algunas realizaciones, la semivida del primer agente es al menos aproximadamente 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 2,7; 2,8; 2,9; 3,0; 3,1; 3,2; 3,3; 3,4; 3,5; 3,6; 3,7; 3,8; 3,9; 4,0 o más de 4,0 veces mayor que la semivida del segundo agente. En algunas realizaciones, el primer agente modula la actividad del segundo agente. En algunas realizaciones, el primer y segundo agente se seleccionan de manera que sus vidas medias relativas y el efecto modulador del primer agente sobre el segundo agente de como resultado que esté presente el segundo agente en una dosis eficaz para al menos aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% del tiempo entre dosis sucesivas del segundo agente.

Algunas realizaciones incluyen seleccionar agentes farmacéuticos apropiados para conseguir los resultados indicados anteriormente. Algunas de dichas realizaciones incluyen determinar si un primer agente farmacéutico modula una propiedad farmacológica de un segundo agente farmacéutico, tal como por ensayos *in vitro* o medidas *in vivo*. En una realización, la propiedad farmacológica que se modula es una ocupación de los receptores. Por ejemplo, el primer agente farmacéutico puede disminuir o aumentar la ocupación de un receptor particular. En una realización, la propiedad farmacológica es la dosis mínima a que el segundo agente farmacéutico presenta un efecto eficaz. Por ejemplo, el primer agente farmacéutico puede disminuir la dosis de eficacia mínima del segundo agente farmacéutico. Algunas realizaciones incluyen además determinar si el primer agente farmacéutico presenta una semivida mayor que un segundo agente farmacéutico.

En algunas realizaciones, el primer agente presenta actividad antagonista D2 (por ej., haloperidol o risperidona). En algunas realizaciones, el segundo agente es un agonista o antagonista inverso 5-HT2A. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el segundo agente es pimavanserina o cualquiera de los agonistas o antagonistas inversos 5-HT2A descritos en la presente memoria.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Asociaciones de haloperidol y Risperidona administradas a pacientes Esquizofrénicos

Se realizó un estudio multi-centro, de doble ciego, aleatorizado, de individuos esquizofrénicos con una exacerbación aguda de psicosis. Se enrolaron individuos con un diagnóstico DSM-IV de esquizofrenia y una puntuación de referencia en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS, por sus siglas en inglés) de al menos 65 (nivel alto de psicopatología) y una puntuación de 4 o mayor en dos puntos de la subescala de psicosis. Se aleatorizaron los individuos asignados para que se les administrara 2 mg de haloperidol al día co-administrado con placebo, 2 mg de

- haloperidol al día co-administrado con pimavanserina a 20 mg al día, 2 mg de risperidona al día co-administrado con un placebo, 2 mg de risperidona al día co-administrado con 20 mg de pimavanserina o 6 mg de risperidona al día co-administrado con placebo. Los individuos a los que se administraron 2 mg de risperidona al día recibieron dos dosis de 1 mg cada una. Los individuos a los que se administraron 6 mg de risperidona al día recibieron dos dosis de 3 mg cada una. Este estudio duró aproximadamente nueve semanas e incluyó un periodo de investigación para permitir la eliminación de antipsicóticos previos (2 a 14 días) seguido por seis semanas de dosis fija de principio activo. Se devolvieron los individuos a la clínica dos semanas más tarde para una visita de seguimiento. Se trataron los individuos como pacientes hospitalizados durante la investigación y durante los primeros 14 días de la prueba y después, al criterio de cada investigador principal (IP), completada la prueba como pacientes ambulatorios. Se evaluaron los individuos en la investigación, después de un periodo de introducción sin fármacos (Valores de referencia Día -1) y periódicamente después por la PANSS, la Importancia de la Escala de Impresión Global Clínica (CGI-S, por sus siglas en inglés), la Escala de Depresión de Calgary para Esquizofrenia (CDSS, por sus siglas en inglés), la Escala de Simpson y Angus (SAS, por sus siglas en inglés) y la Escala de Barnes Acatisia (BAS, por sus siglas en inglés).
- Se enrolaron individuos macho y hembra, edad de 18-65 inclusive, con un diagnóstico clínico de esquizofrenia (DSM-IV 295.XX). Los individuos están experimentando una exacerbación psicótica aguda y presentan al menos un grado moderado de psicopatología (puntuación total sobre la PANSS de 65 o mayor) y una puntuación mayor que o igual a 4 sobre dos de los cuatro puntos de PANSS siguientes: delirios, comportamiento alucinatorio, desorganización conceptual o recelo, donde al menos uno de los dos puntos debe ser delirios o comportamiento alucinatorio. Los individuos presentan una historia de una exacerbación psicótica previa con una respuesta positiva a tratamiento antipsicótico y una historia de al menos 3 meses de tratamiento antipsicótico previo. En otras palabras, los individuos que tienen una historia de ser rebeldes a tratamientos antipsicóticos o que están experimentando su primer episodio de psicosis, son excluidos.
- Todos los individuos recibieron dosis orales dos veces al día (BID) de medicación de estudio. Los individuos que recibieron haloperidol recibieron un total de 2 mg al día en una sola dosis am seguido por una dosis pm de placebo. Los individuos a los que se administró 2 mg de risperidona al día recibieron dos dosis de 1 mg cada una. Los individuos a los que se administraron 6 mg de risperidona al día recibieron dos dosis de 3 mg cada una. Los individuos a los que se administró pimavanserina recibieron un total de 20 mg al día en una sola dosis am seguido por una dosis pm de placebo. Así cada individuo recibió dosis BID de medicaciones de estudio de una manera ciega.
- Se evaluaron los individuos a valores de referencia/registro (Día de Estudio-1) y periódicamente después por toda la porción de dosis de principio activo de la prueba (Días de Estudio 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43). Estas evaluaciones clínicas incluyen signos vitales, historia médica y examen (incluyendo evaluación psiquiátrica y neurológica breve), Mediciones ECG, la administración de escalas de valoración clínica, evaluaciones de seguridad incluyendo casos adversos indicados u observados, químicas clínicas (excepto los Días 1, 22 y 36) y muestreo de plasma para las concentraciones de pimavanserina, haloperidol y risperidona. Una visita de seguimiento final el Día 57, dos semanas después de la terminación de la porción de dosis de principio activo de la prueba, incluyendo una evaluación médica, laboratorios clínicos de seguridad y muestreo de plasma para concentraciones de pimavanserina, haloperidol y risperidona. También se vigilaron los niveles de prolactina, la ganancia de peso y los niveles de glucosa.
- La escala de valoración clínica para psicosis y síntomas negativos es la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). La Escala de Impresión Global Clínica (CGI-S) es una valoración global de importancia clínica. Se incluyeron las escalas para síntomas extrapiramidales (EPS) incluyen la Escala de Simpson y Angus (SAS) y la Escala de Barnes Acatisia (BAS). Finalmente, la Escala de Depresión de Calgary para Esquizofrenia (CDSS).
- La PANSS es un sistema de valoración de 7 puntos, 30 elementos que se adaptó de la Escala de Valoración Psiquiátrica Breve. Tiene secciones que miden de manera específica síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología general en individuos esquizofrénicos. La PANSS se usa extensamente en pruebas de tratamiento con fármacos antipsicóticos y se ha validado formalmente para tal uso. La escala completa fue administrada en la investigación, en los valores de referencia (Día de Estudio-1) y durante cada evaluación clínica excepto para el Día de Estudio 1 y el Día 57.
- La CGI-S consta de tres subescalas. La CGI-S (importancia de la enfermedad) ha sido diseñada para evaluar la importancia global de la enfermedad. La CGI-S fue administrada a valores de referencia (Día de Estudio-1) y a cada evaluación clínica, excepto los Días de Estudio 1 y 57.
- La SAS es una medida del efecto motor extrapiramidal. Esta escala de 5 puntos, 10 elementos se diseñó para valorar un intervalo de síntomas extrapiramidales incluyendo trastornos en el andar, tono muscular y temblor. Esta escala fue administrada a valores de referencia (Día de Estudio-1) y a todas las evaluaciones clínicas, excepto el Día de Estudio 57.
- La BAS es otra medida de efecto motor extrapiramidal. La BAS fue diseñada para medir acatisia inducida por fármacos que tiene lugar específicamente con el uso de agente antipsicóticos. La BAS es una escala anclada completamente de cuatro elementos. Tres elementos (es decir acatisia objetiva, conocimiento subjetivo de inquietud y angustia subjetiva relacionada con la inquietud) son valorados sobre una escala de 4 puntos y la valoración clínica

global de acatisia usa una escala de 6 puntos. Esta escala fue administrada a valores de referencia (Día de Estudio-1) y a todas las evaluaciones clínicas, excepto el Día de Estudio 57.

5 También se evaluó el efecto de tratamiento con adyuvante pimavanserina sobre los síntomas afectivos. La CDSS es una escala de 4 puntos, 9 elementos, que fue diseñada específicamente para medir síntomas depresivos en individuos psicóticos, separados de los síntomas positivos, negativos y extrapiramidales observados en esta población. Se han usado extensamente pruebas de tratamiento en esquizofrenia y se han validado para dicho uso. Esta escala fue administrada en la investigación y en todas las evaluaciones clínicas, excepto los Días de Estudio 1 y 57.

10 Durante el periodo de investigación (desde investigación al Día de Estudio-1), todos los individuos recibieron sólo medicación permitida concomitante como necesariamente estimado. Todo tratamiento de estabilización del estado de ánimo y antidepresivo, antipsicótico previo se abandonó completamente al menos dos días previos a la aleatorización (Día -1). Después, se administraron todos los fármacos del estudio de la investigación dos veces al día durante la duración de la prueba.

15 La Figura 2 es un gráfico que representa el cambio total (media \pm SE) de valores de referencia en la puntuación PANSS para cada grupo de tratamiento. La asociación de pimavanserina/risperidona produjo una disminución significativamente en la puntuación PANSS empezando el Día 15 cuando se compara con risperidona a dosis baja (2 mg). La Figura 3A es un diagrama de barras que representa el porcentaje de individuos con mejoría mayor que o igual a 20% en PANSS total el Día 15. La Figura 3B muestra los mismos datos el Día 43. La respuesta a la pimavanserina/risperidona fue significativamente mayor que risperidona a dosis baja (2 mg) y dosis alta (6 mg) el Día 15 ($p=0,002$ y $0,013$, respectivamente) y significativamente mayor que la risperidona a dosis baja el Día 43 ($p=0,001$).

20

La Figura 4A es un gráfico que representa el cambio de valores de referencia (media \pm SE) en la escala PANSS de síntomas positivos. La respuesta a la asociación de pimavanserina/risperidona fue significativamente mayor que la risperidona a dosis baja los Días 15-36 ($p<0,05$). La asociación no fue significativamente diferente de la risperidona a dosis alta. La Figura 4B muestra el cambio en la escala de síntomas negativos PANSS. La respuesta a la asociación de pimavanserina/risperidona fue significativamente mayor que la risperidona a dosis baja el Día 15 y más tarde ($p<0,05$). La asociación no fue significativamente diferente de la risperidona a dosis alta.

25

La Figura 5A es un gráfico que representa el cambio de los valores de referencia (media \pm SE) en la escala de psicopatología general PANSS. La respuesta a la asociación de pimavanserina/risperidona fue significativamente mayor que la risperidona a dosis baja durante todos los instantes de tiempo desde el Día 15 en adelante ($p<0,005$). La asociación también mostró tendencias a mayor cambio comparado con la risperidona a dosis alta los Días 15 y 20. La Figura 5B muestra el cambio en la escala de conocimiento PANSS. La respuesta durante la asociación de pimavanserina/risperidona fue significativamente mejor que la risperidona a dosis baja el Día 36 ($p<0,05$) y tendencias a la superioridad los Días 22 ($p<0,05$) y 43 ($p<0,07$).

30

La Figura 6 es un gráfico que representa el cambio de los valores de referencia (media \pm SE) para la escala de importancia CGI. El cambio para la asociación de pimavanserina/risperidona fue significativamente diferente de la risperidona a dosis baja de los Días 15-43. No se observó diferencia significativa entre la asociación y la risperidona a dosis alta.

35

La Figura 7A es un diagrama de barras que representa el porcentaje de individuos con una ganancia de peso de al menos 7% al final del estudio. Los resultados indican que menos pacientes experimentaron ganancia de peso clínicamente significativa cuando recibieron la asociación de pimavanserina/risperidona cuando se compara con pacientes que recibieron dosis baja ($p=0,08$) o dosis alta ($p=0,031$) de risperidona sola. La Figura 7B es un diagrama de barras que representa la ganancia de peso media al final del estudio comparado con valores de referencia. Los pacientes que recibieron una asociación de pimavanserina/risperidona presentaron menos ganancia de peso que con la risperidona a dosis alta ($p=0,05$).

40

45

Las Figuras 8A y 8B son gráficos que representan el cambio de los valores de referencia (media \pm SE; ng/ml) de los niveles de prolactina al final del tratamiento para hombres y mujeres, respectivamente. Los niveles de prolactina tanto en hombres como en mujeres fueron significativamente menores para los pacientes con asociación de pimavanserina/risperidona que los que recibieron la risperidona a dosis alta ($p=0,01$ para hombres, $p=0,004$ para mujeres).

50

La Figura 9 es un gráfico de barras que indica los cambios en los niveles de glucosa de los valores de referencia. Los resultados indicaron que los pacientes que recibieron la asociación de pimavanserina/risperidona presentaron menos de un aumento en la glucosa que los que recibieron risperidona a dosis alta ($p=0,024$).

Los resultados del estudio demuestran que la co-administración de pimavanserina con haloperidol proporcionó una eficacia antipsicótica muy significativa ($p < 0,0001$) con eficacia similar a haloperidol administrado solo. La Figura 10 es un gráfico que representa el porcentaje de respondedores, definido como los individuos que experimentan al menos una reducción del 20% en la puntuación PANSS. Los resultados indican que el tratamiento asociado tendría hacia un comienzo más rápido de la eficacia. Específicamente, a las dos semanas después del comienzo de

55

tratamiento, el porcentaje de respondedores para la asociación de haloperidol/pimavanserina fue mayor que para haloperidol solo.

Como demuestra la Tabla 1, la asociación de haloperidol/pimavanserina también dio como resultado menos ganancia de peso que la observada cuando se administraba haloperidol solo.

5

Tabla 1.

	Haloperidol	Haloperidol + Pimavanserina
Peso medio inicial (kg)	82,993	82,943
Peso medio final (kg)	83,759	83,385
Ganancia de peso media (kg)	0,7657	0,4426

Co-administrar pimavanserina con risperidona también proporciona una eficacia antipsicótica muy significativa ($p < 0,0001$). Se observó mejora de la eficacia cuando se compara con 2 mg de risperidona administrada sola (cambio medio en puntuación PANSS de 23,0 frente a 16,6 puntos) y se observó eficacia similar cuando se compara con 6 mg de risperidona administrada sola. Se observó eficacia de la asociación para los síntomas tanto positivos como negativos de psicosis. La co-administración dio como resultado tratamiento mejorado de retraimiento emocional, ausencia de espontaneidad y flujo de conversación, gestos y postura anormales, retardo motor, falta de colaboración, ausencia de juicio y entendimiento, control de los impulsos deficiente y preocupación cuando se compara con 6 mg al día de risperidona administrada sola.

10

15

20

La Figura 11 es un gráfico que representa el porcentaje de respondedores para los individuos que recibieron risperidona, definido como los individuos que experimentan al menos una reducción del 20% en la puntuación PANSS. Los resultados indican que el tratamiento asociado dio como resultado un comienzo más rápido de la eficacia. Específicamente, a las dos semanas después del comienzo del tratamiento, el porcentaje de respondedores para la asociación de risperidona/pimavanserina fue mayor que para risperidona sola (tanto la dosis de 2 mg como de 6 mg).

Como demuestra la Tabla 2, la asociación de risperidona/pimavanserina dio como resultado menos ganancia de peso que se observó cuando se administraron 6 mg de risperidona sola. La diferencia se aproximó a la diferencia estadística ($p = 0,0784$).

Tabla 2.

	2 mg de Risperidona	6 mg de Risperidona	Risperidona + pimavanserina
Peso medio inicial (kg)	80,702	79,216	79,533
Peso medio final (kg)	81,856	81,332	80,600
Ganancia de peso media (kg)	1,1540	2,1162	1,0667

25

Conclusión: La asociación de risperidona a dosis baja con pimavanserina fue superior a la de risperidona a dosis baja o a dosis alta sola en términos de tiempo de comienzo de la respuesta y porcentaje de pacientes con buena respuesta clínica. La eficacia del haloperidol no fue potenciada por la pimavanserina, quizá debido a que con haloperidol solo, la ocupación de los receptores D2 es suficiente para conseguir un resultado óptimo, mientras que la de la risperidona a dosis baja sola no. La ventaja de usar dosis bajas de atípicas + pimavanserina se extiende a carga de efectos secundarios reducida en medidas metabólicas y EPS y, potencialmente, a una eficacia ampliada.

30

Las conclusiones se resumen como sigue:

- La pimavanserina potenció la eficacia de la risperidona a dosis baja en psicopatología al tiempo que se redujeron los efectos secundarios.

35

- La pimavanserina no potenció la eficacia del haloperidol.

- La risperidona a dosis baja fue significativamente menos eficaz que los otros tratamientos.

- La pimavanserina mejoró la eficacia de la risperidona a dosis baja en todos los instantes de tiempo desde la semana 2 en adelante considerando PANSS Total, POS, NEG, General y CGI.

- Pimavanserina/risperidona fue más eficaz que la risperidona a dosis alta y la risperidona a dosis baja el día 15 con respecto al % de pacientes con disminución $\geq 20\%$ en PANSS Total.

5 • Pimavanserina/risperidona fue tan eficaz como la risperidona a dosis alta, haloperidol y pimavanserina/haloperidol en todos los instantes de tiempo, con todas las medidas.

- Pimavanserina/risperidona presentó menos % de pacientes con ganancia de peso $\geq 7\%$ que la risperidona a dosis alta o la risperidona a dosis baja.

10 • Los niveles de glucosa sérica y prolactina (PRL) fueron inferiores en pimavanserina/risperidona que la risperidona a dosis alta; los niveles de PRL fueron inferiores en pacientes tratados con haloperidol comparado con pacientes tratados con risperidona.

- Hubo una tendencia a menos acatesia en los grupos de co-tratamiento con pimavanserina comparado con los respectivos brazos tratados con risperidona y haloperidol.

15 Ejemplo 2 - Asociaciones de haloperidol y risperidona con pimavanserina para suprimir la hiperactividad inducida por fármacos en ratones.

20 Ratonos albino no Swiss macho (NSA, por sus siglas en inglés) y ratas Sprague-Dawley (SD) (Harlan, San Diego, CA) sirvieron como sujetos para la presente investigación. Se estabularon los animales en habitaciones climatizadas en un ciclo luz-oscuridad 12/12 con luces encendidas a 0600 h. Se estabularon ratas en grupos de dos y se estabularon ratones en grupos de ocho. Estuvo disponible alimento y agua a voluntad excepto durante procedimientos experimentales. Todo el tiempo de ensayo, los ratones pesaron 20-30 g y las ratas pesaron entre 275-325 g.

25 Se obtuvieron anfetamina, dizocilpina (es decir, MK-801) y haloperidol de Sigma (St. Louis, MO). Se obtuvo risperidona de Toronto Research Chemicals (North York ON, Canadá). Se sintetizó por ACADIA Pharmaceuticals, Inc. Se administraron fármacos en un volumen de 0,1 ml por 10 g de peso corporal o de 1,0 ml por kg de peso corporal a ratones y ratas, respectivamente. El vehículo usado para anfetamina, dizocilpina y ACP-103 fue disolución salina. Se administraron anfetamina y dizocilpina por vía intraperitoneal (ip). El vehículo usado para haloperidol y risperidona fue Tween 80 al 10% en disolución salina a menos que se especifique de otro modo. Se administraron haloperidol y risperidona por vía subcutánea (sc), a menos que se indique de otro modo. Las dosis de pimavanserina se expresan como base libre y se administraron por la vía sc.

30 Ensayo de Actividad Hiperlocomotora inducida por Anfetamina: Se produjo hiperlocomoción en ratones por administración de anfetamina (3 mg/kg) 15 min previamente a entrar en cámaras de actividad motora (AccuScan Instruments, Columbus OH). Las curvas dosis - respuesta fueron construidas para haloperidol en presencia de vehículo o una dosis fijada de pimavanserina (0,03 mg/kg). Se inyectó vehículo o haloperidol 30 min previamente a entrar en cámaras de actividad. Se proporcionó vehículo o pimavanserina 30 min previamente a haloperidol (es decir, 60 min previamente a entrar en cámaras de actividad). Inmediatamente previamente a poner los ratones en las cámaras de actividad, se determinó la presencia de ataxia y falta de coordinación muscular usando el ensayo de hilo horizontal (Vanover et al., 2.004). Una vez dentro de las cámaras, la distancia total recorrida (DT) en cm fue determinada por una sesión de 15 min. Para generar curvas dosis-respuesta, se convirtieron los datos DT brutos en %MPI: %MPI = ((DT fármaco o asociación de fármacos - DT anfetamina de control)/(DT vehículo de control - DT anfetamina de control)) * 100. Los valores ID_{50} y los correspondientes 95% CI fueron determinados como se mencionó previamente. Los ratones no fueron expuestos previamente a las cámaras y cada asociación de dosis se ensayó en grupos separados de ratones.

45 Ensayo de Actividad Hiperlocomotora inducida por Dizocilpina: Se produjo hiperlocomoción en ratones por administración de dizocilpina (0,3 mg/kg) 15 min previamente a entrar en cámaras de actividad motora. Las curvas dosis - respuesta fueron construidas para haloperidol, risperidona y pimavanserina. Se inyectó haloperidol o risperidona 30 min previamente a, y se administró pimavanserina 60 min previamente a, entrar en las cámaras de actividad. Inmediatamente previamente a poner los ratones en las cámaras de actividad, se determinó la presencia de ataxia y falta de coordinación muscular como se describió previamente y se determinó la DT por una sesión de 15 min. Se convirtieron los datos brutos en %MPI y los valores ID_{50} y los correspondientes 95% CI fueron determinados como se mencionó previamente. Los ratones no fueron expuestos previamente a las cámaras y cada asociación de dosis se ensayó en grupos separados de ratones.

