

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 764**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2008 E 08700447 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2129369**

54 Título: **Tratamiento del TDAH**

30 Prioridad:

07.02.2007 US 900043 P
30.03.2007 WO PCT/AU2007/000421

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

25.10.2013

73 Titular/es:

GOSFORTH CENTRE (HOLDINGS) PTY LTD
(100.0%)
LEVEL 1 66 DUPORTH AVENUE
MAROOCHYDORE, QUEENSLAND 4558, AU

72 Inventor/es:

BIRD, PHILIP

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 426 764 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

Tratamiento del TDAH.

5 **Campo y antecedentes de la invención**

10 La presente invención se refiere al tratamiento de personas con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad con fenitoína, estabilizador antiepiléptico del estado de ánimo (AEDMS), opcionalmente en combinación con psicoestimulantes, por ejemplo para mejorar la función psicosocial y cognitiva en dichas personas. La presente invención también se refiere al tratamiento de personas con otros trastornos clasificados por el DSM-IV-TR, tales como los trastornos de espectro autista. La presente invención se refiere además al tratamiento de las dificultades para el aprendizaje, tales como dificultades para la lectura.

15 El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del desarrollo caracterizado por síntomas de desatención, hiperactividad e impulsividad (Snyder, Nussbaum y Robins (Eds.), 2006, *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment*, APABooks, Washington DC). Aunque el TDAH es uno de los trastornos psicológicos más frecuentemente diagnosticados en la infancia los estudios a largo plazo han demostrado que los síntomas se pueden mantener en la edad adulta. El número de niños y adolescentes que mantienen síntomas del TDAH y continúan su tratamiento como adultos oscila entre el 36% y el 65%. Los datos procedentes de estudios longitudinales sugieren que, aunque el grupo de síntomas de hiperactividad e impulsividad declina con el tiempo, los síntomas de desatención persisten y la proporción de adultos clínicamente mencionados con TDAH que apoyan síntomas de falta de atención destacados puede ser tan alta como del 90%. El TDAH en adultos se ha reconocido actualmente como una entidad clínica válida que está asociada a profundas insuficiencias psicosociales y cognitivas (Weiss y Murray, 2003, *CMAJ*. 168 (6): 715-22).

25 Los estudios de niños y adultos con TDAH indican que muchos experimentan una variedad de insuficiencias cognitivas que se extienden más allá de los síntomas del comportamiento resumidos en los criterios para el diagnóstico del trastorno (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000). Se han descrito insuficiencias cognitivas y de procesamiento de información de mayor nivel, cuyas implicaciones funcionales día a día incluyen dificultades crónicas para mantener el estado de vigilia, la autodisciplina, la creación y mantenimiento de rutinas y la terminación de tareas. Los adultos con TDAH cambian de trabajo con más frecuencia, acumulan más multas por exceso de velocidad y tienen más accidentes que los adultos sin el trastorno.

35 Está demostrado que el TDAH puede ocurrir con trastornos de aprendizaje (LD) en los niños en una proporción sustancialmente superior a los niveles de probabilidad, que generalmente oscila entre 25% y 40%. También es cada vez más evidente que tanto para TDAH como para LD las insuficiencias cognitivas subyacentes parecen persistir en una perspectiva de ciclo vital. Un estudio reciente ha examinado la morbilidad conjunta entre TDAH y DA en una población de adulta. Samuelsson *et al.*, 2004 (*J. Learn. Disabil.* 37(2):155-68) no encontró diferencias entre los adultos con y sin TDAH en las medidas de las técnicas de tratamiento fonológico o descifrado de palabras; sin embargo los adultos con TDAH realizaron significativamente peor las pruebas de comprensión de lectura que los que no tenían TDAH. Samuelsson *et al.* llegaron a la conclusión de que los resultados son consistentes con la idea de que la comprensión lectora implica que muchas de las funciones superiores de control cognitivo aunque sean insuficientes en el TDAH.

45 Los principales agentes psicofarmacológicos utilizados para tratar el TDAH son los estimulantes del SNC (psicoestimulantes). Los estudios sobre los efectos beneficiosos de los estimulantes a corto plazo sobre los síntomas del TDAH constituyen el mayor volumen de bibliografía del tratamiento de cualquier trastorno psiquiátrico al principio de la infancia, con los medicamentos estimulantes que han demostrado su eficacia a través de diversos grupos de edad y diagnóstico. Hasta agosto de 2005, el único estimulante disponible bajo el Pharmaceutical Benefits Schema australiano (PBS) fue la dexanfetamina, lo que explica su lugar predominante en Australia para el tratamiento del TDAH. La PBS ha añadido desde entonces el metilfenidato a la lista subvencionada, estimulante del SNC más utilizado en los EE.UU. para el tratamiento del TDAH.

55 Tanto en los niños como en los adolescentes, los estimulantes pueden proporcionar una fuerte mejora en los síntomas del comportamiento en el TDAH. A pesar de ello, continuó la insuficiencia funcional en los pacientes. En los adultos esto era particularmente evidente en el área que se conoce con frecuencia como función ejecutiva superior. Esto incluye la capacidad de secuenciar, organizar e integrar el funcionamiento cognitivo y parece que debe utilizarse durante la compleja interacción interpersonal lo que constituye las bases de la comunicación social humana: cualquier insuficiencia en esta área es detectada rápidamente por casi todas las personas, aunque puede no ser identificada o descrita fácilmente. La utilización de medicación estimulante permite una reducción en la motivación y el esfuerzo necesarios para completar una tarea, pero no parece permitir a la persona que realice la tarea compleja más fácil con exposición repetida. Por lo tanto la fatiga inevitable que procede de esto no se ve compensada por la mejora de la eficiencia y, finalmente, se deja la tarea.

65 Este mismo modelo se puede aplicar a la interacción social. Por ejemplo, se ha observado que la tendencia a hiperconcentrarse en un tema específico durante la conversación no redujo consistentemente los estimulantes solos,

ya que parece ser que la persona no pudo procesar simultáneamente las múltiples líneas de pensamiento que normalmente tienen lugar en la interacción social normal. En su lugar, existiría la selección de un tema preferido más cómodo, posiblemente más conocido y como consecuencia, la resistencia a seguir el flujo natural de la conversación. Por lo tanto proporcionar suficiente motivación existe, la conversación puede producirse, pero todavía requiere un esfuerzo considerable y con frecuencia el oyente observa como incomodidad durante la interacción y la persona, inevitablemente, en el tiempo, se fatigará debido al esfuerzo involucrado. Esto da como resultado una experiencia de agotamiento mental similar, aunque con retraso, y fracaso para mantener la atención que existía antes del comienzo de los estimulantes. Por lo tanto, se ha observado que a menos que mejore la capacidad para procesar la información, la mejor motivación proporcionada por el estimulante se desvanecerá inevitablemente. Esto se observa clínicamente con adultos con diagnóstico de TDAH tratados con estimulantes; la mejora inicial y, a veces milagrosa con frecuencia da lugar a una creciente desorganización, incumplimiento con la medicación y un eventual cese del tratamiento.

Por consiguiente, existe una necesidad de un tratamiento mejorado para el TDAH, que sea mejor, capaz de reducir el deterioro en el proceso cognitivo subyacente apreciado en pacientes de TDAH.

El valproato de sodio (VPA), un estabilizador del estado de ánimo, es el medicamento antiepiléptico más ampliamente recetado en todo el mundo. Los efectos farmacológicos de VPA implican una variedad de mecanismos, incluyendo la transmisión (GABA)-érgica del ácido gamma-aminobutírico, la liberación reducida y/o los efectos de los aminoácidos excitadores, el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje y la modulación de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Además de su eficacia en el tratamiento de la epilepsia, VPA también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la manía aguda en seis estudios comparativos, y actualmente está aprobado en los EE.UU. y Australia para esta utilización.

Actualmente se ha descubierto que la administración de este estabilizador antiepiléptico del estado de ánimo en dosis significativamente reducidas en comparación con las que se utilizan para controlar la epilepsia y estabilizar los estados de ánimo (por ejemplo, en pacientes que padecen trastorno bipolar/manicodepresión) en pacientes que sufren de TDAH produjo una serie de mejoras inesperadas en el funcionamiento cognitivo y psicosocial. Los pacientes a menudo describen sus pensamientos cada vez más manejables y menos caóticos. Esto parecía permitir la secuenciación más temporal de las ideas, con una consiguiente mejora general en la actividad psicosocial. Estos resultados se han repetido posteriormente para una serie de otros estabilizadores antiepilépticos del estado de ánimo cuando se administran a dosis bajas de manera similar.