55 Estudios de interacción de fármacos: Se usaron análisis isoblográficos para determinar la naturaleza de la interacción de fármacos entre haloperidol o risperidona y pimavanserina en la supresión de actividad hiperlocomotora inducida por dizocilpina. Este método se basa en la comparación de asociaciones de dosis en que se determinan las dosis de cada agente individual para que sean equi-eficaces. En este caso, se generaron curvas dosis - respuesta después de co-administración de haloperidol o risperidona con pimavanserina en una relación de dosis fijada basada en los valores ID_{50} calculados individuales. Por lo tanto, los grupos separados recibieron:

pimavanserina ID_{50} + haloperidol o risperidona ID_{50} ; (pimavanserina ID_{50} + haloperidol o risperidona ID_{50})/2; (pimavanserina ID_{50} + haloperidol o risperidona ID_{50})/4 y (pimavanserina ID_{50} + haloperidol o risperidona ID_{50})/8. Basándose en las curvas dosis-respuesta obtenidas para los agentes asociados (es decir, pimavanserina + haloperidol o pimavanserina + risperidona), se obtuvo el valor ID_{50} y 95% CI para cada asociación de fármacos.

5 Efectos de haloperidol solos o asociados a pimavanserina en la supresión de hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratones: La Figura 12A es un gráfico que ilustra la distancia recorrida como una función de dosis de haloperidol para los diversos agentes administrados. En relación con los controles de vehículo (círculo en blanco), la anfetamina (triángulo en blanco) aumentan significativamente la actividad hiperlocomotora en ratones (DT aumentada a 2.764 ± 230 cm de 876 ± 42 cm obtenidos en los controles de vehículo). La pimavanserina a una dosis de 0,03 mg/kg (círculo relleno) fracasó en suprimir la hiperlocomoción producida por anfetaminas. Por el contrario, el haloperidol (cuadrados en blanco) atenuó de manera dependiente de la dosis la hiperactividad producida por anfetamina. Sin embargo, el haloperidol, cuando se combina con una dosis fijada de pimavanserina (0,03 mg/kg, cuadrados rellenos), demostró una supresión mejorada de la actividad hiperlocomotora inducida por anfetamina.

15 Los datos brutos contenidos en la Figura 12A fueron convertidos en %MPI para generar curvas dosis-respuesta representadas en la Figura 12B. El haloperidol (cuadrados en blanco) produjo una atenuación dependiente de la dosis de hiperactividad provocada por la anfetamina con un valor ID_{50} calculado de 0,012 mg/kg (0,009 - 0,016; 95% CI). Sin embargo, cuando se combina con una dosis fijada de pimavanserina (0,03 mg/kg, cuadrados rellenos), la curva dosis-respuesta para haloperidol se desplazó significativamente a la izquierda por un factor de aproximadamente 10 con un valor ID_{50} calculado de 0,0013 mg/kg (0,0005 - 0,0031; 95% CI). La asociación de pimavanserina y haloperidol dio como resultado un desplazamiento de 9,5 veces (3,8 - 23,8; 95% CI) en potencia. Cada punto de los datos representa un n mínimo de 8.

Efectos de haloperidol y pimavanserina, solos y en asociación, en la supresión hiperlocomoción inducida por dizocilpina en ratones: La Figura 13A es un gráfico que representa curvas dosis - respuesta para haloperidol (cuadrados en blanco), pimavanserina (cuadrados rellenos) y la asociación de haloperidol con pimavanserina en una relación de dosis fijada 1:1 (círculo rellenos) en la supresión de la hiperactividad inducida por dizocilpina. Cada punto de los datos representa un n mínimo de 16. Como se espera, el tratamiento con dizocilpina aumentó significativamente la DT a 2.227 ± 116 cm de 792 ± 40 cm obtenida en los controles de vehículo. La administración de haloperidol o pimavanserina provocó una atenuación dependiente de la dosis de hiperlocomoción inducida por dizocilpina consiguiendo valores ID_{50} de 0,07 mg/kg (0,063 - 0,087; 95% CI) y 0,09 mg/kg (0,067 - 0,12; 95% CI), respectivamente. Dado que el haloperidol y la pimavanserina fueron equipotentes en este ensayo, se administró un relación de dosis fija 1:1 (haloperidol : ACP-103) en fracciones de las asociaciones de dosis de ID_{50} aproximado de $0,06 + 0,06$ mg/kg ($ID_{50}/2 = 0,03 + 0,03$ mg/kg; $ID_{50}/4 = 0,015 + 0,015$ mg/kg; $ID_{50}/8 = 0,0075 + 0,0075$ mg/kg). La co-administración de haloperidol y pimavanserina produjo una atenuación dependiente de la dosis de actividad hiperlocomotora inducida por dizocilpina consiguiendo un %MPI de $103 \pm 6\%$.

35 Se realizó análisis isobolográfico usando la relación equipotente y se presentó el isoblograma resultante en la Figura 13B. Los valores ID_{50} (y 95% CI) calculados para pimavanserina y haloperidol cuando se administraron solos (cuadrados en blanco) se representan gráficamente en los ejes x e y, respectivamente. La línea discontinua que conecta estos dos puntos representa la línea de aditividad teórica. El ID_{50} experimental (círculo relleno, B) para la asociación de dosis fue significativamente menor que el ID_{50} teórico (cuadrado relleno, A), que indica una interacción sinérgica. El ID_{50} experimental para la mezcla de dosis fue significativamente menor que el ID_{50} teórico, valores de 0,04 mg/kg (0,03 - 0,05; 95%CI) y 0,08 mg/kg (0,68 - 0,93; 95%CI), respectivamente. Estos resultados indican que la eficacia se mantiene a 50% de dosis de haloperidol.

Efectos de risperidona y pimavanserina, solos y en asociación, en la supresión de hiperlocomoción inducida por dizocilpina en ratones: La Figura 14A es un gráfico que representa curvas dosis - respuesta para risperidona (cuadrados en blanco), pimavanserina (cuadrados rellenos) y la asociación de risperidona con pimavanserina en una relación de dosis fija 1:18 (círculos rellenos) en la supresión de hiperactividad inducida por dizocilpina. Cada punto de los datos representa un n mínimo de 16. Como en el experimento previo, el tratamiento con dizocilpina aumenta significativamente la DT total a 2.020 ± 223 cm de 649 ± 67 cm obtenida en los controles de vehículo. La administración de risperidona o pimavanserina provocó una atenuación dependiente de la dosis de hiperlocomoción inducida por dizocilpina consiguiendo valores ID_{50} de 0,0045 mg/kg (0,003 - 0,006; 95% CI) y 0,09 mg/kg (0,067 - 0,12; 95% CI), respectivamente. Dado que la risperidona fue más potente que la pimavanserina en este ensayo, se administró una relación de dosis fija 1:18 (risperidona:pimavanserina) en fracciones de las asociaciones de dosis de ID_{50} aproximado de $0,005 + 0,09$ mg/kg ($ID_{50}/2 = 0,0025 + 0,045$ mg/kg; $ID_{50}/4 = 0,00125 + 0,0225$ mg/kg; $ID_{50}/8 = 0,000625 + 0,01125$ mg/kg). La co-administración de risperidona y pimavanserina produjo una atenuación dependiente de la dosis de actividad hiperlocomotora inducida por dizocilpina consiguiendo un %MPI de $82 \pm 8\%$.

Se realizó análisis isobolográfico usando la relación de dosificación fijada y se representa el isoblograma resultante en la Figura 14B. Los valores ID_{50} (y 95% CI) calculados para pimavanserina y risperidona cuando administran solas (cuadrados en blanco) se representan gráficamente en los ejes x e y, respectivamente. La línea discontinua que conecta estos dos puntos representa la línea de aditividad teórica. El ID_{50} experimental (círculo relleno, B) para la asociación de dosis fue significativamente menor que el ID_{50} teórico (cuadrado relleno, A), que indica una interacción sinérgica. El ID_{50} experimental para la mezcla de dosis fue significativamente menor que el ID_{50} teórico, valores de

0,0032 mg/kg (0,0007 - 0,0058 95%CI) y de 0,045 mg/kg (0,035 - 0,054; 95%CI), respectivamente. Estos resultados indican que se mantiene la eficacia a 1/3 de dosis de risperidona.

Conclusión: La pimavanserina, a una dosis que no suprime la hiperactividad inducida por anfetamina, cuando se asocia con haloperidol, produjo un desplazamiento de 10 veces aproximado en la potencia de haloperidol contra la hiperactividad inducida por anfetamina. Además, la pimavanserina interactuó de manera sinérgica con haloperidol y con risperidona, para reducir la hiperactividad inducida por dizocilpina. Las acciones supra-aditivas de pimavanserina no se consiguieron por modificación simplemente de la farmacocinética de haloperidol o risperidona, ya que las exposiciones cerebrales para estos agentes no se modificaron de manera significativa en presencia de pimavanserina. Por ejemplo, la Tabla 3 indica niveles en el cerebro de pimavanserina y haloperidol para diversas dosis. Los resultados indican que se puede conseguir eficacia completa usando la asociación con la mitad de la concentración en el cerebro de haloperidol. Las dosis usadas en estos estudios son consistentes con un mecanismo de acción de los receptores 5-HT_{2A}. Estos datos indican que incluso para compuestos que poseen alta afinidad para receptores 5-HT_{2A}, no es probable que se consiga la ocupación de los receptores 5-HT_{2A} completa a dosis que provoquen actividad de tipo psicótico.

Tabla 3.

Condiciones de tratamiento	Niveles en el cerebro de pimavanserina (nmol/kg)	Niveles en el cerebro de haloperidol (nmol/kg)
Pim + Veh	23 (±6)	
Veh + Hal (0,003)		<10
Veh + Hal (0,01)		43 (±5)
Veh + Hal (0,03)		113 (±25)
Pim + Hal (0,0003)	17 (±6)	< 10
Pim + Hal (0,001)	14 (±4)	11 (±3)
Pim + Hal (0,003)	25 (±5)	12 (±4)
Pim + Hal (0,01)	14 (±6)	45 (±7)

El mecanismo por el que el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} mejora la acción de los antipsicóticos (los APD) en estos modelos es desconocido, sin embargo, la microdiálisis y otros estudios sugieren diversas posibilidades. Aunque no se esté ligado a ninguna teoría particular, una posibilidad es que los agonistas inversos 5-HT_{2A} puedan tener efectos regionalmente específicos sobre la transmisión de la dopamina (DA). Estudios previos han demostrado que DOI aumenta la liberación de DA y potencia la liberación de DA inducida por la anfetamina en el nuclear accumbens (NAC), que sugiere que los agonistas inversos de los receptores 5-HT_{2A} son más aptos para modular la liberación de DA provocada, más bien que basal. El haloperidol, que potencialmente inhibe la hiperactividad por anfetaminas, ha demostrado que paradójicamente aumenta la liberación de DA en el NAC, un efecto bloqueado por la pimavanserina. Estos datos sugieren que la pimavanserina puede potenciar las acciones del haloperidol vía modulación directa o indirecta de liberación de DA provocada en el NAC. Otra posibilidad es que los agonistas inversos 5-HT_{2A} puedan bloquear un mecanismo impulsor "pro-psicótico" asociado a transmisión serotoninérgica mejorada inducida por APD en estructuras límbicas o corticales. Después de administración sistémica de antagonistas de NMDA, las concentraciones de DA y 5-HT extracelulares se elevan en el NAC y la corteza prefrontal medial (mPFC). Las dosis altas de APD atípicos, tales como clozapina y olanzapina, pero no APD típicos, tales como haloperidol, producen aumentos preferentes en liberación de DA en la mPFC comparado con el NAC, una propiedad que puede explicar cómo los APD atípicos mejoran el conocimiento en la esquizofrenia. Sin tener en cuenta el mecanismo, estos hallazgos indican que la pimavanserina presenta acciones de dosis reducidas para los APD en modelos predictivos de acción psicótica.

Como conclusión, los datos anteriores sugieren que la pimavanserina, vía antagonismo o agonismo inverso de los receptores 5-HT_{2A}, dan como resultado un efecto de dosis reducida significativo de manera que se puede mantener la eficacia antipsicótica o mejorar al tiempo que reducir de manera concomitante la importancia de los efectos secundarios no deseados mediados vía antagonismo de los receptores D₂. Los hallazgos con risperidona sugieren que los beneficios de dosis reducida de pimavanserina se manifestarán incluso con los ADP atípicos con una afinidad inherentemente alta para los receptores 5-HT_{2A}. Esto es consistente con hallazgos clínicos que indican que incluso para los ADP que tienen afinidad relativamente alta por los receptores 5-HT_{2A} receptores, el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} no se consigue completamente a dosis clínicamente toleradas.

Ejemplo 3 - Asociaciones de aripiprazol y quetiapina con pimavanserina para suprimir la hiperactividad inducida por fármacos en ratones.

El protocolo descrito anteriormente en el Ejemplo 2 se repitió usando los antipsicóticos aripiprazol y quetiapina. La Figura 15A es un gráfico que ilustra la distancia recorrida como una función de la dosis de aripiprazol para los diversos agentes administrados. Referente a controles de vehículo (círculo en blanco), la anfetamina (triángulo en blanco) aumenta significativamente la actividad hiperlocomotora en ratones. La pimavanserina a una dosis de 0,03 mg/kg (círculo relleno) fracasó en la supresión de hiperlocomoción producida por anfetaminas. Por el contrario, el aripiprazol (cuadrados en blanco) atenuó de manera dependiente de la dosis la hiperactividad producida por la anfetamina. Sin embargo, el aripiprazol, cuando se asocia a una dosis fijada de pimavanserina (0,03 mg/kg, cuadrados rellenos), demostró una supresión mejorada de la actividad hiperlocomotora inducida por la anfetamina.

Los datos brutos contenidos en la Figura 15A fueron convertidos en % MPI para generar curvas dosis-respuesta representadas en la Figura 15B. El aripiprazol (cuadrados en blanco) produjo una atenuación dependiente de la dosis de hiperactividad provocada por anfetamina. Sin embargo, cuando se asocia a una dosis fijada de pimavanserina (0,03 mg/kg, cuadrados rellenos), la curva dosis-respuesta para aripiprazol se desplazó significativamente a la izquierda.

La Figura 16A es un gráfico que ilustra la distancia recorrida como una función de la dosis de quetiapina para los diversos agentes administrados. Referente a controles de vehículo (círculo en blanco), la anfetamina (triángulo en blanco) aumenta significativamente la actividad hiperlocomotora en ratones. La pimavanserina a una dosis de 0,03 mg/kg (círculo relleno) fracasó en la supresión de hiperlocomoción producida por anfetamina. Por el contrario, la quetiapina (cuadrados en blanco) atenuó de manera dependiente de la dosis la hiperactividad producida por anfetamina. Sin embargo, la quetiapina, cuando se asocia a una dosis fijada de pimavanserina (0,03 mg/kg, cuadrados rellenos), demostró una supresión mejorada de actividad hiperlocomotora inducida por anfetamina.

Los datos brutos contenidos en la Figura 16A fueron convertidos en %MPI para generar curvas dosis-respuesta representadas en la Figura 16B. La quetiapina (cuadrados en blanco) produjo una atenuación dependiente de la dosis de la hiperactividad provocada por anfetamina. Sin embargo, cuando se asocia a una dosis fijada de pimavanserina (0,03 mg/kg, cuadrados rellenos), la curva dosis-respuesta para quetiapina se desplazó a la izquierda.

Los efectos de la quetiapina y pimavanserina, solas y en asociación, en la supresión de hiperlocomoción inducida por dizocilpina en ratones también se evaluaron. Se realizó análisis isobolográfico y el isoblograma resultante se presenta en la Figura 17. Los valores ID_{50} (y 95% CI) calculados para pimavanserina y quetiapina cuando se administran solas (cuadrados en blanco) se representan gráficamente en los ejes x e y, respectivamente. La línea discontinua que conecta estos dos puntos representa la línea de aditividad teórica. El ID_{50} experimental (cuadrado relleno, B) para la asociación de dosis no fue significativamente diferente que el ID_{50} teórico (círculo relleno, A), que indica una interacción aditiva.

Ejemplo 4 - Uso de pimavanserina para deficiencia cognitiva inversa en ratones a los que se administran antipsicóticos.

Diversos antipsicóticos fueron administrados solos o en asociación con pimavanserina a ratones en un modelo de conocimiento de ratón *in vivo*. Los compuestos fueron administrados a ratones en una hora post-entrenamiento (un instante de tiempo en que los animales discriminan por el comportamiento normalmente entre objetos nuevos y familiares) y dos horas post-entrenamiento (un instante de tiempo en que estos animales normalmente ya no discriminan entre objetos).

La Figura 18 es un gráfico de barras del porcentaje de reconocimiento de un nuevo objeto en la administración de vehículo, pimavanserina (0,3 mg/kg), risperidona, olanzapina y asociaciones de pimavanserina con risperidona u olanzapina. Los resultados indican que la pimavanserina invierte el reconocimiento de nuevos objetos deficiencia causada por risperidona y olanzapina.

También se evaluaron asociaciones de pimavanserina y risperidona en un modelo en ratones *in vivo* de laberinto de brazos radiales de conocimiento. La Figura 19 es un gráfico que indica errores de memoria de trabajo después de pruebas repetidas en la administración de vehículo, risperidona, pimavanserina (1 mg/kg) y asociación de risperidona con pimavanserina. Los resultados indicaron que los pimavanserina mejoraba el déficit de conocimiento inducido por risperidona.

Ejemplo 5 - Atenuación de otros efectos secundarios cuando pimavanserina se co-administra con antipsicóticos.

Ensayo de Prolactina: Se generaron curvas dosis - respuesta para haloperidol, risperidona y pimavanserina en niveles de prolactina sérica. Se dosificaron las ratas ip con vehículo (100% dimetilsulfóxido), haloperidol o risperidona, mientras que se proporcionó sc pimavanserina o vehículo (disolución salina). Se recogieron muestras de sangre 30 min después de administración de vehículo, haloperidol o risperidona o 60 min después de administración de pimavanserina. Las ratas fueron anestesiadas profundamente con isoflurano y se obtuvieron muestras de sangre por punción cardíaca, se dejó coagular y se centrifugó después a 1.256 rad/s (12.000 rpm) durante 10 min para

proporcionar suero para análisis. Los niveles de prolactina en suero se cuantificaron usando un estuche de inmunoensayo de enzimas comercialmente disponible (ALPCO Diagnostics, Windham, NH).

Para explorar la interacción potencial entre haloperidol o risperidona y pimavanserina en niveles de prolactina sérica, se dosificaron sc las ratas con vehículo o diversas dosis de pimavanserina, después 30 min más tarde, se dosificó ip vehículo o una dosis fijada de haloperidol o risperidona. Se recogieron muestras de sangre 30 min después de administración de vehículo, haloperidol o risperidona (es decir, 60 min después de administración de vehículo o pimavanserina). El instante del tiempo para recogida de muestras se eligió basándose en nuestro trabajo y el de otros (Liegeois et al., 2002b), que muestra que 30 min parecen ser el tiempo al que se pueden detectar niveles de prolactina pico después de tratamiento con risperidona o haloperidol, respectivamente. La dosis fijada de haloperidol (0,1 mg/kg) y risperidona (0,01 mg/kg) fue elegida puesto que provocaron aumentos en prolactina estadísticamente significativos y reproducibles pero sub-máximos, permitiendo así la detección de potenciales aumentos así como disminuciones.

Efectos de haloperidol y risperidona solos o asociados a pimavanserina en niveles de prolactina en suero en ratas: La Figura 20A es un gráfico que representa la respuesta a la dosis de los niveles de prolactina obtenidos en ratas después de diversas dosis de risperidona (cuadrados rellenos), haloperidol (cuadrados en blanco) y pimavanserina (círculo rellenos). Los niveles de prolactina en suero obtenidos en controles tratados con vehículo fueron 24 ± 3 ng/ml y 31 ± 3 ng/ml después de 30 min y 60 min, respectivamente. Como se esperaba, 60 min después de tratamiento con haloperidol las ratas demostraron un aumento relacionado con la dosis en los niveles de prolactina en suero cuando se compara con controles de vehículo. De manera similar, 30 min después de tratamiento con risperidona, se observó un aumento dependiente de la dosis en los niveles de prolactina en suero. Por el contrario, el tratamiento con pimavanserina, hasta 3 mg/kg, no elevó significativamente los niveles de prolactina en suero cuando se compara con controles tratados con vehículo. Más bien, las ratas tratadas con pimavanserina demostraron una reducción significativa en las concentraciones de prolactina en suero, ya que los valores obtenidos fueron 31 ± 3 ng/ml y 15 ± 0 ng/ml después de vehículo y 3 mg/kg de pimavanserina, respectivamente. Todas las ratas tratadas con 3 mg/kg de pimavanserina presentaron concentraciones de prolactina en suero por debajo del límite de detección; por lo tanto se asignó un valor de 15 ng/ml.

La Figura 20B representa los niveles de prolactina en suero obtenidos en ratas después de dosis fijadas de risperidona (0,01 mg/kg; barras rellenas) o haloperidol (0,1 mg/kg; barras vacías) en presencia de vehículo o diversas dosis de pimavanserina. Cada punto de los datos representa un n mínimo de 12, ** indica $p < 0,01$; * indica $p < 0,05$. La dosis de haloperidol aumentó significativamente los niveles de prolactina en suero de 31 ± 3 ng/ml a 102 ± 12 ng/ml. De manera similar, la risperidona aumentó significativamente los niveles de prolactina en suero de 24 ± 3 ng/ml a 102 ± 12 ng/ml. Sin embargo, en presencia de pimavanserina, a dosis consistentes con bloqueo de los receptores 5-HT_{2A}, la magnitud de prolactinemia inducida por haloperidol o risperidona fue atenuado significativamente.

Valoración de Catalepsia: Se pusieron ratas con sus zarpas sobre una barra horizontal (diámetro 10 mm); se elevaron 10 cm por encima de la parte superior de la mesa de trabajo y se registró la duración del episodio cataleptico hasta un valor máximo de catalepsia de 120 s. se obtuvieron valores de catalepsia (los CV) a 30 y 60 min después de administración ip de risperidona o haloperidol, respectivamente. Las dosis de pimavanserina fueron administradas sc 60 min previamente a haloperidol o risperidona. Para generar curvas dosis-respuesta se convirtieron los CV brutos en porcentaje de catalepsia posible máxima (% MPC): $\% \text{ MPC} = ((\text{CV fármaco o asociación de fármacos} - \text{CV vehículo control}) / (120 - \text{CV vehículo control})) * 100$. La dosis que provoca 50% de catalepsia máxima (CD₅₀) y el correspondiente 95% CI fueron determinados para cada compuesto como se mencionó previamente. Cada dosis o asociación de dosis se evaluó en grupos separados de ratas.