Los resultados indican que estos fármacos antiepilépticos presentan un perfil farmacológico a dosis bajas, que es fundamentalmente diferente del observado dentro del intervalo de estabilización antiepiléptico o del estado de ánimo. Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que la explicación de esto es que a dosis bajas los fármacos antiepilépticos no hiperpolarizan todas las neuronas a través de la corteza cerebral, pero selectivamente prolongan la excitación de las neuronas previamente excitadas, mejorando de este modo la memoria de trabajo, mientras que tienen la acción opuesta en los potenciales de reposo de las neuronas inactivas, reduciendo de este modo interferencias y la distracción. Esto podría denominarse puesta a punto cognitiva, coordinación cognitiva, ritmo (es decir, sin saltar de modo imprevisible de un pensamiento a otro), desplazamiento eficiente de la atención (ésta es la función cognitiva mediante la cual uno puede desplazarse instantáneamente de un pensamiento al mismo tiempo pensar en otra cosa relacionada y regresa al pensamiento original, esto requiere la capacidad de mantener los pensamientos en el fondo de la mente de uno sin perderse o perder el hilo).

Un número importante de pacientes que presentaban una mejoría subjetiva de los síntomas del TDAH también describieron una mejora en sus capacidades de lectura y comprensión verbal. Eran más capaces de atender al contenido tanto del texto como de la conversación, que estaba en contraste directo con sus experiencias frustrantes anteriores de tener que poner la mayor parte de su esfuerzo mental ya sea en el proceso de la lectura o en el aprendizaje con relativamente poca comprensión de los contenidos que ocurren. Existe un conjunto de datos que indica que los movimientos sacádicos defectuosos son una característica de las personas que son discapacitadas leyendo. Se ha podido evaluar la función oculomotora utilizando la prueba de desarrollo de movimientos oculares (DEM): esto ha mostrado una mejora comparable con la de la experiencia subjetiva del propio paciente de una reducción en el esfuerzo mental necesario para seguir el texto escrito. Una vez más, estos resultados se han repetido para numerosos otros estabilizadores del estado de ánimo antiepilépticos cuando se administran en dosis bajas. Esto conduce a la hipótesis de que la dosis baja del estabilizador del estado de ánimo está teniendo un efecto beneficioso sobre la actividad de fijación y de movimientos sacádicos durante las tareas de lectura y sin lectura. La magnitud del cambio descrito por muchos de estas personas era comparable a los cambios en el comportamiento que se produjeron durante el inicio del tratamiento con estimulantes.

Además, la mejora subjetiva parecía correlacionar estrechamente con los cambios notables en la compleja interacción interpersonal durante el consulta clínica. Las interacciones verbales entre el psiquiatra del tratamiento y los pacientes parecían más espontáneas y fluidas, y los pacientes parecían ser capaces de proporcionar un nivel más alto de la retroalimentación no verbal sutil durante las conversaciones. Parecería, basándose de este comportamiento no verbal más apropiado, que los pacientes estaban experimentando una mayor comprensión del contenido como consecuencia de menos esfuerzo mental invertido en el proceso de la conversación. Los pacientes

también informaron de que la lectura parecía requerir menos esfuerzo, lo que produce mayor disfrute en una tarea que había sido previamente muy exigente desde el punto de vista cognitivo. Estas tareas que antes sólo podían mantenerse durante períodos relativamente cortos sin fatiga, podrían ahora en la combinación con el tratamiento, mantenerse en una forma sin esfuerzo, constante y por lo tanto funcionalmente utilizable.

5 Por lo tanto, las observaciones clínicas en el contexto de la presente invención siguiendo el aumento del tratamiento estimulante con estabilizadores antiepilépticos del estado de ánimo sugiere una mejora del deterioro cognitivo residual con estimulante solo, siendo un ejemplo frecuente e importante la mejora de la autosuficiencia, la organización y la consistencia en la toma de toda su medicación recetada. Esto redujo el esfuerzo necesario para recordar constantemente la medicación teniendo a menudo un efecto dramático. Era como si por fin esta actividad se volviese automática en lugar de la necesidad de asignar continuamente el esfuerzo mental para emprender esta tarea sencilla y repetitiva. Anteriormente, el cumplimiento terapéutico de la medicación evaluado por las cantidad de relleno en farmacia, incluso con formulaciones estimulantes de liberación prolongada fue inferior al 30% después de 10 9 meses. Por el contrario, en la muestra clínica la combinación de un estabilizador del estado de ánimo a baja dosis y de estimulante ha mejorado significativamente la adherencia de los pacientes de la prueba a tomar toda su medicación recetada en comparación con lo que se consiguió anteriormente con estimulante solo.

Se han observado ventajas en más del 90% de las pruebas sobre un fármaco antiepiléptico (a bajas dosis). En particular, las ventajas incluyen una mejora subjetiva en la capacidad de organizar los pensamientos en una conversación con un esfuerzo menos activo de lo que se haya experimentado antes.

- La atención en el contenido de la conversación en lugar de en la estructura. El esfuerzo mental se realizó anteriormente en sólo asistir a lo que se decía con poca retención mental disponible para interpretar y responder a continuación adecuadamente al contenido de las conversaciones

- Se observó que muchas de las adaptaciones de conversación y sociales que se utilizaron anteriormente, se ignoraron, a menudo durante un tiempo extraordinariamente corto. Los cambios que se producen a menudo eran evidentes entre las citas semanales de las personas. Esto sugeriría que estaban mediadas terapéuticamente; por la relación temporal al inicio de la medicación, la naturaleza sin esfuerzo aparente del cambio y también los pacientes no habían recibido ninguna instrucción específica sobre los procedimientos para mejorar su actividad social. Con estos cambios en mente era notable que a pesar de su relativa persistencia después de la estabilización en los estimulantes habían mejorado en un período muy breve después de aumento del medicamento antiepiléptico.

Estos resultados positivos no sólo son inicialmente sólidos sino que a continuación continúan mejorando a lo largo del tiempo. Este modelo está en contraste con la experiencia clínica pasada de los inventores del tratamiento en adultos con TDAH con estimulantes solo, en el que se requiere un esfuerzo considerable de este paciente, de los familiares más allegados y del terapeuta para mantener la mejora inicial. Se ha observado, además, que no aparece ninguna pérdida de eficacia o tolerancia a la medicación durante 18 meses desde que comenzaron los primeras estudios clínicos. En la población de la clínica se ha observado además que el cumplimiento terapéutico a largo plazo con la combinación de un estimulante y el fármaco antiepiléptico ha excedido de manera fiable la del estimulante solo.

Otros estudios en la clínica de los inventores también demostró que la monoterapia con una dosis baja de estabilizador del estado de ánimo (sin estimulante) también dio lugar a muchas de las mejoras significativas en los síntomas de TDAH que se apreciaron con la politerapia.

Por lo tanto, en resumen, la presente invención se basa en el descubrimiento de que cuando se utiliza en muy baja dosis, es decir, por debajo de los niveles utilizados en la epilepsia o los trastornos del estado de ánimo, los fármacos antiepilépticos pueden mejorar solos o en combinación con estimulantes en adultos y niños que padecen TDAH.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende fenitoína para su utilización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en una persona que padece dicho trastorno, pero no la epilepsia o trastorno bipolar, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.

La presente invención también proporciona una composición que comprende fenitoína para su utilización en la mejora de la función cognitiva y/o actividad psicosocial en una persona que padece el trastorno de hiperactividad por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.

Preferentemente, el paciente no padece epilepsia ni trastorno bipolar.

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona una combinación que comprende (i) fenitoína y (ii) un psicoestimulante para su utilización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en una persona que padece dicho trastorno, pero no epilepsia o trastorno bipolar, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.

La presente invención también proporciona una combinación como la definida anteriormente para su utilización en la mejora de la función cognitiva y/o del actividad psicosocial en una persona que padece el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

5

Preferentemente, el paciente no padece epilepsia o trastorno bipolar.

La composición definida anteriormente puede utilizarse en un procedimiento de tratamiento de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), que comprende:

10

- a) identificación de un paciente en necesidad de tratamiento para el TDAH,
- b) administración de cantidades terapéuticamente eficaces de fenitoína y, opcionalmente, un psicoestimulante con el fin de mejorar la función cognitiva y/o el actividad psicosocial del paciente.

15

La presente invención también proporciona fenitoína para su utilización en un procedimiento de tratamiento de TDAH y en la mejora de la función cognitiva y/o de la actividad psicosocial mencionados anteriormente, así como la utilización de fentoína en la preparación de un medicamento para utilización en dicho procedimiento.