Efectos de pimavanserina sobre la catalepsia inducida por haloperidol y risperidona en ratas: La Figura 21A representa curvas de dosis - respuesta como una función de dosis de haloperidol. Como se espera, el haloperidol (círculos en blanco) produjo un aumento dependiente de la dosis en tiempo de catalepsia en ratas. La pimavanserina fracasó en potenciar la catalepsia inducida por haloperidol a cualquiera de las dosis ensayadas. La asociación de 1 (círculo rellenos) o 3 mg/kg (cuadrados en blanco) de pimavanserina con haloperidol no modificó significativamente la catalepsia inducida por haloperidol, valores CD₅₀ de 0,24 mg/kg (0,16 - 0,36; 95% CI) y 0,38 mg/kg (0,24 - 0,61; 95% CI), respectivamente. Sin embargo, la adición de 10 mg/kg de pimavanserina (cuadrados rellenos) a haloperidol aumentó significativamente el valor CD₅₀ observado de 0,27 mg/kg (0,19 - 0,39; 95% CI) a 0,53 mg/kg (0,31 - 0,91; 95% CI) que indica una reducción de catalepsia.

La Figura 21B representa curvas de dosis - respuesta como una función de dosis de risperidona. Como se espera, la risperidona (círculos en blanco) produjo un aumento dependiente de la dosis en tiempo de catalepsia en ratas. Cada punto de los datos representa un n mínimo de 12. El tratamiento con vehículo provocó un CV máximo de $6,8 \pm 0,9$ s. La pimavanserina no provocó catalepsia a dosis hasta 10 mg/kg consiguiendo un CV máximo de $10,5 \pm 2,4$ s, un valor que no fue significativamente diferente del obtenido en controles tratados con vehículo. Por el contrario, tanto haloperidol como risperidona produjeron aumentos dependientes de la dosis y notables en CV proporcionando valores CD₅₀ de 0,27 mg/kg (0,19 - 0,39; 95% CI) y 1,1 mg/kg (0,79 - 1,62; 95% CI), respectivamente. La pimavanserina, a todas las dosis ensayadas, dio como resultado un desplazamiento a la derecha dependiente de la dosis y significativo de la curva de dosis-respuesta de risperidona para catalepsia. Los valores CD₅₀ calculados para

risperidona en presencia de 1 (círculos relleno), 3 (cuadrados en blanco) o 10 mg/kg (cuadrados rellenos) de pimavanserina fueron 2,0 mg/kg (1,3 - 3,0; 95% CI), 4,4 mg/kg (2,6 - 7,5; 95% CI) y 5,1 mg/kg (3,2 - 8,3; 95% CI), respectivamente, que indica una reducción de catalepsia.

5 Discusión: El antagonismo de los receptores D₂ produce prolactinemia robusta tanto experimentalmente como
clínicamente. De manera similar, la risperidona, un APD atípico, también ha demostrado que provoca prolactinemia
tan grave como haloperidol en seres humanos. En la presente investigación, se demostró que mientras tanto
haloperidol como risperidona producían aumentos robustos en prolactina sérica, la pimavanserina sola no elevaba y
por supuesto reducía ligeramente, los niveles de prolactina sérica. En gran medida, la pimavanserina no potenció,
10 sino más bien atenuó la hiperprolactinemia producida por estos APD. A pesar de la prueba anatómica que soporta la
expresión de los receptores 5-HT₂ en la glándula pituitaria, el predominio de los datos sugiere que la regulación de la
segregación de prolactina mediada por los receptores 5-HT_{2A} tiene lugar al nivel del hipotálamo. Los receptores D₂
de la pituitaria, que se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica (BBB), ejerce inhibición tónica de la
segregación de proláctica, mientras la activación de los receptores 5-HT_{2A} en el hipotálamo cruza de manera deficiente
15 por supuesto la BBB entonces el perfil de este fármaco es más consistente con un APD típico, más bien que uno
atípico, ya que no es probable que los efectos directos en D₂ en la pituitaria sean contrarrestados por bloqueo de los
receptores 5-HT_{2A} en el interior de la BBB. Consistente con esta idea son las observaciones en el presente estudio
en que se demostró que la risperidona eleva la prolactina a dosis iguales a o por debajo de las requeridas para
20 atenuar las sacudidas de la cabeza producidas por DOI. Además, combinando pimavanserina con risperidona se
alcanzó un nivel suficiente de ocupación de los receptores 5-HT_{2A} en el interior de la BBB para contrarrestar
hiperprolactinemia inducida por risperidona. Tomados juntos, estos datos indican que no es probable que la
risperidona consiga una ocupación máxima de los receptores 5-HT_{2A} en el interior de la BBB, en ausencia de
25 antagonismo de los receptores D₂ significativo, en ratas o en seres humanos. Estos hallazgos tienen una importancia
clínica significativa, ya que la hiperprolactinemia está correlacionada con numerosas complicaciones tales como
disfunción sexual, que es una causa importante de no adhesión al tratamiento, en particular en hombres, con estas
medicaciones.

Finalmente, esta investigación demostró que mientras que tanto haloperidol como risperidona producían catalepsia
35 dependiente de la dosis, la pimavanserina sola no provocaba catalepsia detectable a dosis tan altas como 10 mg/kg
o 50 veces mayor que el ID₅₀ en un ensayo de sacudida de cabeza DOI, consistente con su falta de afinidad por los
receptores D₂. Se demostró que aunque la pimavanserina potenciaba la eficacia de haloperidol y risperidona, la
pimavanserina no potenció claramente la catalepsia producida por cualquiera de los fármacos. En su lugar, se
observó una reducción pequeña pero significativa de la catalepsia inducida por haloperidol a una dosis de
40 pimavanserina que se esperaba para ocupación de los receptores 5-HT_{2A} supramáxima (es decir, 10 mg/kg). La
pimavanserina demuestra una selectividad aproximadamente 50 veces para 5-HT_{2A} sobre 5-HT_{2C}. Este resultado
sugiere que la atenuación de la catalepsia por pimavanserina puede ser conducida por sus interacciones de los
receptores 5-HT_{2C} más débiles. Basándose en los datos *in vivo*, la selectividad de la pimavanserina para receptores
5-HT_{2A} sobre 5-HT_{2C} sería aproximadamente 50 veces, que está de acuerdo con datos *in vitro* publicados
45 previamente. La pimavanserina también produjo una atenuación significativa de catalepsia inducida por risperidona,
sin embargo, a dosis tan bajas como 1 mg/kg. El desplazamiento aparente en la potencia mostrado por la
pimavanserina frente a catalepsia inducida por risperidona es probablemente una función del exceso de antagonista
5-HT_{2A} que se espera que esté presente a dosis de risperidona que ocuparían presumiblemente >70% de los
receptores D₂ del cuerpo estriado. Por lo tanto, en un sistema que está en mucho exceso de la ocupación de los
50 receptores 5-HT_{2A} máxima, como se esperaría con estas asociaciones de dosis, las propiedades antagonistas 5-
HT_{2C} más débiles de la pimavanserina y quizá risperidona, es más probable que se manifiesten.

Ejemplo 6 – Niveles de prolactina durante la co-administración de pimavanserina con risperidona.

Los niveles de prolactina se midieron durante una prueba de co-tratamiento de esquizofrenia de Fase II usando
pimavanserina junto con risperidona y comparado con la administración de risperidona sola. Como se representa en
55 el gráfico de la Figura 22, los pacientes en la rama de co-tratamiento con pimavanserina más risperidona (2 mg)
presentaron niveles de prolactina significativamente inferiores después de 42 días de tratamiento cuando se
compara con pacientes en la risperidona (6 mg) más rama de placebo (p=0,0001).

Ejemplo 7 - Simulación de concentraciones en plasma de equilibrio de pimavanserina y risperidona y ocupación de
los receptores 5-HT_{2A} y D₂ después de co-administración.

El perfil concentración-tiempo en plasma después de administración oral de 20 mg de pimavanserina una vez al día.

60 Se obtuvieron parámetros iniciales para la simulación ajustando los datos concentración-tiempo en plasma medios

para un modelo de 1 compartimento (entrada de primer orden, sin tiempo de retardo y eliminación de primer orden). Se aplicaron los datos concentración-tiempo en plasma de múltiples dosis medios después de la dosis oral 14^a de 50 mg de pimavanserina. Basándose en el modelo, se estimaron parámetros farmacocinéticos mostrados en la Tabla 4.

5 Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos obtenidos por ajuste de datos concentración-tiempo en plasma medios de pimavanserina (50 mg) para modelo de 1 compartimento.

Constante de velocidad de absorción (k01) (1/h)	0,9197
Constante de velocidad de eliminación (k10) (1/h)	0,0121
CL/F (l/h)	6,4
Tmáx (h)	4,77
Parámetro farmacocinético	Estimado
Cmáx (ng/ml)	89,27
ABC (0-24) s (h*ng/ml)	1.893,2

10 Los parámetros farmacocinéticos proporcionados en la Tabla 4 fueron conformes con los parámetros farmacocinéticos indicados previamente obtenidos después de múltiples dosis orales de pimavanserina. Una excepción es el aclaramiento oral para el que el parámetro estimado es algo menor comparado con el valor indicado previamente (25,2 l/h).

El perfil concentración-tiempo en plasma de pimavanserina después de administración oral de 20 mg de pimavanserina una vez al día fue simulado usando los parámetros iniciales proporcionados en la Tabla 5. El perfil simulado para pimavanserina administrada sola se muestra en la Figura 23.

15 Tabla 5. Parámetros iniciales usados en la simulación del perfil concentración-tiempo en plasma de pimavanserina después de administración oral de 20 mg de pimavanserina una vez al día.

Parámetro	Valor
V/F (ml)	2.182.727
K01 (1/h)	0,9197
CL/F (ml/h)	26.411 *
*Calculado usando $D/ABC_{(0-24)s}$	

Perfil concentración-tiempo en plasma después de administración oral de 5 mg de risperidona una vez al día.

20 Se obtuvieron parámetros iniciales para la simulación ajustando los datos concentración-tiempo en plasma medios para un modelo de 2 compartimentos (entrada de primer orden, micro-constantes, sin tiempo de retardo y eliminación de primer orden). Se aplicaron los datos concentración-tiempo en plasma medios después de la administración de una sola dosis oral de 4 mg de risperidona. Basándose en el modelo, se estimaron los parámetros farmacocinéticos mostrados en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos obtenidos por ajuste de datos concentración-tiempo en plasma medios de risperidona para un modelo de 2 compartimentos.

Parámetro farmacocinético	Estimado
Constante de velocidad de absorción (k01) (1/h)	0,4403
Constante de velocidad de eliminación (k10) (1/h)	0,2393
Alfa (1/h)	0,4314
Beta (1/h)	0,0349
CL/F (l/h)	14.408,8

(continúa)

Parámetro farmacocinético	Estimado
V2/F (ml)	157.245,7
CLD2/F (ml/h)	9.885,5
T _{máx} (h)	2,4
C _{máx} (ng/ml)	25,8
ABC (h*ng/ml)	277,6

Los parámetros farmacocinéticos proporcionados en la Tabla 6 fueron razonablemente conformes con los parámetros farmacocinéticos indicados previamente para la risperidona. Sin embargo, los parámetros secundarios fueron estimados deficientemente por el modelo como se indica por el coeficiente de variación de los parámetros.

- 5 El perfil concentración-tiempo en plasma de risperidona después de administración oral de 5 mg de risperidona una vez al día fue simulado usando los parámetros iniciales proporcionados en la Tabla 7. El perfil simulado para risperidona administrada sola se muestra en la Figura 23.

Tabla 7. Parámetros iniciales usados en la simulación de perfil concentración-tiempo en plasma de risperidona después de administración oral de 5 mg de risperidona una vez al día.

Parámetro	Valor
V1/F (ml)	60.222
K01 (1/h)	0,4403
CL/F (ml/h)	14.409
V2/F (ml)	157.246
CLD2/F (ml/h)	9.886

- 10 Debido a la semivida más corta de la risperidona, 19,9 h comparado con 57,3 para la pimavanserina, se observan que las fluctuaciones entre concentraciones de plasma de pico y punto mínimo son mayores para la risperidona. Las concentraciones de equilibrio de pimavanserina se alcanzan después de aproximadamente 200 h que corresponde a 8 días. C_{min,SS} y C_{máx,SS} para pimavanserina son aproximadamente 27,2 y 34,5 ng/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas de equilibrio se alcanzan aproximadamente 4 horas post dosificación.

15 Simulación del curso del tiempo de ocupación de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y dopamina D₂ de la farmacocinética del plasma de pimavanserina y risperidona.

La ocupación de los receptores (Φ , %) se calculó usando la ecuación 1, $\Phi = (C_R/C_R + K_d) \cdot 100$, donde C_R es la concentración de fármaco no ligado alrededor del receptor (nM) y K_d es la constante de disociación (nM).

- 20 Se asume que C_R iguala la concentración de fármaco no ligada en plasma que implica que el equilibrio entre plasma y cerebro es rápido y no tiene lugar transporte activo del fármaco durante la distribución al cerebro. Se puede calcular entonces C_R usando la ecuación 2, $C_R = f_u \cdot C_{pl}(t)$, donde f_u es la fracción libre de fármaco en plasma y C_{pl}(t) es la concentración en plasma en el tiempo t.

- 25 Las ocupaciones de los receptores 5HT_{2A} y D₂ de pimavanserina y risperidona fueron estimadas usando los parámetros en la Tabla 7 y las C_{pl}(t) obtenidas anteriormente.

Tabla 7. Fracción no ligada en plasma y Kd de pimavanserina y risperidona

	fu	Kd (nM)	
		5HT2A	D2
Pimavanserina	0,05	0,4	
Risperidona	0,1	0,2	0,3

5 El perfil de ocupación de los receptores-tiempo de pimavanserina (20 mg/24 h) y risperidona (5 mg/24 h) cuando se administran por separado se muestra en la Figura 24. La risperidona, que actúa en los receptores tanto D2 como 5HT, consiguió alta ocupación en ambos receptores. La pimavanserina, que tiene una semivida más prolongada que la risperidona, mostró menos variabilidad en ocupación de los receptores 5HT.

10 Después de la primera dosis oral de 20 mg de pimavanserina se consigue 71% de ocupación de los receptores 5HT2A 5 h post dosificación (tmáx). La correspondiente concentración en plasma de pimavanserina (Cmáx) es 8,6 ng/ml. Las ocupaciones de los receptores 5HT2A para la pimavanserina varían entre 88 y 91%.

15 La ocupación calculada de los receptores 5HT2A y D2 2,4 horas después de la primera dosis oral de 5 mg de risperidona es 98% y 96%, respectivamente. La concentración en plasma correspondiente de la risperidona es 32,3 ng/ml. La ocupación de los receptores D2 de equilibrio de la risperidona oscila entre 80% y 97%. La ocupación del receptor 5HT en equilibrio está entre 86% y 98%. Las concentraciones en plasma de equilibrio mínima y máxima correspondientes de risperidona son 4,9 ng/ml y 36,6 ng/ml.

20 El perfil de ocupación de los receptores-tiempo de los receptores D2 y 5HT después de tratamiento asociado con pimavanserina y risperidona se muestra en la Figura 25. La dosis de pimavanserina se mantuvo a 20 mg una vez al día como en la Figura 24, mientras que la dosis diaria se ha reducido a 1 mg una vez al día. Los resultados indican que la ocupación de los receptores D2 disminuye significativamente cuando se compara con la dosis mayor de risperidona administrada sola (véase la Figura 24) mientras que la ocupación de los receptores 5HT se mantiene a nivel alto. Estos resultados soportan que la asociación pueda conducir a una menor incidencia de efectos secundarios relacionados con D2 sin que se afecte a la eficacia asociada a 5HT.

25 Se calculó la ocupación de los receptores D2 usando la ecuación 1. Se calculó la ocupación de los receptores 5HT usando la ecuación 3: $\Phi = (C_{R1}/(C_{R1}+Kd_{5HT,1}(1+C_{R2}/Kd_{5HT,2})) + (C_{R2}/(C_{R2}+Kd_{5HT,2}(1+C_{R1}/Kd_{5HT,1}))) * 100$, donde C_{R1} , C_{R2} , $Kd_{5HT,1}$, $Kd_{5HT,2}$ es la concentración no ligada de pimavanserina, concentración no ligada de risperidona, constante de disociación de pimavanserina para receptor 5HT2A y constante de disociación de risperidona para 5HT2A, respectivamente.

30 También se evaluaron otras diversas dosis de risperidona. Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT - tiempo después de tratamiento con 3 mg dos veces al día de risperidona sola se muestra en la Figura 26A. Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT - tiempo después de tratamiento asociado con pimavanserina y risperidona se muestran en la Figura 26B. La dosis pimavanserina se mantuvo a 20 mg al día y la dosis de risperidona se mantuvo a 3 mg dos veces al día. La contribución de los perfiles de paliperidona al receptor no se tuvo en cuenta. Las Figuras 26A y 26B ilustran que la ocupación de los receptores de 5HT mejoró con tratamiento asociado pimavanserina y risperidona frente a tratamiento con risperidona sola cuando se dosifica a 3 mg dos veces al día. En particular, debido a la larga acción de la pimavanserina de semivida corta, la variación en ocupación de los receptores 5HT disminuyó en la asociación. La ocupación de los receptores de D2 permaneció sustancialmente sin cambio.

40 Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT - tiempo para paliperidona (un metabolito de risperidona) después de tratamiento con risperidona sola a 3 mg dos veces al día se muestra en la Figura 27A. La dosis de risperidona se mantuvo a 3 mg dos veces al día. Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT - tiempo para paliperidona después de tratamiento asociado con pimavanserina y risperidona se muestran en la Figura 27B. La dosis de pimavanserina se mantuvo a 20 mg al día y la dosis de risperidona se mantuvo a 3 mg dos veces al día. La contribución de risperidona a los perfiles de receptor no se tuvo en cuenta. Las Figuras 27A y 27B ilustran además que la ocupación de los receptores de 5HT mejoró ligeramente con tratamiento asociado pimavanserina y risperidona frente a tratamiento con risperidona sola cuando se dosifica a 3 mg dos veces al día. La ocupación de los receptores de D2 permaneció sustancialmente sin cambio.

50 Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT - tiempo después de tratamiento con risperidona con 3 mg dos veces al día teniendo en cuenta tanto risperidona como paliperidona se muestran en la Figura 28A. Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT - tiempo después de tratamiento asociado con pimavanserina y risperidona se muestran en la Figura 28B. La dosis de pimavanserina se mantuvo a 20 mg al día y la dosis de

risperidona se mantuvo a 3 mg dos veces al día. Las Figuras 28A y 28B ilustran además que la ocupación de los receptores de 5HT mejoró ligeramente con tratamiento asociado de pimavanserina y risperidona frente a tratamiento con risperidona sola cuando se dosifica a 3 mg dos veces al día. La ocupación de los receptores de D2 permaneció sustancialmente sin cambio.

5 Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT – tiempo después de tratamiento con 1 mg dos veces al día de risperidona sola se muestran en la Figura 29A. Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT – tiempo
 10 después de tratamiento asociado con pimavanserina y risperidona se muestran en la Figura 29B. La dosis de pimavanserina se mantuvo a 20 mg al día y la dosis de risperidona se mantuvo a 1 mg dos veces al día. Para las Figuras 29A y 29B, la contribución de paliperidona a los perfiles de los receptores no se tuvo en cuenta. Las Figuras 29A y 29B ilustran que la ocupación de los receptores de 5HT mejoró significativamente con tratamiento asociado de
 15 pimavanserina y risperidona frente a tratamiento con risperidona sola a dosificación de 1 mg dos veces al día. La variación en la ocupación de los receptores 5HT disminuyó sustancialmente en la asociación, que demuestra el efecto beneficioso de asociar la pimavanserina de acción prolongada con la risperidona de acción corta. La ocupación de los receptores de D2 permaneció sustancialmente sin cambio. La comparación con la Figura 26B (que
 ilustra una dosis de 3 mg dos veces al día de risperidona) ilustra una mejora más significativa en la ocupación de los receptores 5HT con una ocupación de los receptores D2 disminuida.

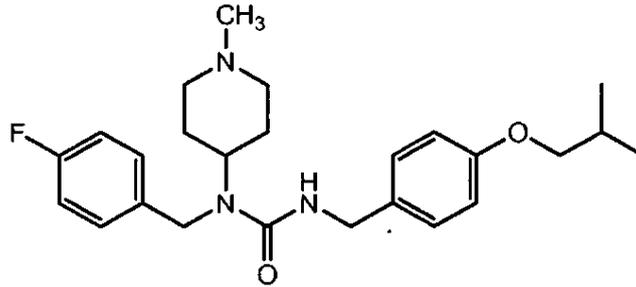
20 Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT – tiempo para paliperidona después de tratamiento con 1 mg dos veces al día de risperidona sola se muestran en la Figura 30A. Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT – tiempo para paliperidona después de tratamiento asociado con pimavanserina y risperidona se muestran en la
 25 Figura 30B. La dosis de pimavanserina se mantuvo a 20 mg al día y la dosis de risperidona se mantuvo a 1 mg dos veces al día. Para las Figuras 30A y 30B, la contribución de la risperidona a los perfiles de los receptores no se tuvo en cuenta. Las Figuras 30A y 30B ilustran que la ocupación de los receptores de 5HT mejoró significativamente con tratamiento asociado de pimavanserina y risperidona frente a
 tratamiento con risperidona sola a dosificación de 1 mg dos veces al día. Una disminución en la variación de la ocupación de los receptores 5HT también se observó en la asociación. La ocupación de los receptores de D2 permanece sustancialmente sin cambio. La comparación con la
 30 Figura 27B (que ilustra una dosis de 3 mg dos veces al día de risperidona) ilustra una mejora más significativa en la ocupación de los receptores 5HT con una ocupación de los receptores D2 disminuida.

35 Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT – tiempo después de tratamiento con 1 mg dos veces al día tomando tanto risperidona como paliperidona en cuenta se muestra en la Figura 31A. Los perfiles de ocupación de los receptores D2 y 5HT – tiempo después de tratamiento asociado con pimavanserina y risperidona se muestran en
 la Figura 31B. La dosis de pimavanserina se mantuvo a 20 mg al día y la dosis de risperidona se mantuvo a 1 mg dos veces al día. Las Figuras 31A y 31B ilustran que la ocupación de los receptores de 5HT mejoró significativamente con tratamiento asociado de pimavanserina y risperidona frente a
 40 tratamiento con risperidona sola a dosificación de 1 mg dos veces al día. Una disminución en la variación de la ocupación de los receptores 5HT también se observó en la asociación. La ocupación de los receptores de D2 permaneció sustancialmente sin cambio. La comparación con la Figura 28B (que ilustra una dosis de 3 mg dos veces al día de risperidona) ilustra una
 mejora más significativa en la ocupación de los receptores 5HT con una ocupación de los receptores D2 disminuida.