20

La presente invención proporciona además una combinación de (i) fentoína y (ii) un psicoestimulante para su utilización en un procedimiento de tratamiento de TDAH y la mejora de la función cognitiva y/o de la actividad psicosocial mencionados anteriormente, así como la utilización de un combinación de fentoína y un psicoestimulante en la preparación de un medicamento para su utilización en dicho procedimiento.

25

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende fenitoína como se definió anteriormente para su utilización en la mejora de la comprensión de la lectura en una persona que padece dificultades de aprendizaje, tales como dificultades en la lectura.

30

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona una combinación de fenitoína y un psicoestimulante para su utilización en la mejora de la comprensión y/o la fluidez en una persona que padece dificultades de aprendizaje, tales como las dificultades de lectura.

35

La composición definida anteriormente puede utilizarse en un procedimiento de tratamiento de dificultades de aprendizaje que comprende:

- a) la identificación de una persona en necesidad de tratamiento para dificultades de aprendizaje;
- b) la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de fenitoína y, opcionalmente, un psicoestimulante de tal manera que se mejora la comprensión de la lectura y/o fluidez de la persona.

40

La presente invención proporciona asimismo una composición que comprende fenitoína, opcionalmente en combinación con un psicoestimulante, para su utilización en el tratamiento de una disfunción oculomotor en una persona que padece dificultades de aprendizaje así como la utilización de fenitoína, opcionalmente en combinación con un psicoestimulante, en la preparación de un medicamento para su utilización en dicho procedimiento.

45

La presente invención proporciona también una composición que comprende fenitoína, opcionalmente en combinación con un psicoestimulante, para su utilización en un tratamiento de los movimientos sacádicos anormales de los ojos, así como la utilización de fenitoína, opcionalmente en combinación con un psicoestimulante, en la preparación de un medicamento para su utilización en dicho procedimiento.

50

La presente invención proporciona también una composición que comprende fenitoína, opcionalmente en combinación con un psicoestimulante, para su utilización en la mejora de la planificación y la secuenciación motoras en las que actúa el cerebelo como mediador en una persona, tal como una persona que padece dificultades de aprendizaje, así como la utilización de fenitoína, opcionalmente en combinación con un psicoestimulante, en la preparación de un medicamento para su utilización en dicho procedimiento.

55

En los diversos aspectos mencionados anteriormente, es preferible que la persona no padezca epilepsia ni trastorno bipolar.

60

En una forma de realización particularmente preferida de los diferentes aspectos mencionados anteriormente, la dosis de fenitoína administrada a la persona es inferior al 30% de la dosis mínima diaria que es eficaz para la estabilización del estado de ánimo.

65

Se han ampliado más allá del TDAH las ganancias cognitivas identificadas con la utilización de dosis bajas de fenitoína.

La capacidad de comunicar, secuenciar y organizar de manera eficaz los pensamientos es un aspecto esencial de toda interacción y comunicación humana. Esto se considera que depende del funcionamiento ejecutivo superior que sirve para coordinar e integrar el funcionamiento cognitivo del cerebro. Cuando éste se altera, puede llevar a la frustración y la incapacidad percibida para tener un sentido de control de la actividad social general. Esto puede conceptualizarse como un déficit de funcionamiento ejecutivo superior, y se asocia a un resultado psicosocial peor en todas las condiciones psicológicas. Sin la capacidad de crear y mantener relaciones interpersonales positivas la persona es más vulnerable a un resultado peor de las incidencias negativas de la vida.

Después del éxito de los inventores con los pacientes con TDAH, se supone que las ventajas apuntadas en el TDAH de la utilización de antiepilépticos a baja dosis se pueden conseguir también en otras condiciones en las que la persona presenta un déficit en la capacidad para secuenciar y organizar sus pensamientos lo que podría llevar a un deterioro en la actividad psicológica. Este déficit también puede llevar al desarrollo de ansiedad debido a la incapacidad de controlar el foco de atención, con lo que se produce un foco patológico en los estímulos nocivos.

Se ha observado después clínicamente que en otras condiciones particularmente donde hay comúnmente dichos trastornos tales como la ansiedad, la utilización de antiepilépticos a baja dosis también puede producir la mejora prolongada de la función y una reducción de los síntomas. Esto se ha observado específicamente en el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada con una dosis de 50 a 150 mg de valproato de sodio sin la administración conjunta de un estimulante.

Por lo tanto las mejoras obtenidas con los pacientes del TDAH van dirigidas a las deficiencias cognitivas que se observan también en los demás trastornos comprendidos en la clasificación del DSM-IV-TR, en particular: los trastornos de comunicación (por ejemplo, trastorno del lenguaje expresivo, trastorno del lenguaje mixto receptivo-expresivo, trastorno fonológico, tartamudeo, trastorno de comunicación NOS (= no especificado de otra forma); trastornos generalizados del desarrollo (trastornos del espectro autista tal como el trastorno autista y trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrador infantil y trastorno generalizado del desarrollo NOS); y trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno generalizado de ansiedad).

Por consiguiente, en un sexto aspecto, la presente invención también proporciona una composición que comprende fenitoína para su utilización en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos de comunicación; trastornos generalizados del desarrollo y trastornos de ansiedad en una persona que padece dicho trastorno, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.

Es preferible que la persona no padezca epilepsia o trastorno bipolar. En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un kit farmacéutico que comprende una primera composición farmacéutica que comprende (i) fenitoína junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y (ii) una segunda composición farmacéutica que comprende un psicoestimulante junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg. Preferentemente, la primera composición farmacéutica se proporciona como una dosis unitaria que contiene una dosis de fenitoína que es inferior a 60 mg. El kit también puede incluir instrucciones para la utilización de la combinación de la primera y segunda composiciones farmacéuticas destinada al tratamiento de una enfermedad definida en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente para administración oral (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, jarabes, elixires y similares) o en forma de parches.

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende fenantoína y un psicoestimulante junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg. Preferentemente, la composición farmacéutica se proporciona en forma de dosis unitaria que contiene una dosis diaria, o subdiaria, de fenitoína, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg, junto con una dosis diaria, o subdiaria de psicoestimulante. La composición farmacéutica se formula preferentemente para administración oral (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, jarabes, elixires y similares). En una forma de realización relacionada, el psicoestimulante se selecciona de entre el metilfenidato, anfetaminas (por ejemplo, dextroanfetamina o sales mixtas de anfetamina) y pemolina y la dosis diaria de psicoestimulante es la especificada a continuación en la descripción detallada de estos compuestos.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado entendido habitualmente por cualquier experto en la materia (por ejemplo, en química farmacéutica y medicina, incluyendo la psiquiatría).

A lo largo de la presente memoria, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un elemento, número entero o paso, o un grupo de elementos, números enteros o etapas indicados pero sin exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa o grupo de elementos, números enteros o etapas.

En toda esta memoria, la referencia a valores numéricos, a menos que se indique lo contrario, debe considerarse en

el sentido de "aproximadamente" este valor numérico. El término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la variación implícita de error para el dispositivo y el procedimiento que se está empleando para determinar el valor, o la variación que existe entre las personas en estudio.

5 Las composiciones o combinaciones de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de las personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). El TDAH es un trastorno del desarrollo caracterizado por síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Aunque el TDAH es uno de los trastornos psicológicos más frecuentemente diagnosticados en la infancia, los estudios a largo plazo han demostrado que los síntomas con frecuencia se mantienen hasta la edad adulta. Los criterios de diagnóstico de TDAH se dan en la cuarta edición del
10 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, 2000), conocido como DSM-IV-TR. Véase también Snyder, Nussbaum, y Robins (Eds.), 2006, ibid. (especialmente Box 2) y Weiss y Murray, 2003, ibid.

15 Las personas con TDAH también pueden tener otros trastornos tales como la epilepsia o el trastorno bipolar. En la forma de realización, es preferible que la persona que se desea tratar no padezca epilepsia ni trastorno bipolar (este último por lo general tal como se define en DSM-IV-TR). También puede ser preferible que la persona no padezca un trastorno psicótico.

20 El tratamiento de dichas personas que utilizan las composiciones o combinaciones de la invención está destinada normalmente a mejorar la función cognitiva y/o la actividad psicosocial en las personas. La expresión "función cognitiva y/o actividad psicosocial" incluye la función ejecutiva, el procesamiento de la información, la comprensión verbal, la expresión/fluidez verbal, la comprensión/fluidez de la lectura, los movimientos oculares sacádicos, la retroalimentación/ comportamiento no verbal en respuesta a la interacción verbal, la interacción interpersonal y similares.

25 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a composiciones y combinaciones que comprenden fenitoína para su utilización en el tratamiento de personas con dificultades de aprendizaje, tales como dificultades/trastornos de lectura y trastornos del lenguaje, que pueden incluir pacientes de TDAH pero también incluye los que no son pacientes de TDAH.