45 Tomadas juntas, las Figuras 24-31B demuestran que las asociaciones de pimavanserina y dosis bajas de risperidona pueden dar como resultado una mejora de la ocupación de los receptores del receptor 5HT2A comparado con el tratamiento con risperidona a dosis baja sola y consiguen una ocupación de los receptores D2 inferior debido a la dosis menor de risperidona. Así, un tratamiento asociado con pimavanserina y risperidona puede
 aumentar la eficacia del tratamiento antipsicótico sin aumentar los efectos secundarios debido a ocupación de los receptores D2. Además, los resultados demuestran que combinar la pimavanserina fármaco de acción prolongada con la risperidona fármaco de acción corta da como resultado una variabilidad significativamente menor en la
 ocupación de los receptores 5-HT2A, permitiendo que se mantengan los niveles altos de ocupación entre dosis.

REIVINDICACIONES

1. Una asociación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antipsicótico, para uso en el tratamiento de exacerbación aguda de psicosis en un paciente que tiene psicosis.
2. La asociación según la reivindicación 1, en la que el agente antipsicótico es risperidona.
3. La asociación según la reivindicación 2, en la que la asociación es para administración de 20 mg al día del compuesto de fórmula (I) y 2 mg al día de risperidona.
4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el agente antipsicótico es haloperidol.
- 10 5. La asociación según la reivindicación 4, en la que la asociación es para administración de 20 mg al día del compuesto de fórmula (I) y menos de 3 mg al día de haloperidol.