30 En un aspecto relacionado, la presente invención se refiere a composiciones y combinaciones que comprenden fenitoína para su utilización en el tratamiento de personas con disfunción oculomotora en personas que padecen dificultades de aprendizaje, tales como dificultades/trastornos de lectura y trastornos del lenguaje, que a su vez pueden incluir los enfermos de TDAH pero también incluyen enfermos no de TDAH. La disfunción oculomotora incluye movimientos sacádicos defectuosos/anormales, tales como deficiencias en la supresión de movimientos
35 sacádicos rápidos. Los movimientos sacádicos son los movimientos rápidos de los ojos que tienen los ojos de una palabra a la siguiente. Cuando leemos, hacemos movimientos sacádicos principalmente hacia delante. Los movimientos sacádicos hacia atrás se utilizan para leer algo de nuevo para una mejor comprensión. Las personas con dificultades de lectura, incluyendo la comprensión de lectura, a menudo tienen movimientos sacádicos hacia
40 atrás con más frecuencia que las personas normales.

45 Se ha descubierto que la utilización de dosis bajas de fenitoína puede mejorar los movimientos oculares (como se evaluó mediante la prueba de movimiento ocular de desarrollo) en comparación con y sin tratamiento con estimulante solo. A dosis mayores de antiepiléptico esta ventaja se pierde y puede causar una disminución en las mediciones con respecto al valor de referencia. Por lo tanto se supone que en algunos pacientes fenitoína a baja dosis está mejorando la automaticidad visual-verbal y por lo tanto mejora la capacidad de lectura. Se sugiere que esto es a través de una mejora en los movimientos sacádicos defectuosos.

50 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones o combinaciones que comprenden fenitoína para su utilización en el tratamiento de movimientos sacádicos oculares anormales en las personas, dichas personas con dificultades de aprendizaje, tales como dificultades/trastornos de lectura y trastornos del lenguaje, que a su vez pueden incluir los enfermos de TDAH, pero también incluye enfermos que no son de TDAH. Dichas personas pueden tener dificultades en la fijación y supresión de movimientos sacádicos rápidos suprimir, especialmente movimientos sacádicos hacia atrás. Por lo tanto la expresión "movimientos oculares sacádicos
55 anormales" incluye los movimientos sacádicos hacia atrás más frecuentes. La expresión también incluye aumento de latencia sacádica. Los procedimientos de la invención también pueden ir dirigidos a mejorar el rendimiento de movimientos antisacádicos en una persona, por ejemplo, la exactitud y/o los tiempos de respuesta.

60 Los resultados que hemos obtenido también indican que la fenitoína está teniendo un efecto beneficioso sobre la función del cerebelo, especialmente en relación con la planificación psicomotriz y la secuenciación que a menudo está afectada en los pacientes con dificultades de aprendizaje. Se cree que el cerebelo está involucrado en la sincronización de movimientos y la automatización de las técnicas. Mientras que el deterioro de estas funciones puede ser especialmente notable en pacientes con dificultades de aprendizaje, las personas que no se consideraría que tienen dificultades de aprendizaje en el sentido convencional también pueden beneficiarse de los tratamientos
65 descritos en la presente memoria para mejorar la adquisición de habilidades y la coordinación, en particular la coordinación de los hemisferios izquierdo y derecho. Por consiguiente, la invención también proporciona

procedimientos para mejorar la adquisición de habilidades y coordinación, tal como la coordinación de los hemisferios izquierdo y derecho, mediante la administración a personas fenitoína y, opcionalmente, psicoestimulantes como se describe en la presente memoria en los varios otros aspectos. Dichas personas incluyen, pero no se limitan a, los que tienen dificultades de aprendizaje.

5 Las personas con dificultades de aprendizaje incluyen personas disléxicas y aquellas con trastornos del aprendizaje no verbal, tales como deficiencias fonológicas. Las dificultades de aprendizaje incluyen las dificultades de lectura, escritura y ortografía.

10 Además las mejoras obtenidas con los pacientes del TDAH van dirigidas a las deficiencias cognitivas que se observan también en otros trastornos comprendidos dentro de la clasificación DSM-IV-TR, en particular: los trastornos de comunicación (por ejemplo, trastorno del lenguaje expresivo, trastorno del lenguaje mixto receptivo-expresivo, trastorno fonológico, tartamudeo, trastorno de comunicación NOS (= no especificado de otra forma); trastornos generalizados del desarrollo (trastornos del espectro autista tal como el trastorno autista y trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrador infantil y trastorno generalizado del desarrollo NOS); y trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno generalizado de ansiedad).