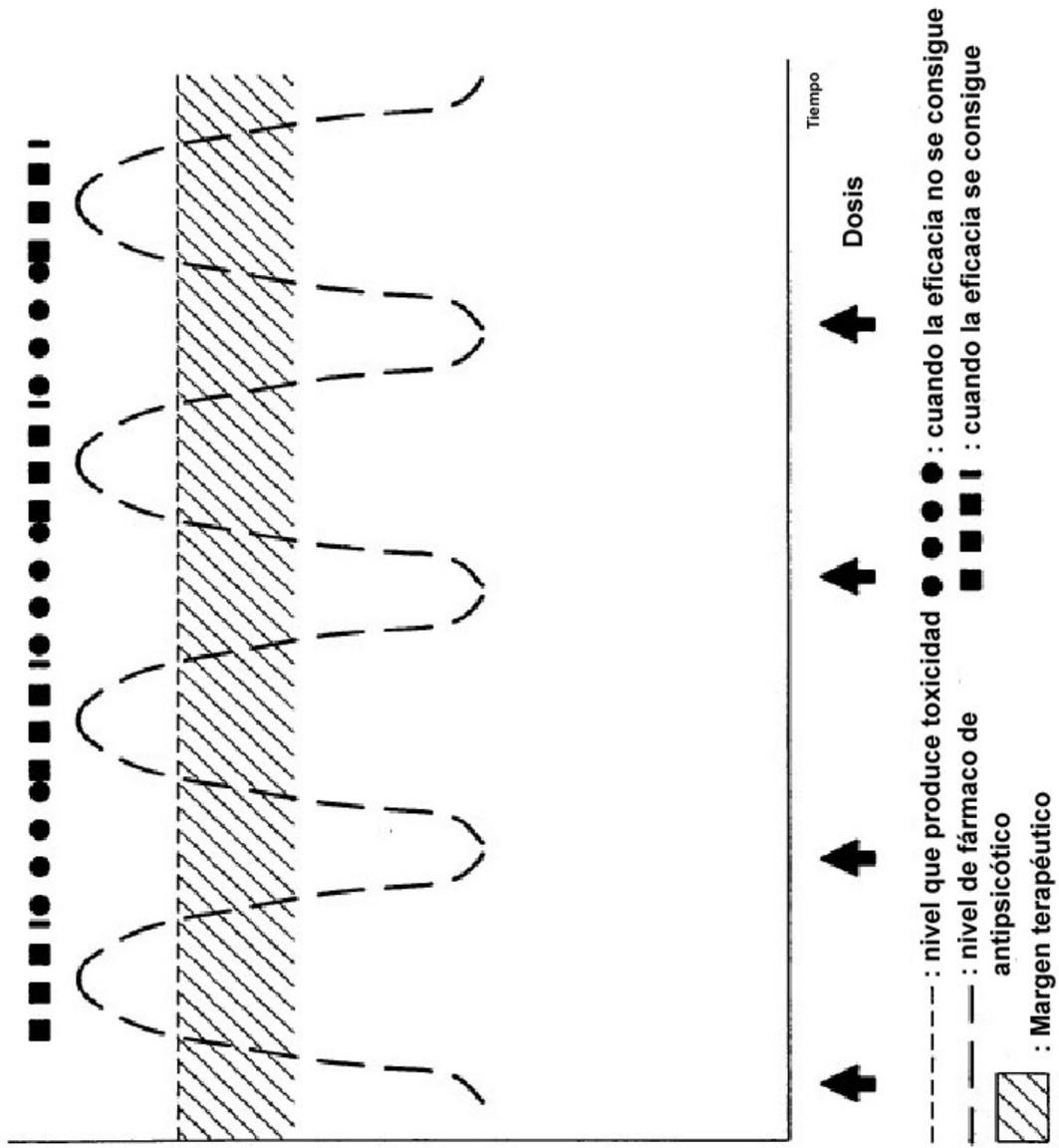


FIG. 1A

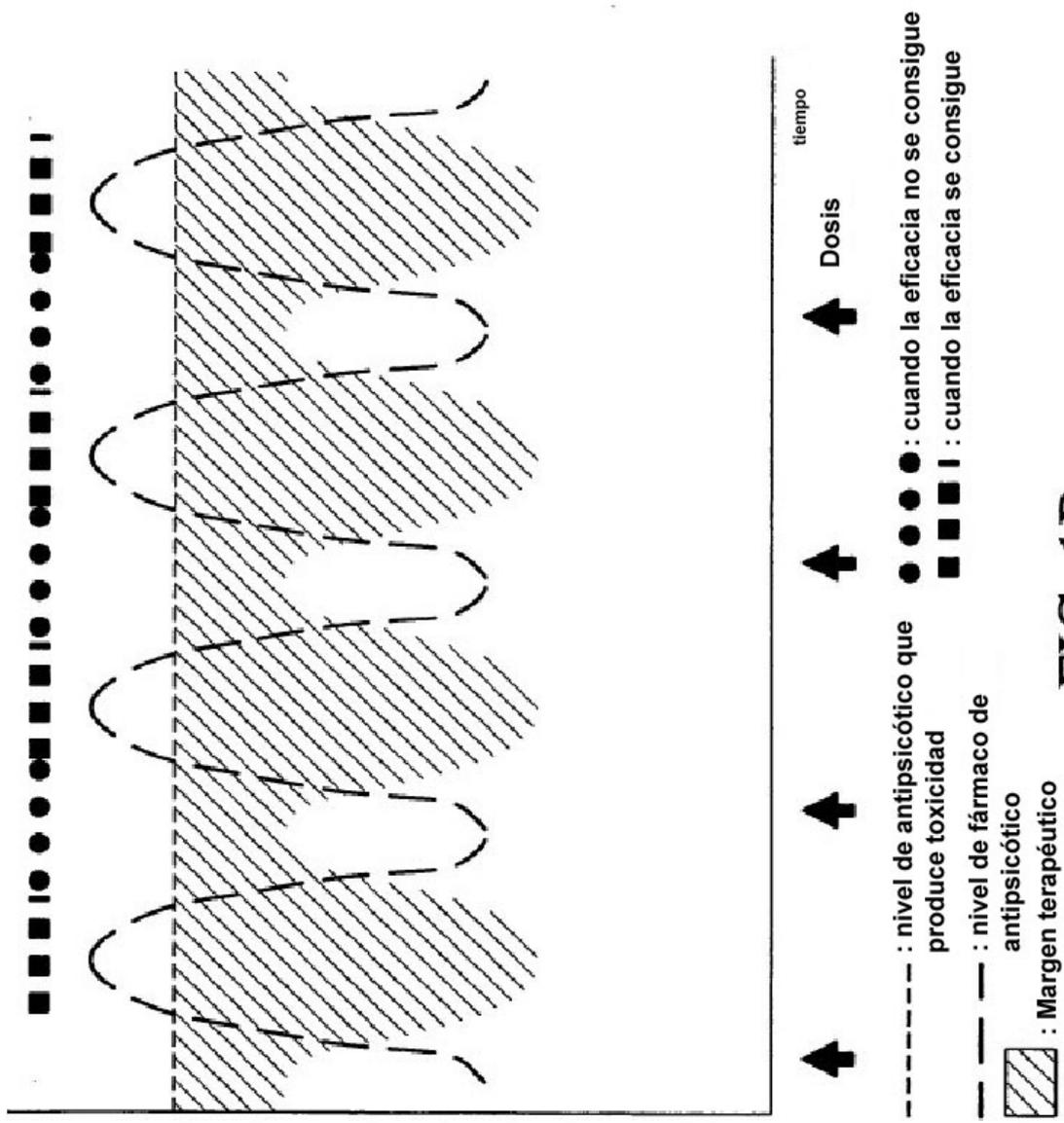


FIG. 1B

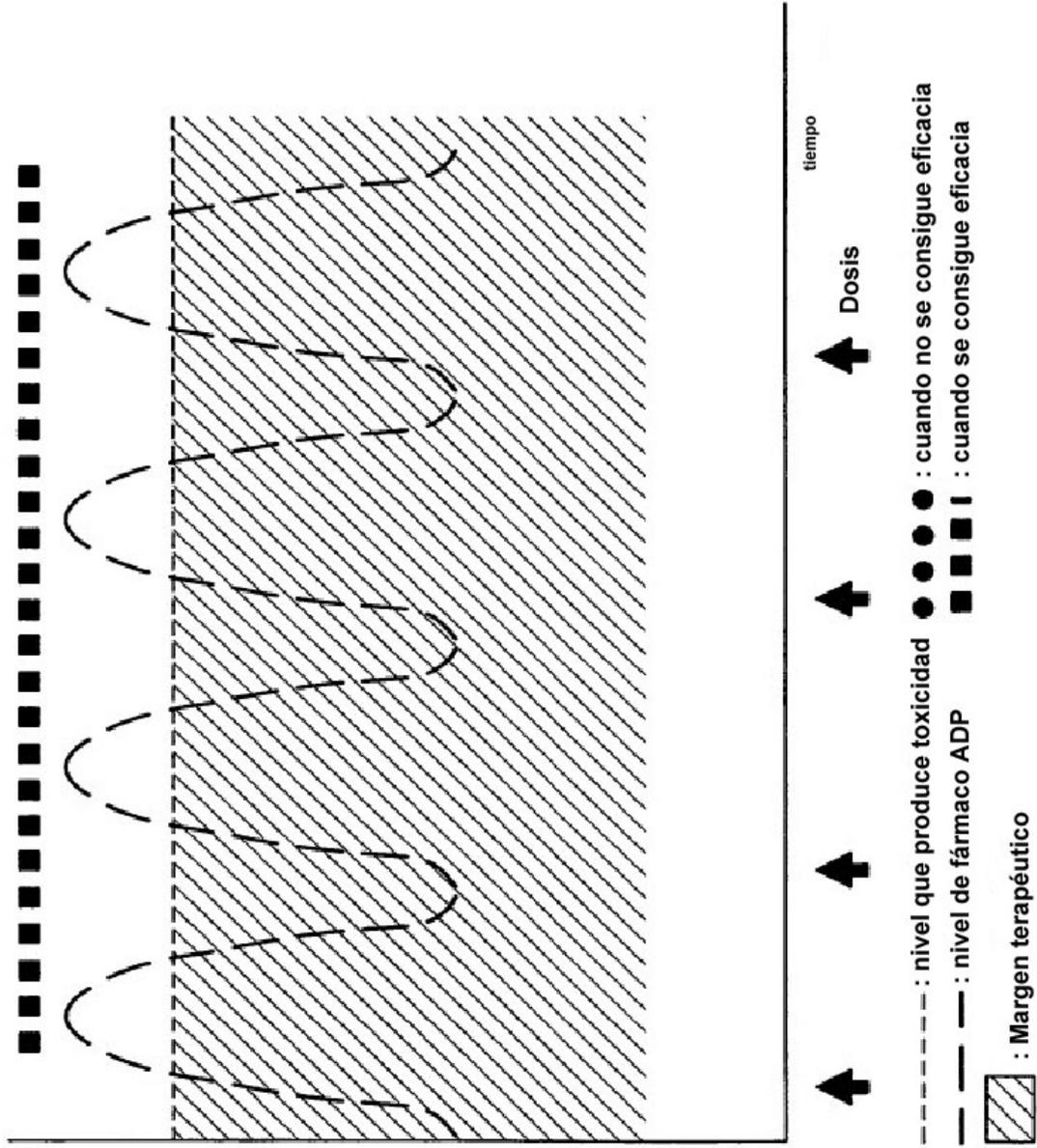


FIG. 1C

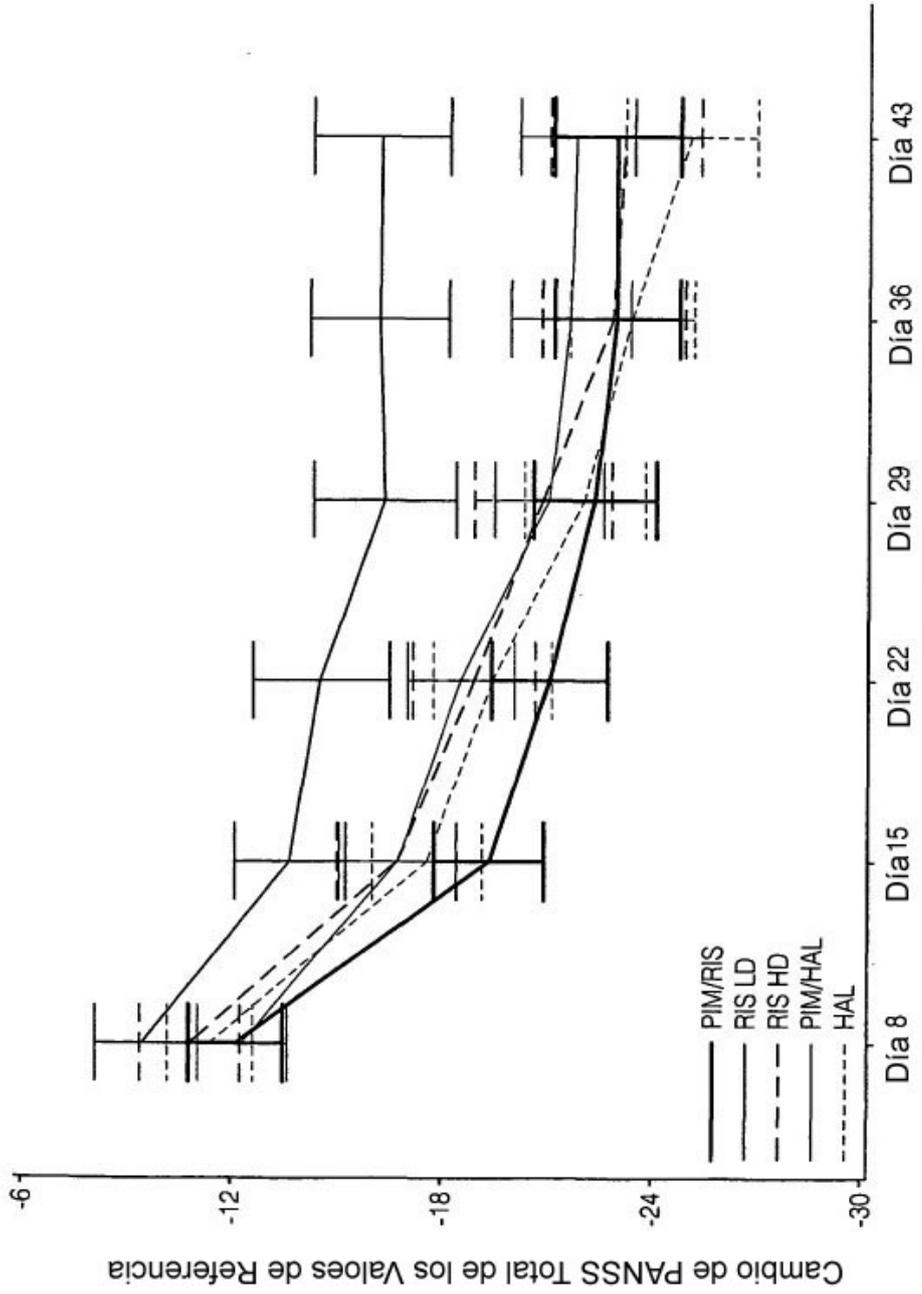


FIG. 2

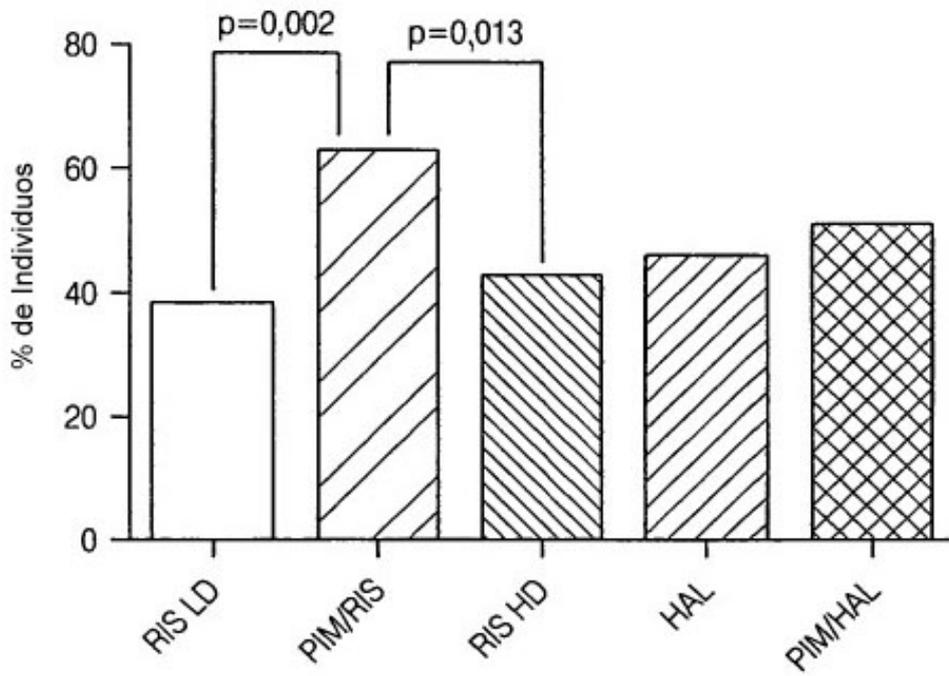


FIG. 3A

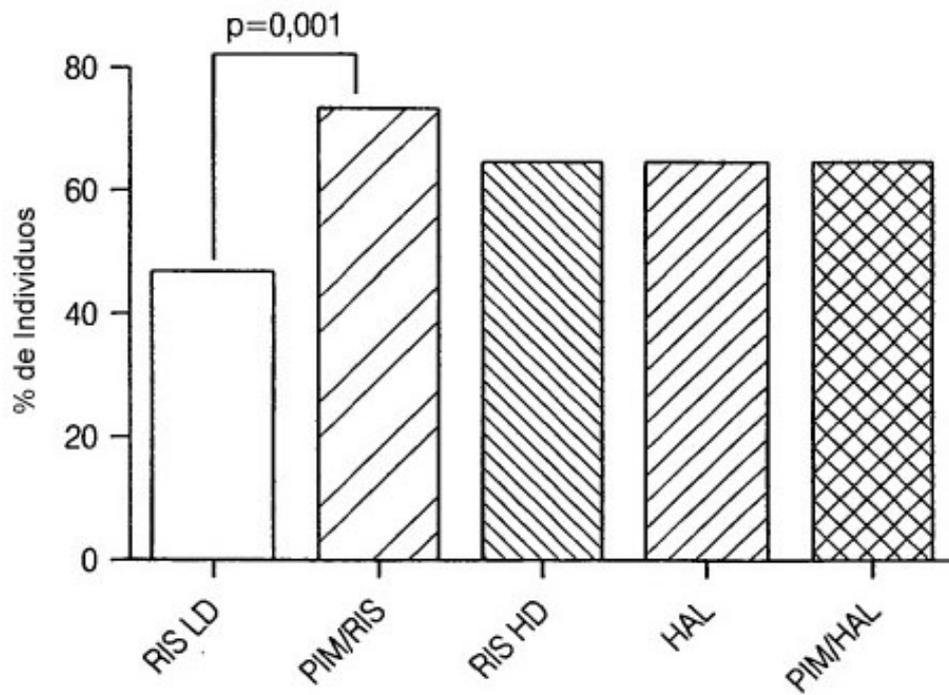
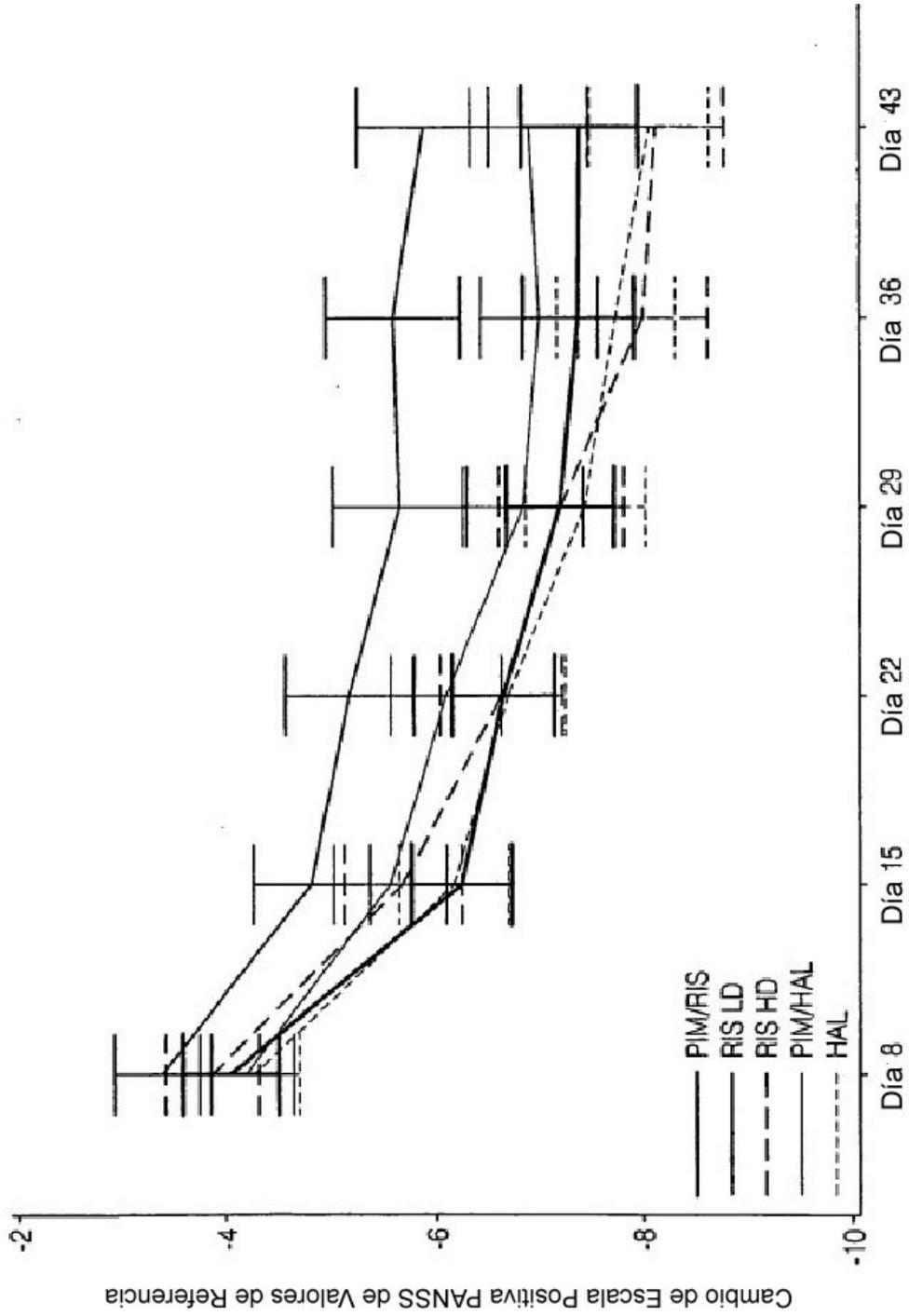
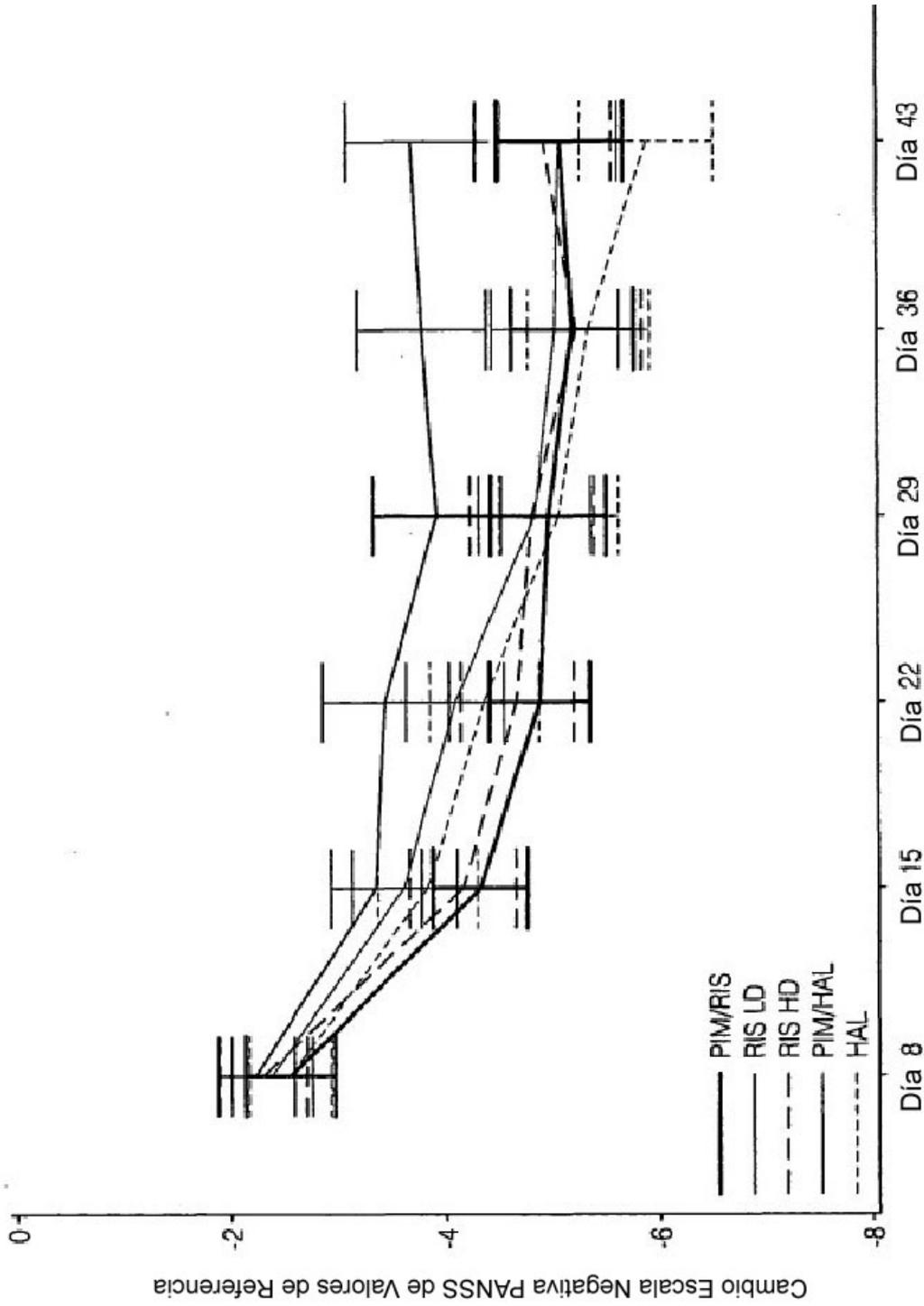


FIG. 3B

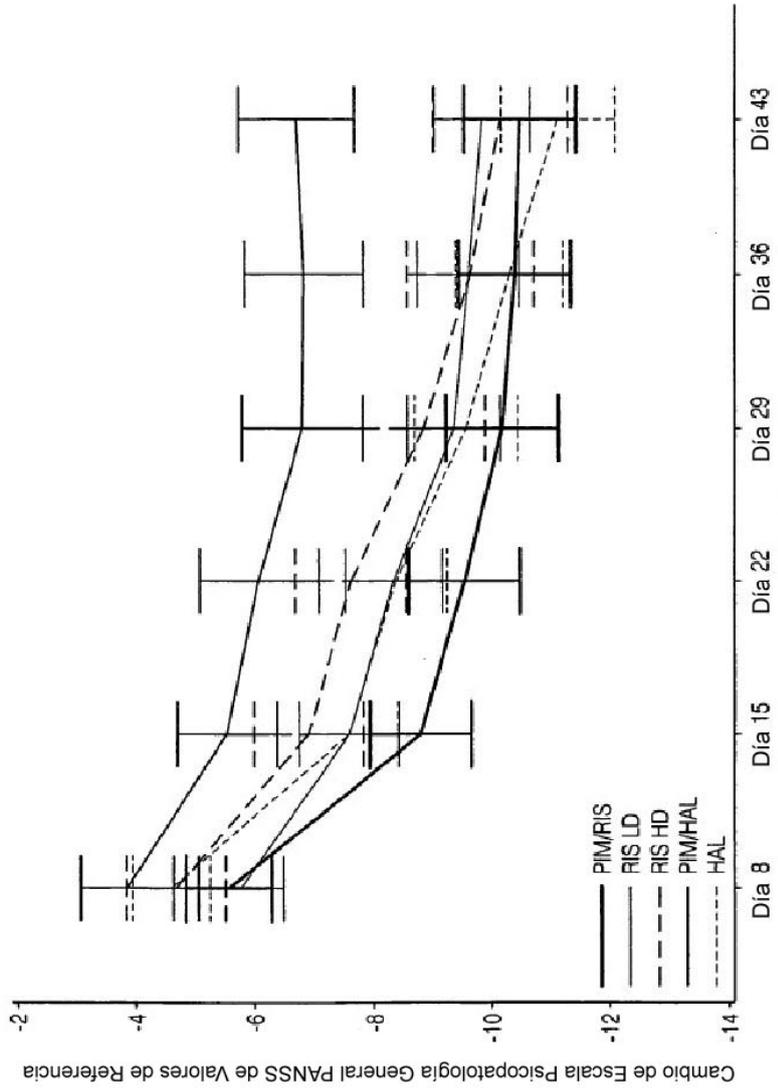


Visita Estudio
FIG. 4A



Visita Estudio

FIG. 4B



Visita Estudio

FIG. 5A

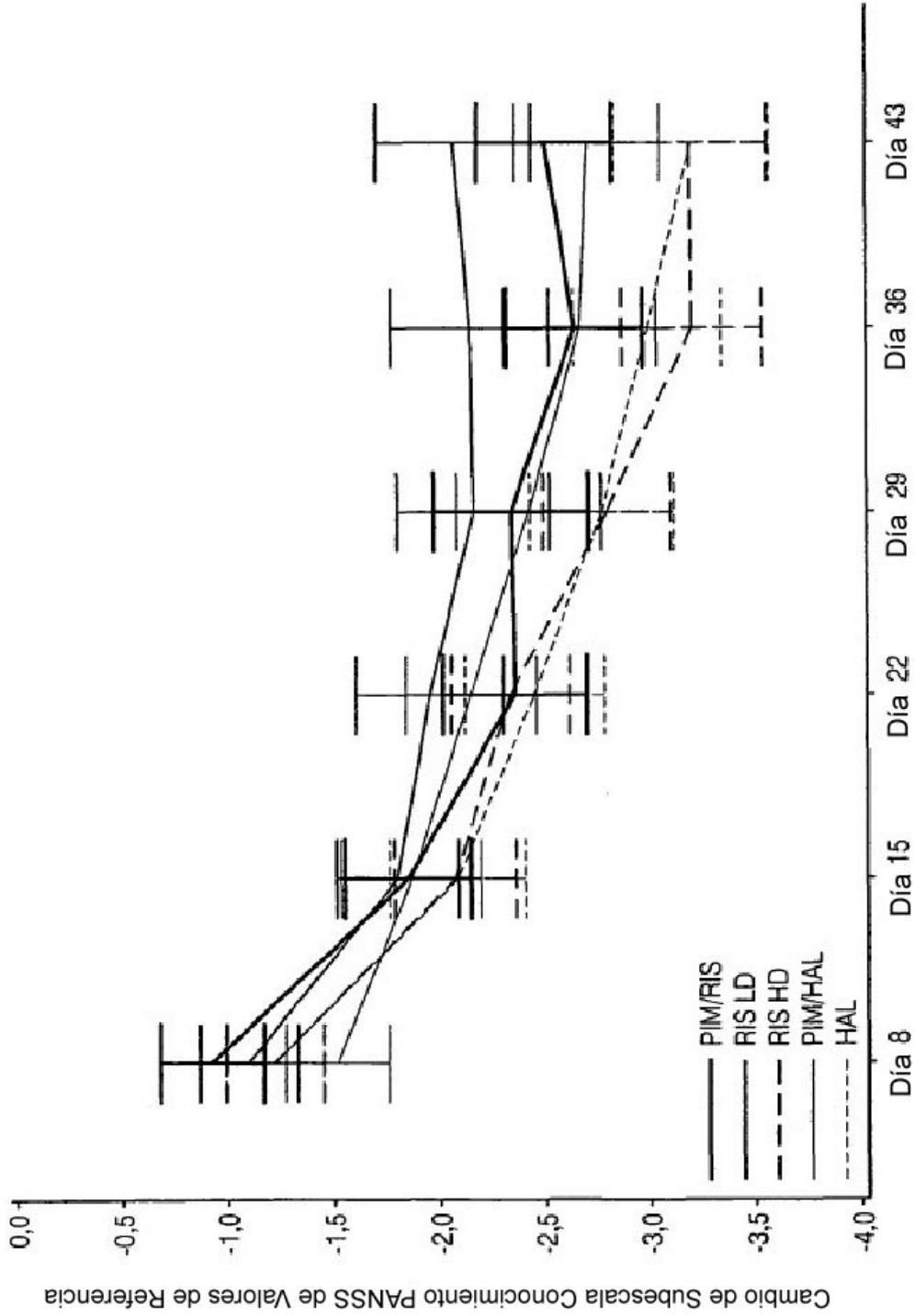
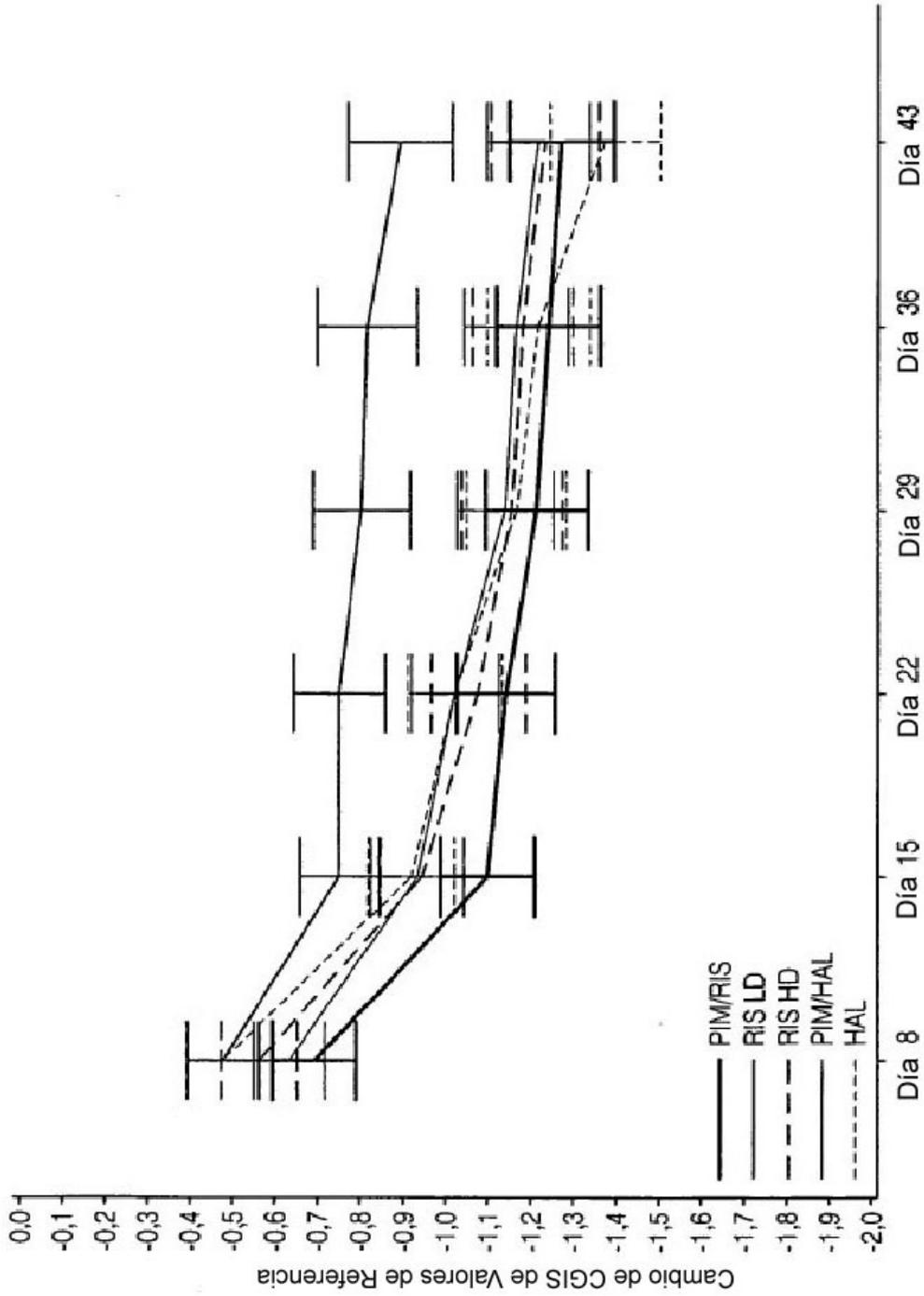


FIG. 5B



Visita Estudio
FIG. 6

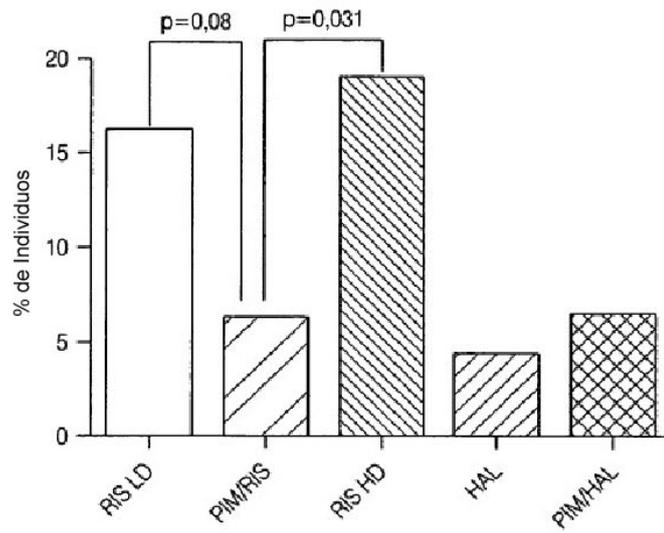


FIG. 7A

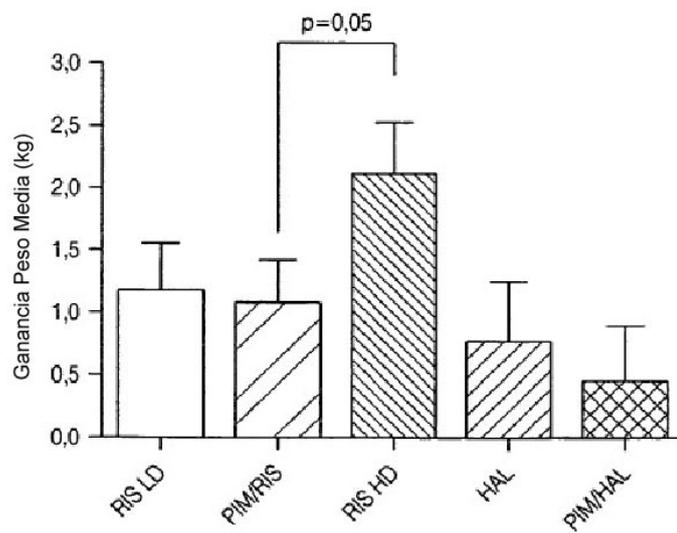
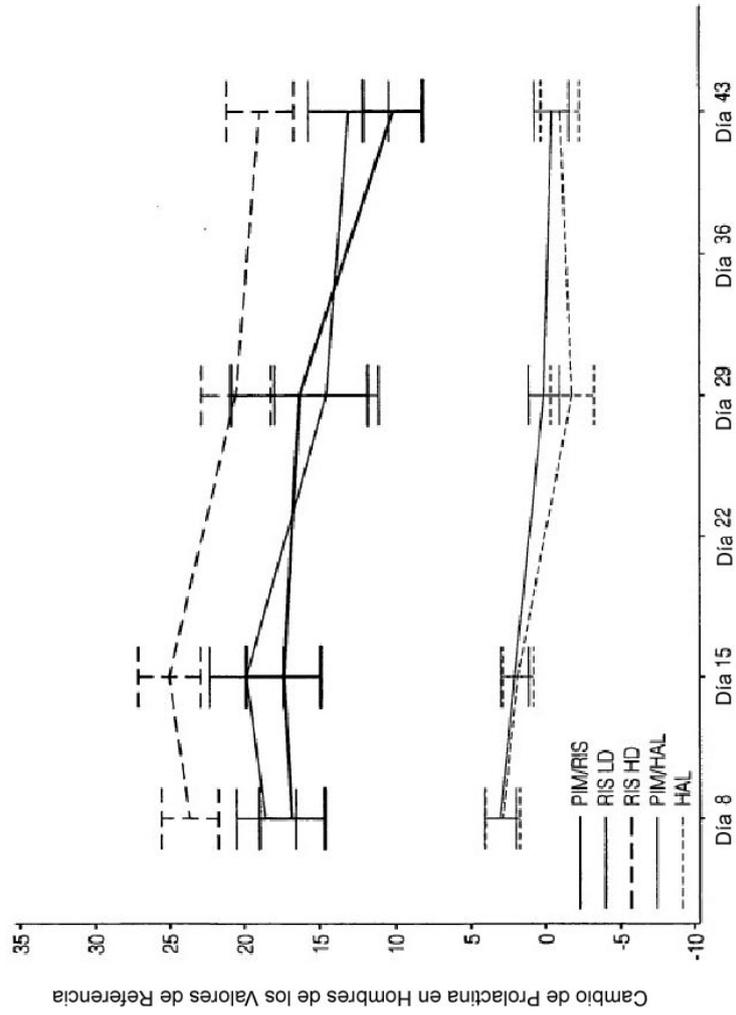


FIG. 7B



Visita Estudio

FIG. 8A

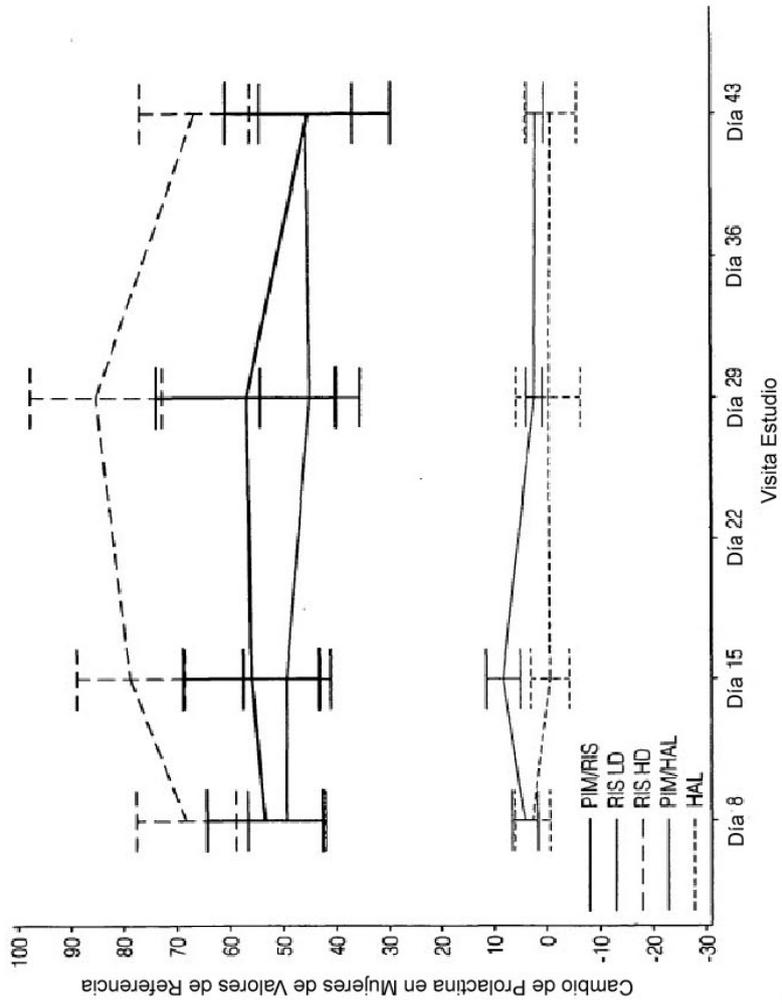


FIG. 8B

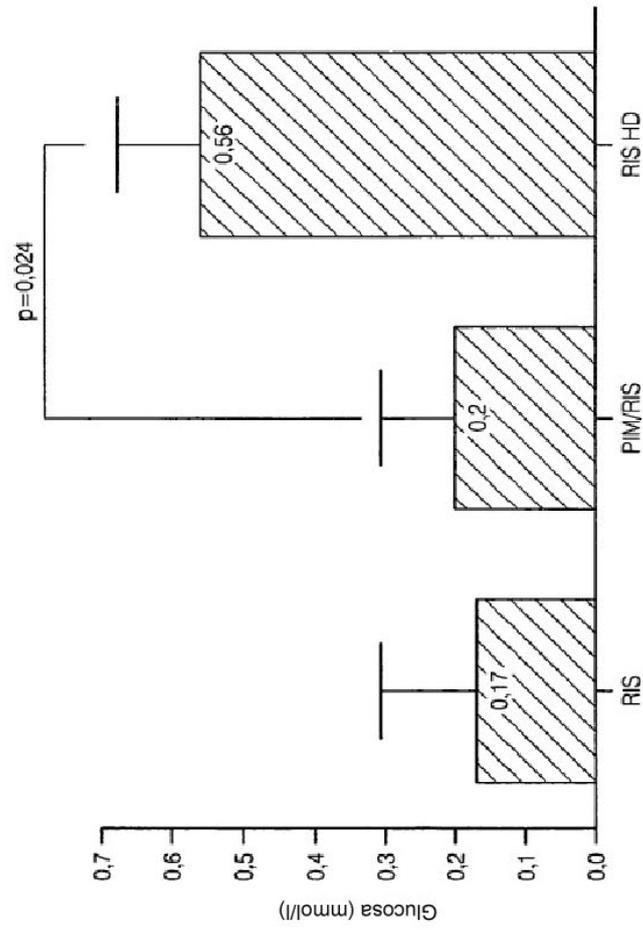


FIG. 9

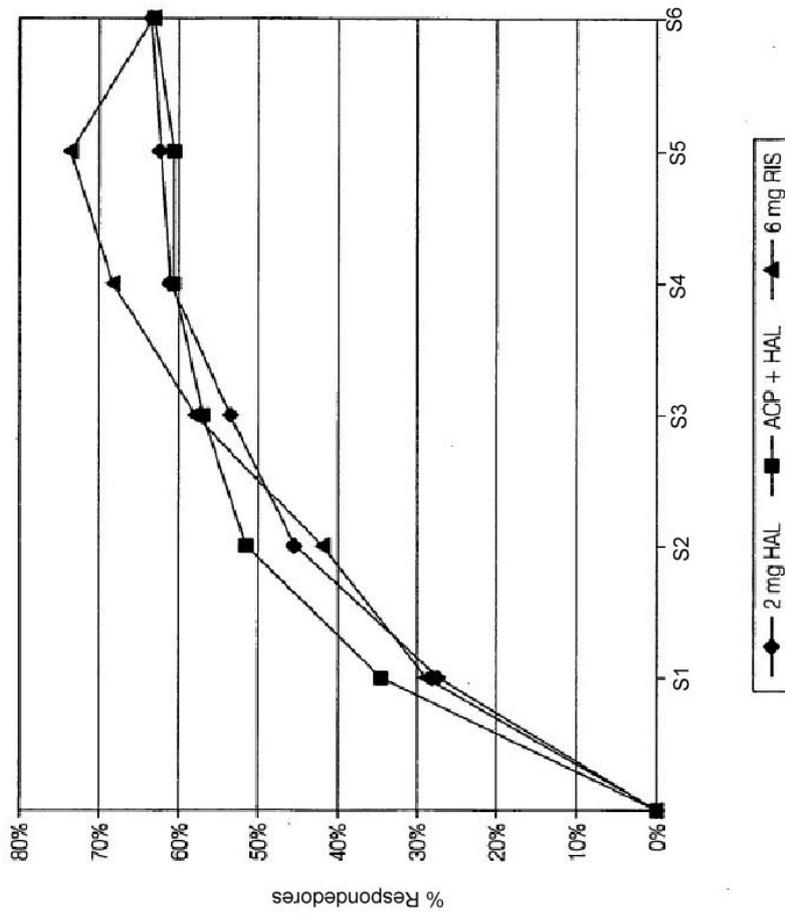


FIG. 10

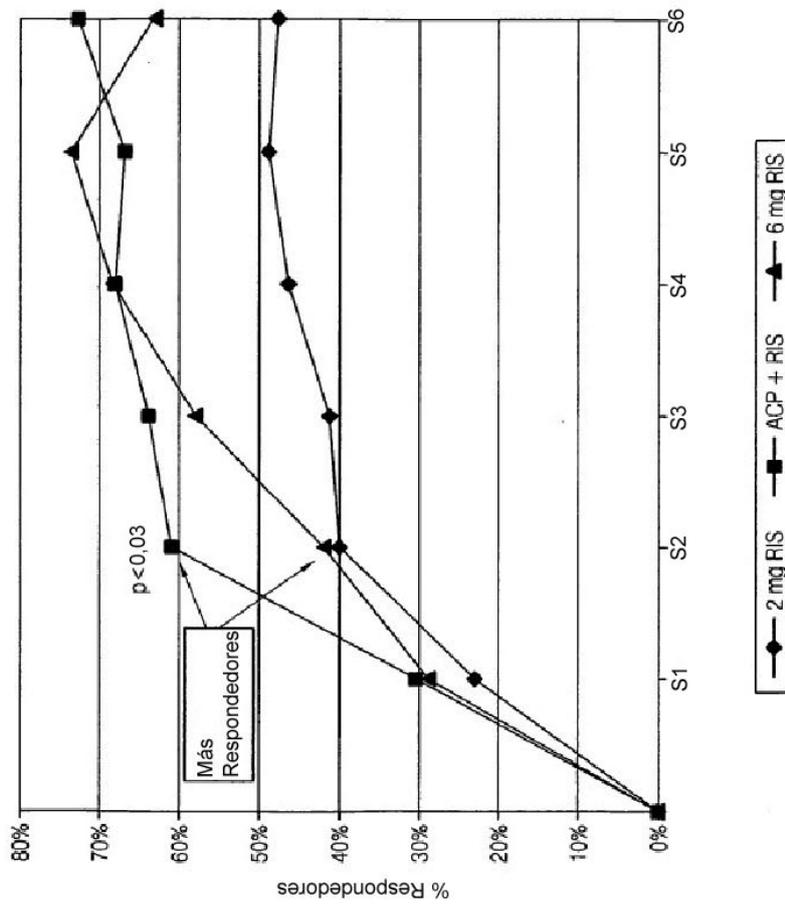


FIG. 11

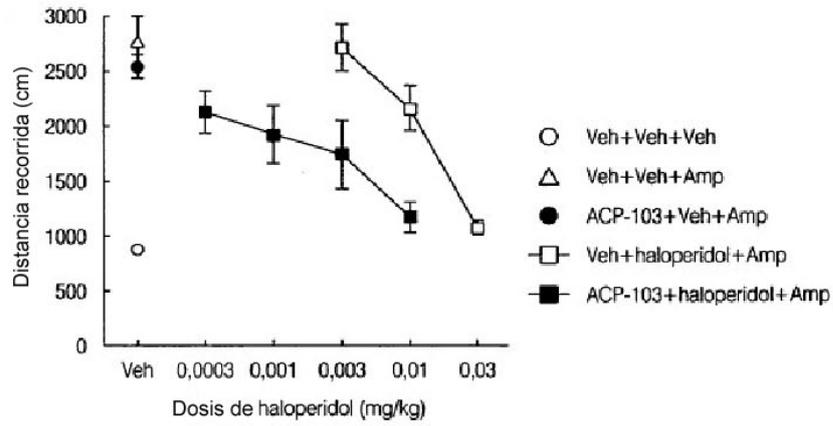


FIG. 12A

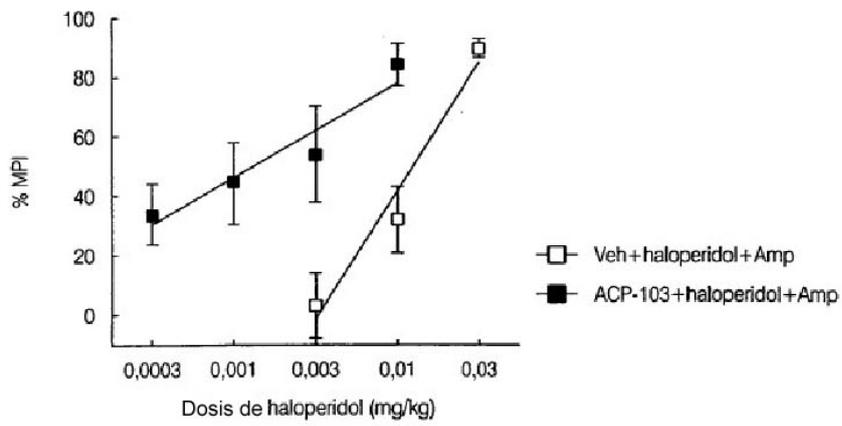


FIG. 12B

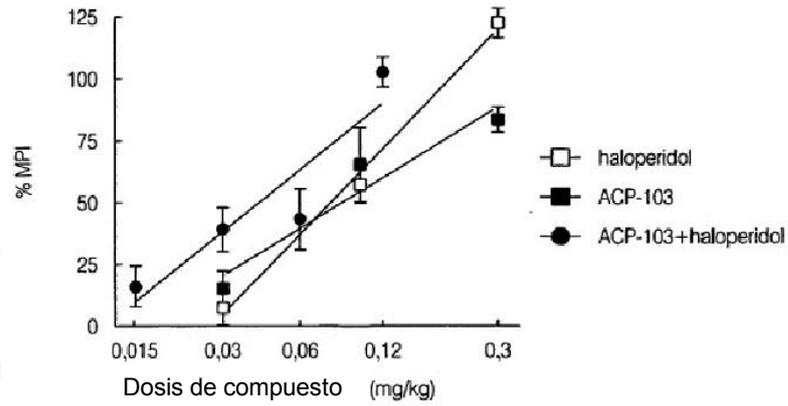


FIG. 13A

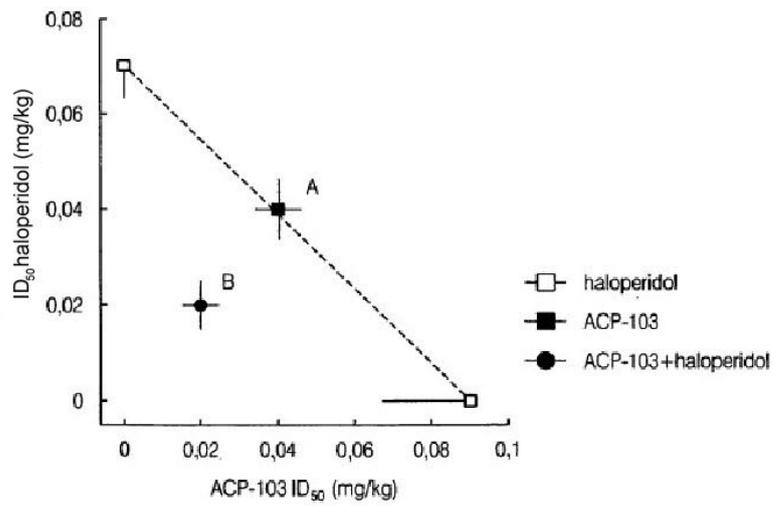


FIG. 13B

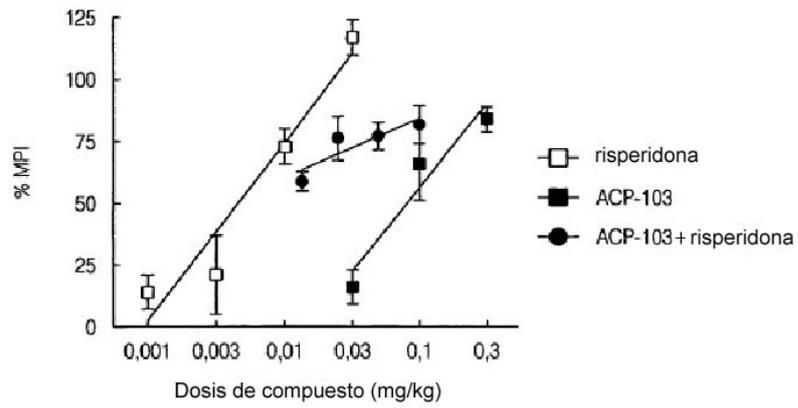


FIG. 14A

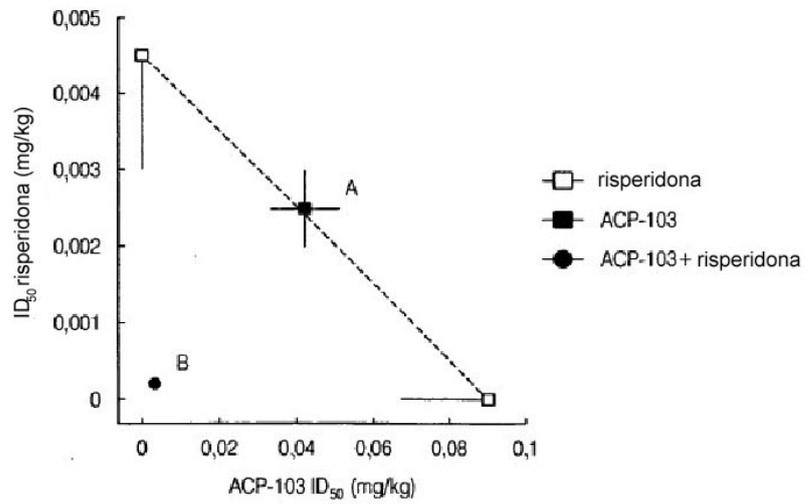


FIG. 14B

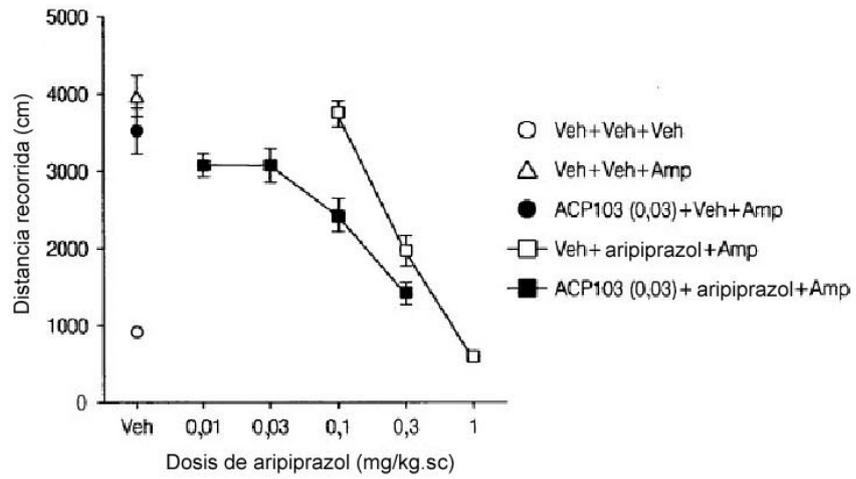


FIG. 15A

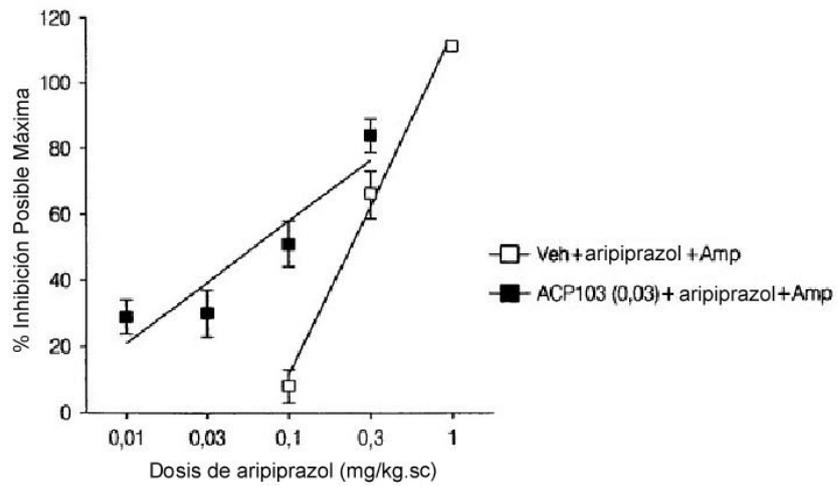


FIG. 15B

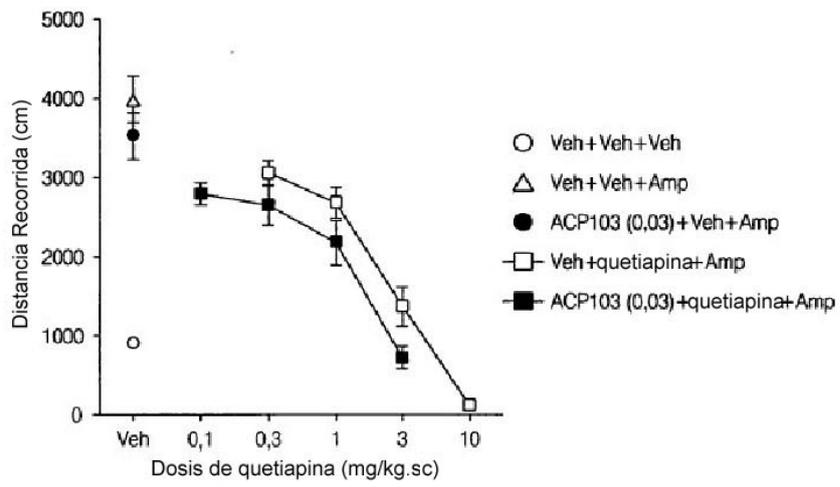


FIG. 16A

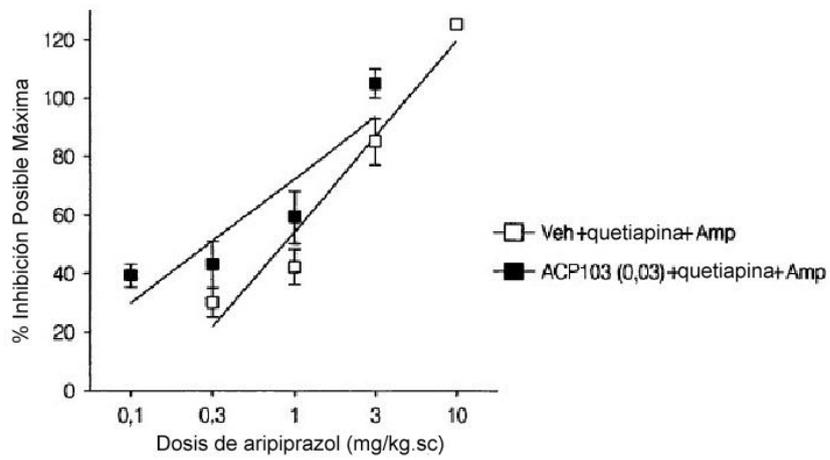


FIG. 16B

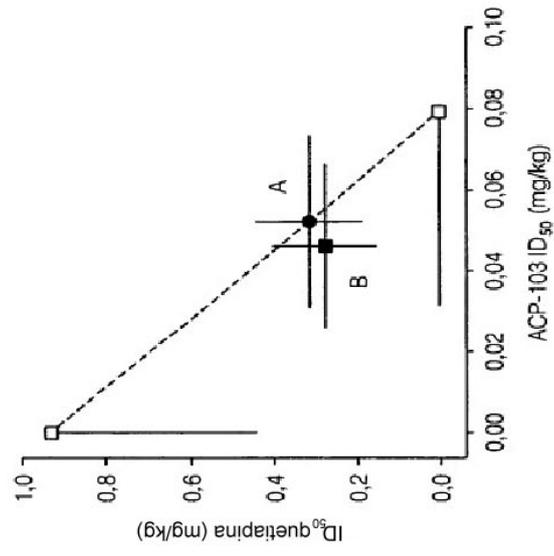


FIG. 17

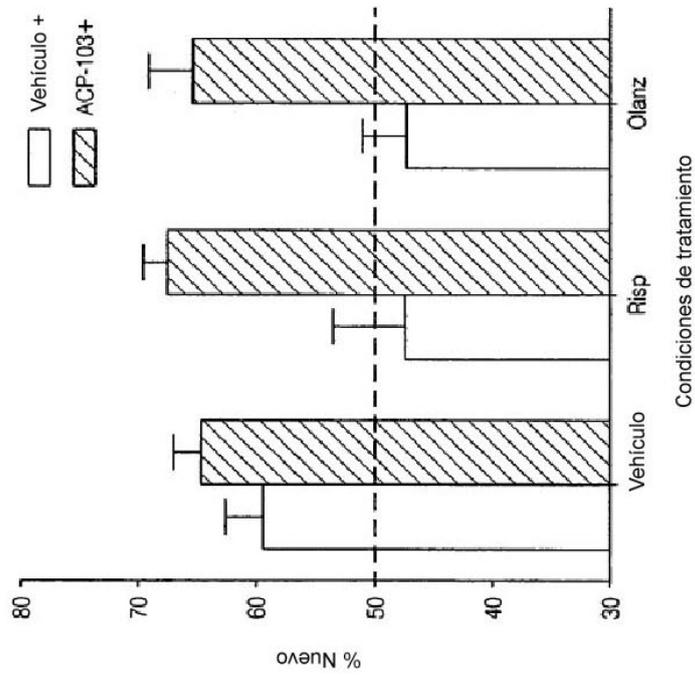


FIG. 18

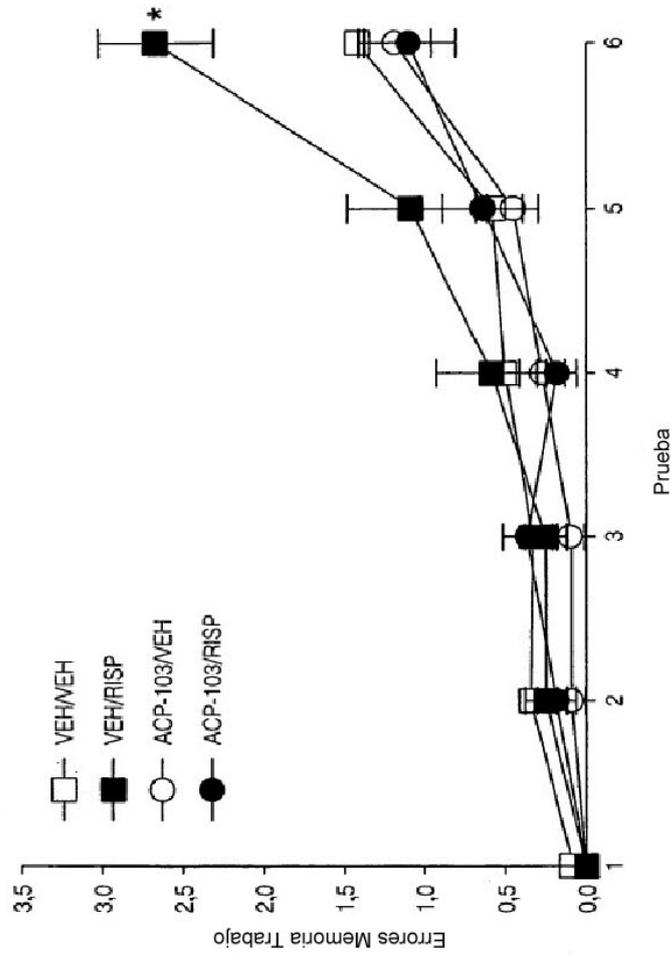


FIG. 19

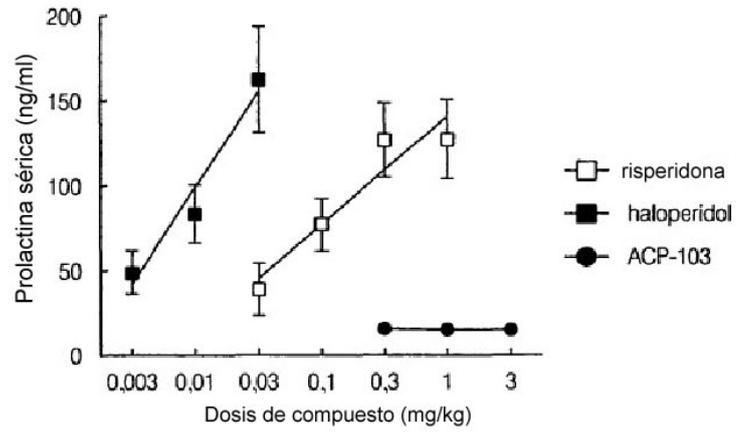


FIG. 20A

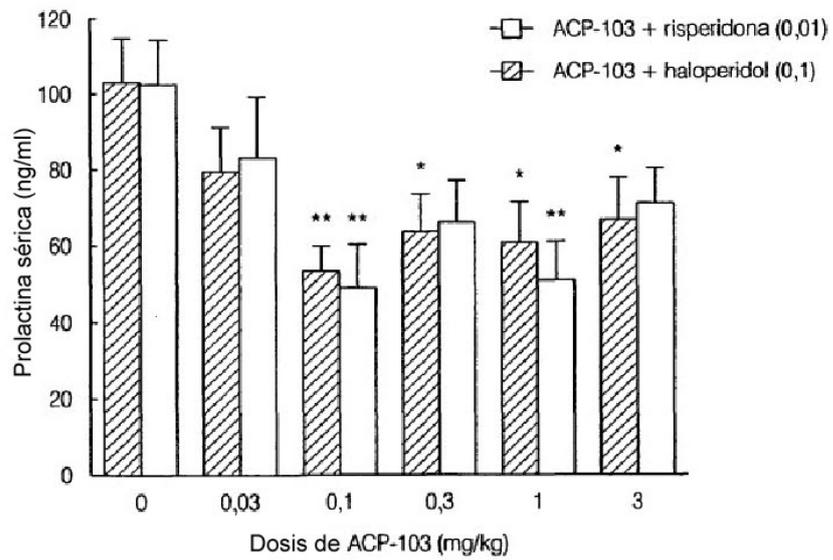


FIG. 20B

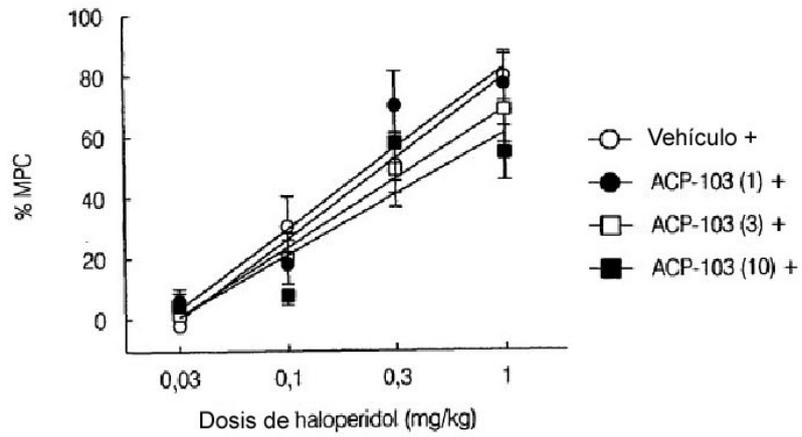


FIG. 21A

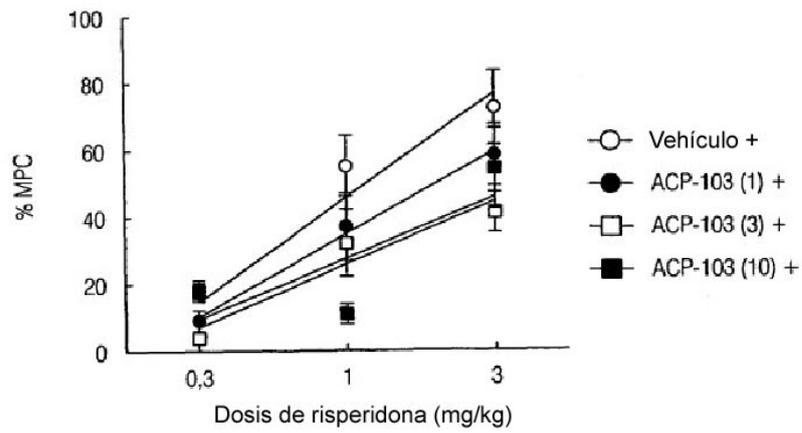


FIG. 21B

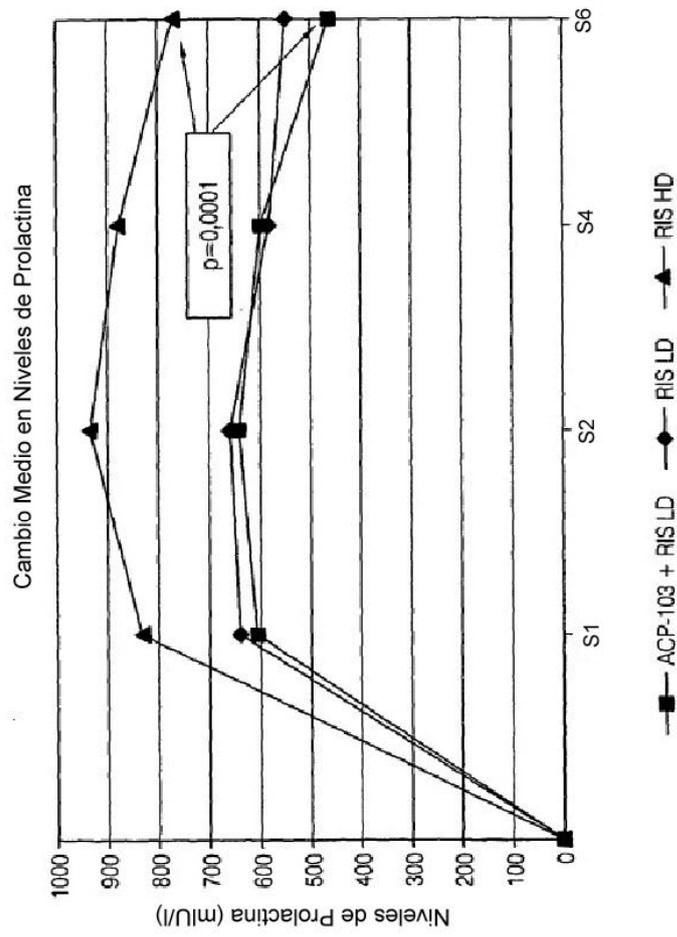


FIG. 22

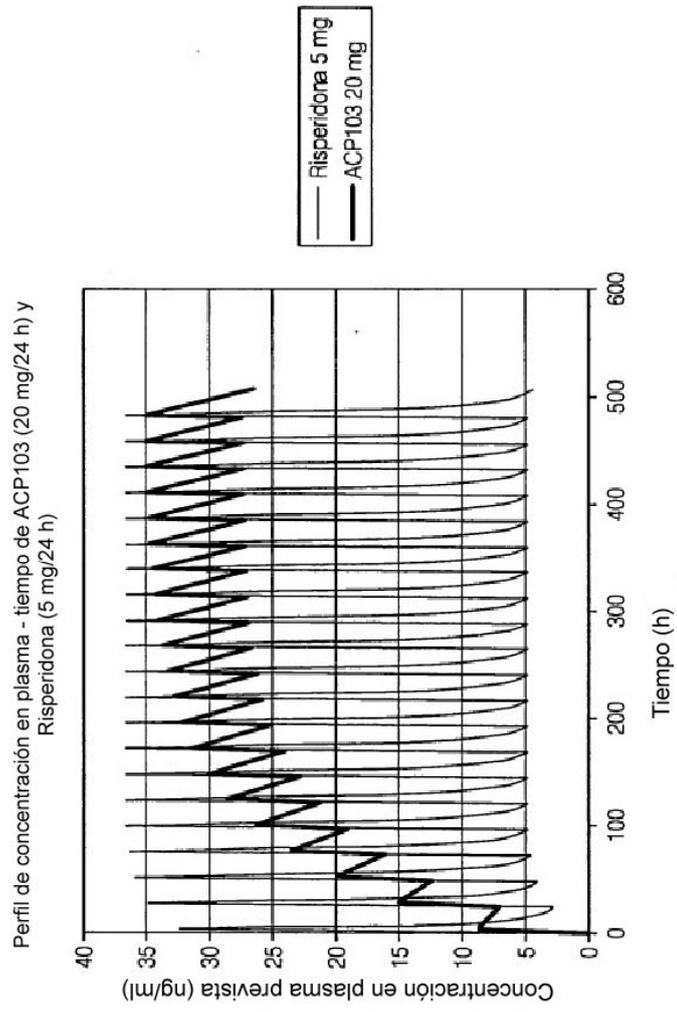


FIG. 23

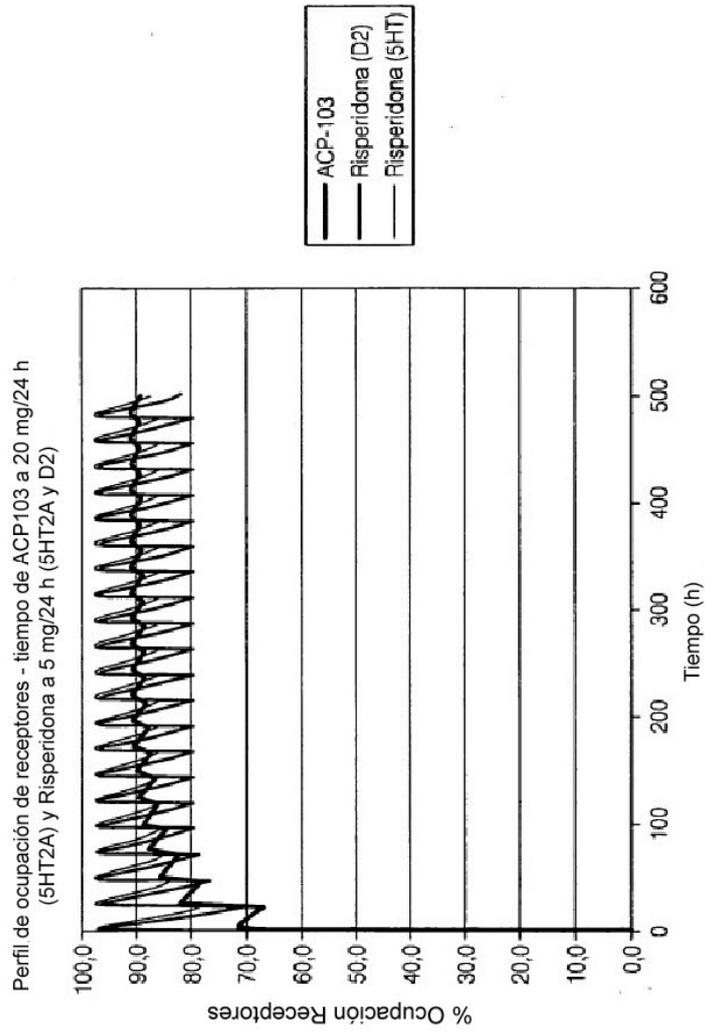


FIG. 24

Perfil de ocupación de receptores-tiempo de ACP103 a 20 mg/24 h y Risperidona 1 mg/24 h (tratamiento coadyuvante)

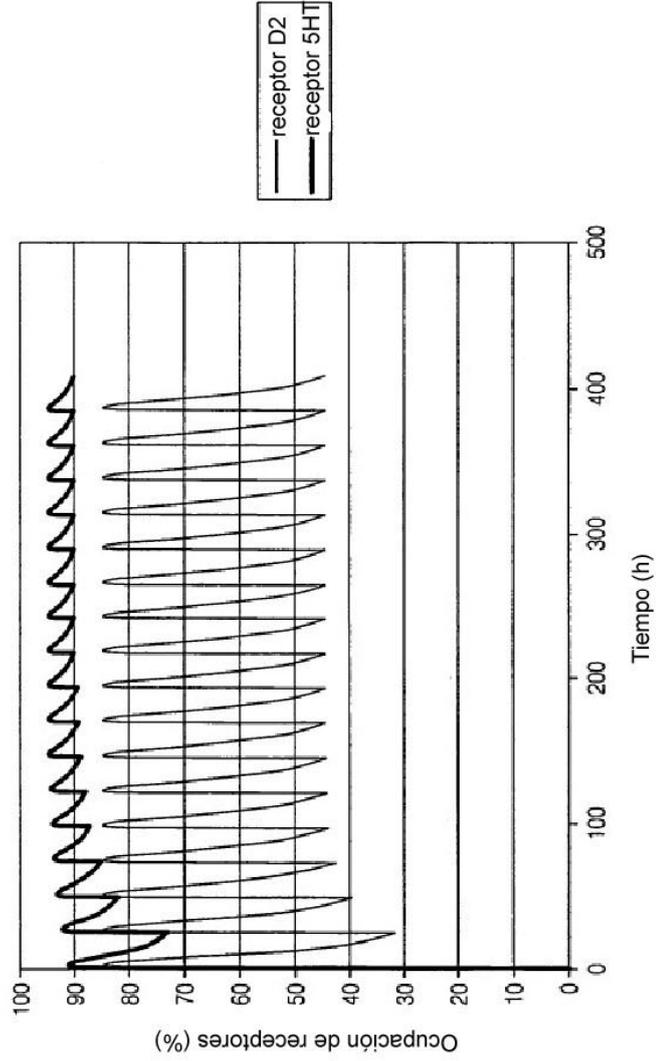


FIG. 25

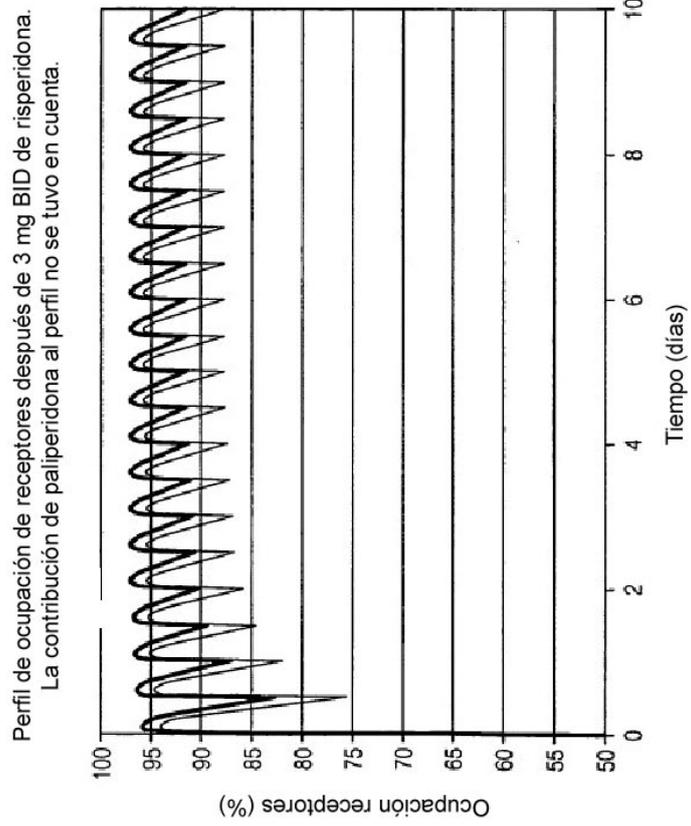


FIG. 26A

Perfil de ocupación de receptores-tiempo después de 3 mg BID de risperidona y co-tratamiento con 20 mg QD de ACP-103. La contribución de paliperidona al perfil no se tuvo en cuenta.

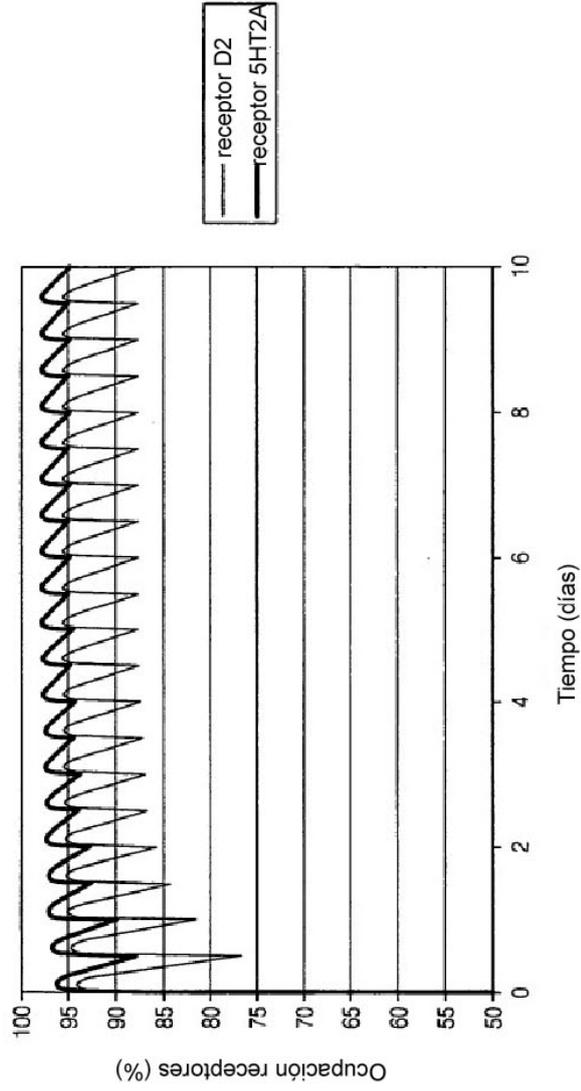


FIG. 26B

Perfil de ocupación de receptores-tiempo para paliperidona después de 3 mg BID de risperidona. La contribución de risperidona al perfil no se tuvo en cuenta. Se aplicó una relación ABC de 0,4 (risperidona/paliperidona).

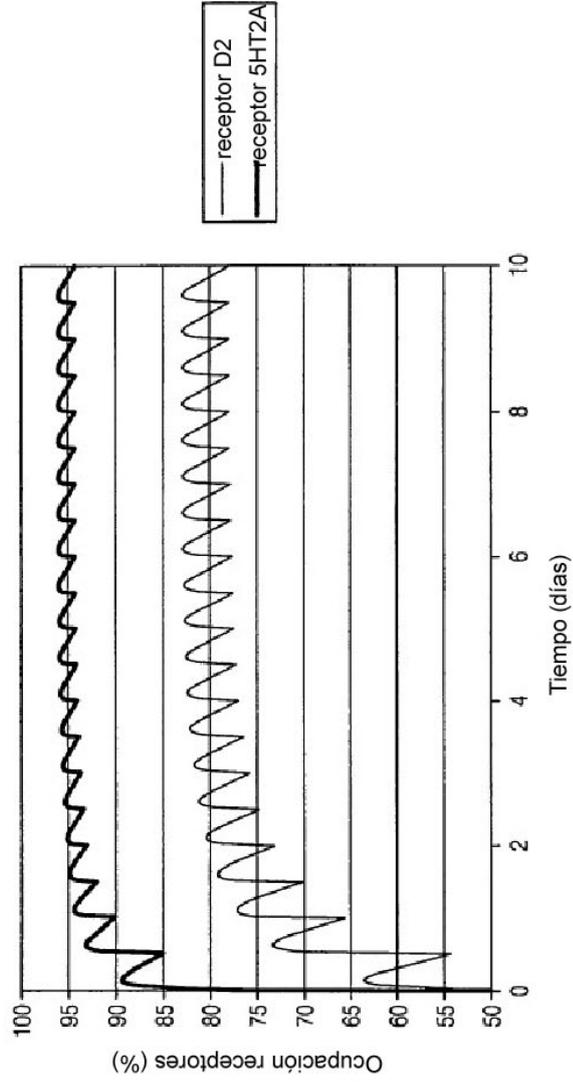


FIG. 27A

Perfil de ocupación de receptores-tiempo para paliperidona después de 3 mg BID de risperidona y co-tratamiento con 20 mg QD de ACP-103. La contribución de risperidona al perfil no se tuvo en cuenta. Se aplicó una relación ABC de 0,4 (risperidona/paliperidona).

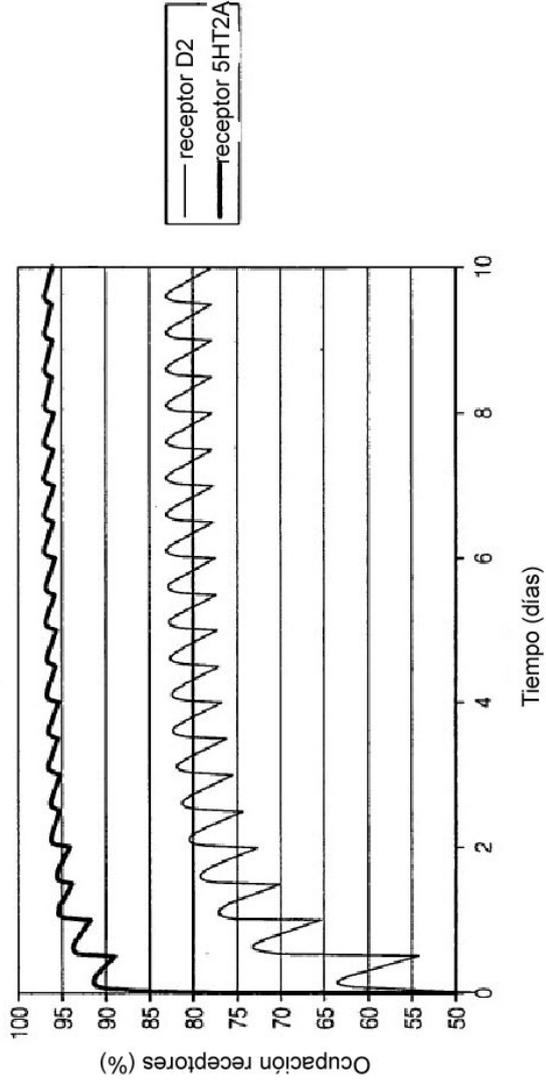


FIG. 27B

Perfil de ocupación de receptores-tiempo después de 3 mg BID de risperidona teniendo en cuenta la contribución de paliperidona al perfil. Se aplicó una relación ABC de 0,4 (risperidona/paliperidona).

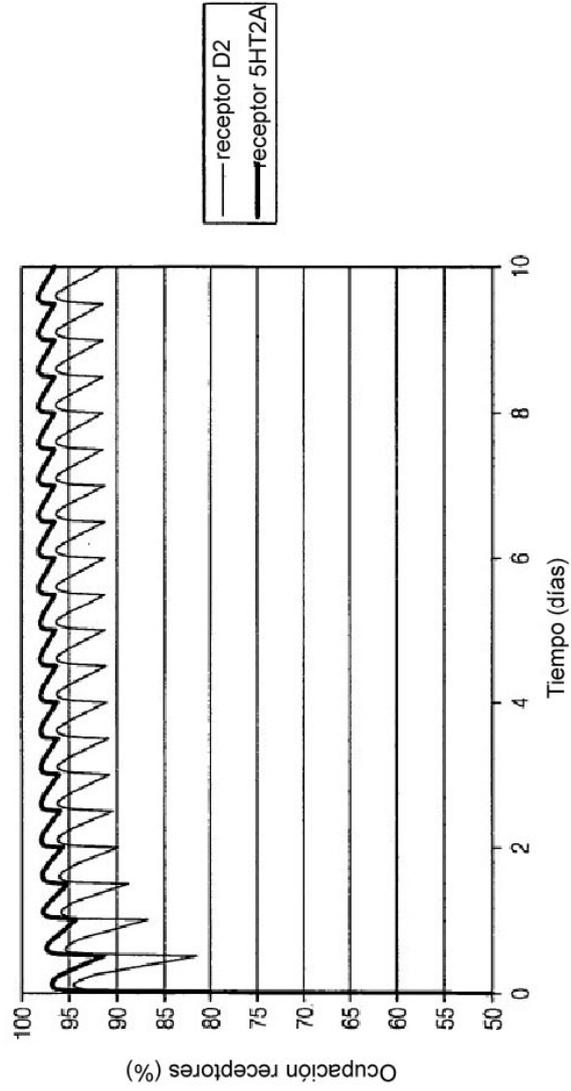


FIG. 28A

Perfil de ocupación de receptores-tiempo después de 3 mg BID de risperidona y co-tratamiento con 20 mg QD de ACP-103 teniendo en cuenta la contribución de paliperidona al perfil. Se aplicó una relación ABC de 0,4 (risperidona/paliperidona)

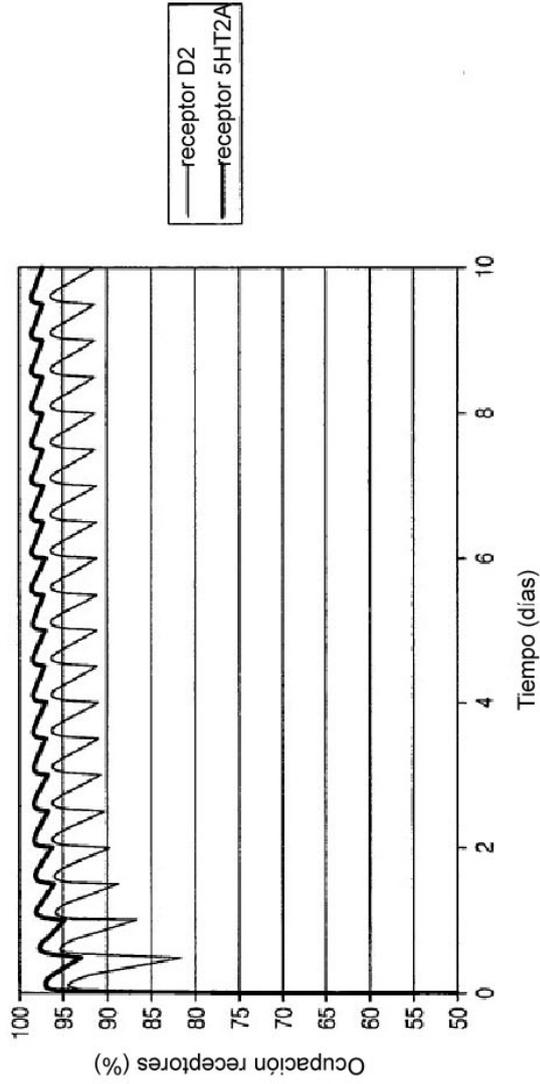


FIG. 28B

Perfil de ocupación de receptores-tiempo después de 1 mg BID de risperidona.
La contribución de paliperidona al perfil no se tuvo en cuenta.

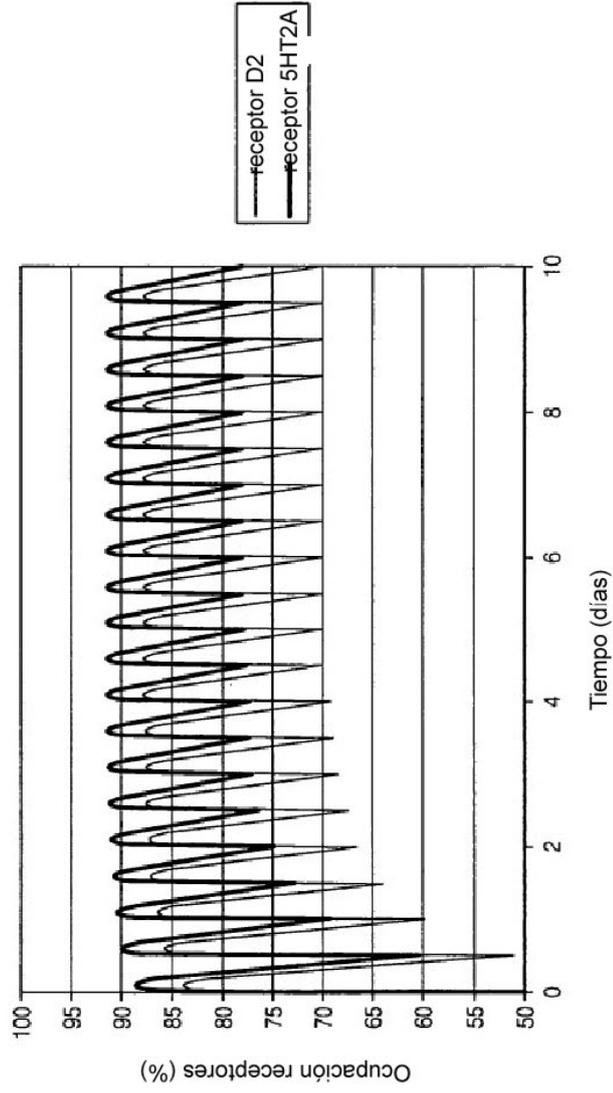


FIG. 29A

Perfil de ocupación de receptores-tiempo después de 1 mg BID de risperidona y co-tratamiento con 20 mg QD de ACP-103. La contribución de paliperidona al perfil no se tuvo en cuenta.

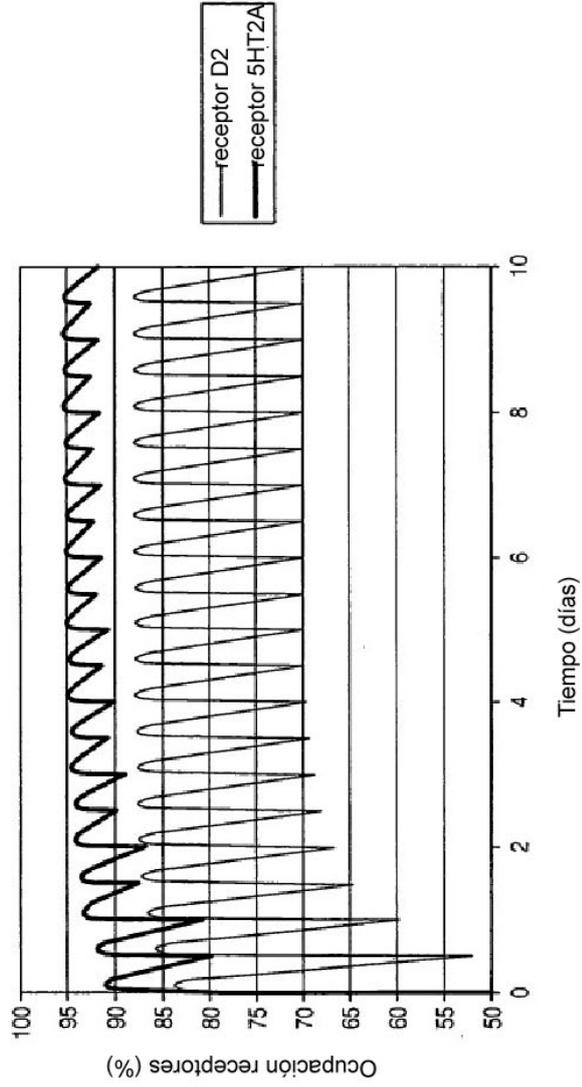


FIG. 29B

Perfil de ocupación de receptores-tiempo para paliperidona después de 1 mg BID de risperidona. La contribución de risperidona al perfil no se tuvo en cuenta. Se aplicó una relación ABC de 0,4 (risperidona/paliperidona).

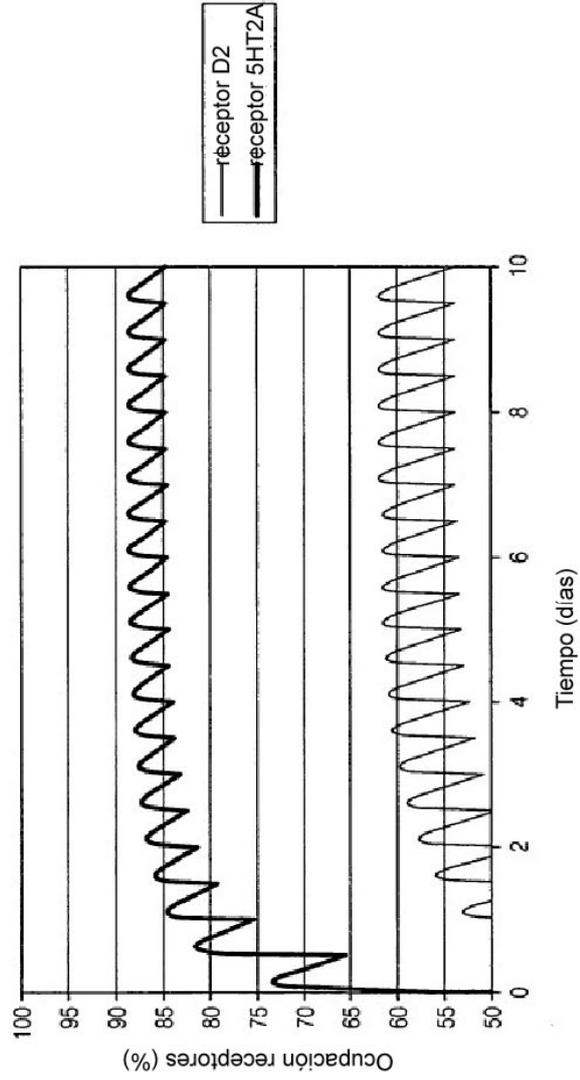


FIG. 30A

Perfil de ocupación de receptores-tiempo para paliperidona después de 1 mg BID de risperidona y co-tratamiento con 20 mg QD de ACP-103. La contribución de risperidona al perfil no se tuvo en cuenta. Se aplicó una relación ABC de 0,4 (risperidona/paliperidona).

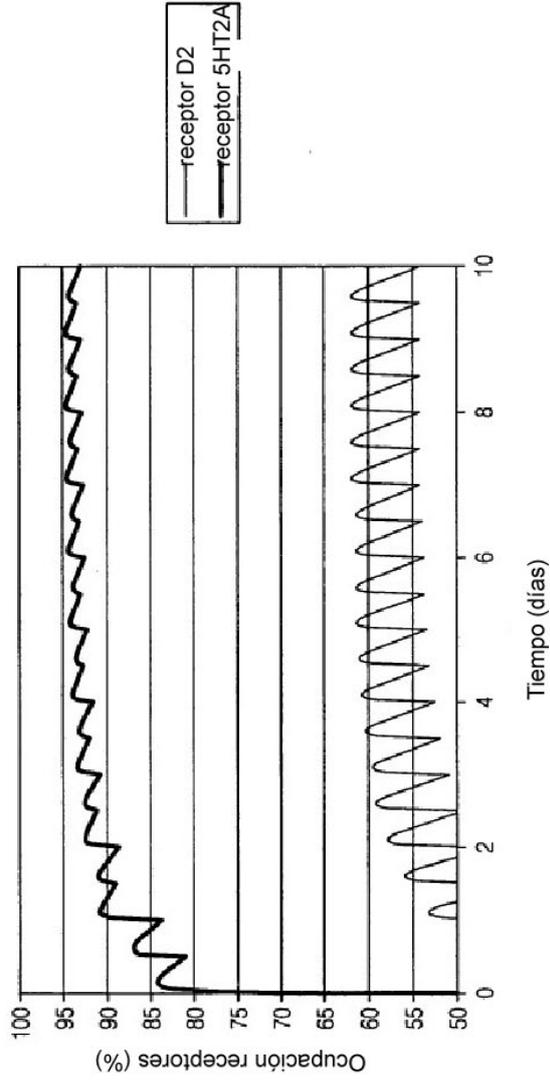


FIG. 30B

Perfil de ocupación de receptores-tiempo después de 1 mg BID de risperidona teniendo en cuenta la contribución de paliperidona al perfil. Se aplicó una relación ABC de 0,4 (risperidona/paliperidona).

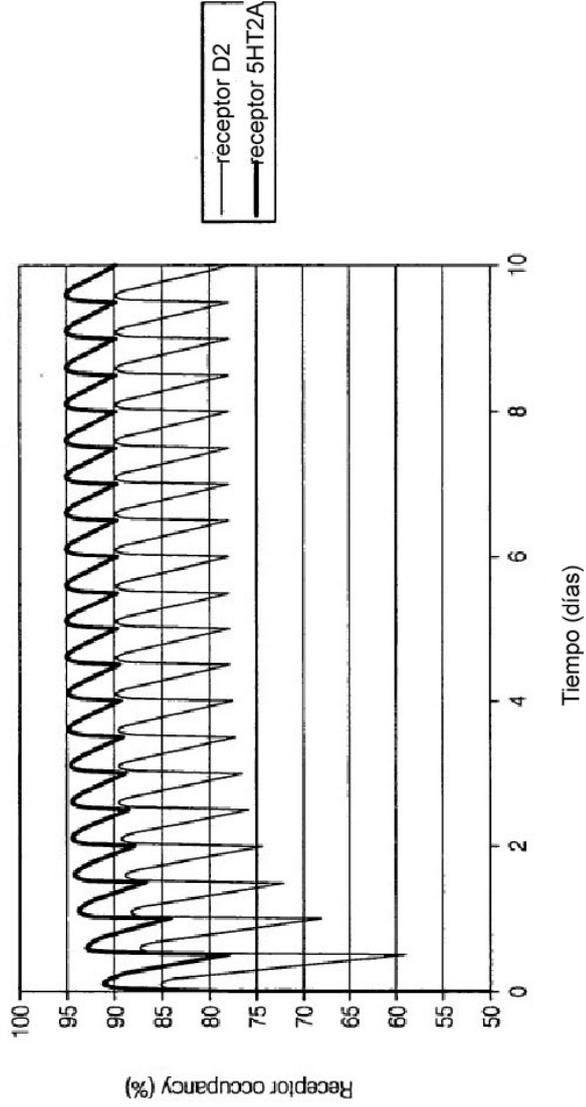


FIG. 31A

Perfil de tiempo de ocupación del receptor después de 1 mg BID de risperidona y 20 mg QD de ACP-103 teniendo en cuenta la contribución de la paliperidona al perfil. Se aplicó una relación ABC de 0,4 (risperidona/paliperidona).

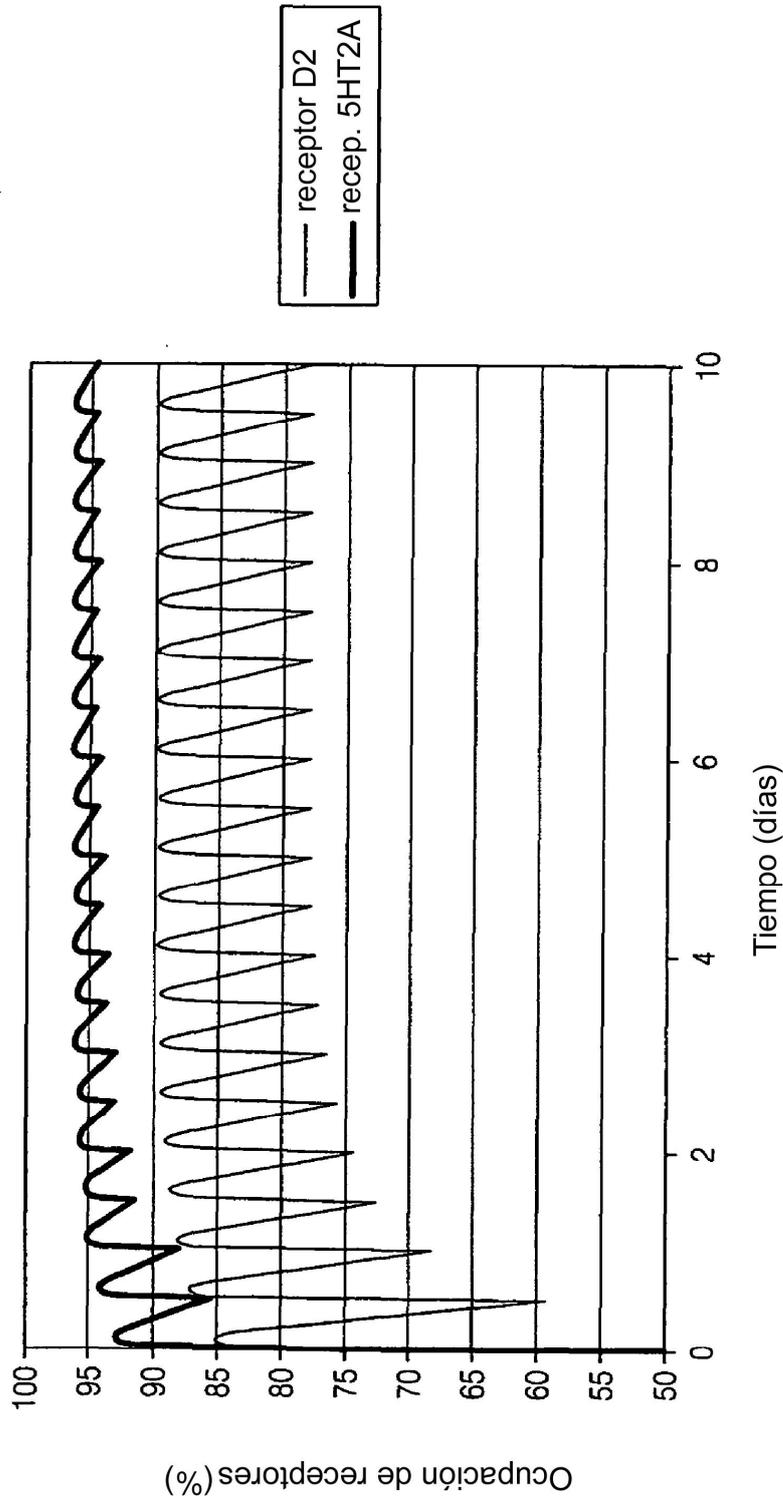


FIG. 31B