En particular, los procedimientos de la invención se pueden utilizar para mejorar la función cognitiva y/o la actividad psicosocial en una persona que padece uno o más de estos trastornos.

20 Las composiciones y combinaciones de la invención se pueden utilizar para tratar a niños o adultos. Por ejemplo, los pacientes pueden ser preadolescentes, por lo menos de 16 años de edad o por lo menos de 18 años de edad.

Las composiciones y combinaciones de la invención administran a la persona fenitoína.

25 El estabilizador del estado de ánimo antiepiléptico (anticonvulsivo) de la invención es fenitoína ((5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona), fosfenitoína de sodio, mefenitoína). Un experto en la materia apreciará que la referencia a los diversos compuestos mencionados anteriormente incluya las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según corresponda. Además, muchos de los compuestos mencionados anteriormente están disponibles en diferentes formulaciones, tales como de liberación lenta, liberación prolongada. Todas estas formulaciones están comprendidas dentro del alcance de la presente invención para su utilización en los procedimientos de la invención.

30 La dosis administrada de fenitoína es subterapéutica con respecto a la estabilización del estado de ánimo, al control de las convulsiones y/o manías. Esto significa que la dosis administrada está por debajo del intervalo de dosis que se administra a los epilépticos y a las personas con trastornos bipolares para conseguir la estabilización del estado de ánimo, el control de las convulsiones y/o de control de las manías, según corresponda. Como se mencionó anteriormente, la utilización de dichas dosis subterapéuticas es favorable para los tratamientos descritos en la presente memoria.

40 Las dosis se expresan tanto independientemente del peso del paciente como basadas en el peso del paciente ya que pueden aplicarse dosis mínimas y máximas. Normalmente, se aplica con mayor frecuencia el mg/kg/día en relación con los niños, mientras que el mg/día total puede ser más apropiado para adultos.

45 En el caso de la fenitoína, una dosis subterapéutica preferida está comprendida en el intervalo entre más de 30 o 40 mg/día, pero menos de 60 mg/día.

50 La dosis subterapéutica de fenitoína es inferior al 30%, de la dosis mínima que se administraría a epilépticos y a personas con trastornos bipolares para conseguir la estabilización del estado de ánimo, el control de las convulsiones y/o el control de las manías, según corresponda. Por ejemplo, se ha descubierto que el 10% de la dosis mínima normal que podría administrarse a epilépticos y a las personas con trastornos bipolares para conseguir la estabilización del estado de ánimo, el control de las convulsiones y/o el control de las manías, según corresponda, funciona bien para los compuestos específicos probados en seres humanos. Normalmente la dosis subterapéutica es al menos 2,5, 5 o 10% de la dosis mínima que se administraría a los epilépticos y a las personas con trastornos bipolares para conseguir la estabilización del estado de ánimo, el control de las convulsiones y/o el control de las manías, según corresponda.

55 La siguiente es una lista de AED con su dosis mínima habitual de anticonvulsivo para permitir un cálculo de una estimación de la dosis de AED a la baja dosis inicial. Una dosis subterapéutica para la estabilización de estado de ánimo en el contexto de la presente invención es preferentemente inferior al 30% de las dosis mínimas enumeradas a continuación para cada fármaco específico. La dosis mínima que debe administrarse en el contexto de la presente invención es preferentemente por lo menos 2,5, 5 o 10% de la dosis terapéutica mínima para la estabilización del estado de ánimo expuesta a continuación.

Fármaco	Dosis mínima/día eficaz para la estabilización del estado de ánimo
Barbexaclona	200 mg en dosis divididas
Carbamazepina	400 mg clobazam

Fármaco	Dosis mínima/día eficaz para la estabilización del estado de ánimo
Clobazam	5 mg/kg al día
Clonazepam	1 mg
Etadiona	1000 mg
Etosuximida	1000 mg
Etotoína	1000 mg
Felbamato	1200 mg
Fosfenitoína de sodio	10 mg/kg
Gabapentina	900 mg
Lamotrigina	100 mg
Levetiracetam	1000 mg
Losigamona	1500 mg
Mefenitoína	200 mg
Oxcarbazepina	600 mg
Feneturida	600 mg
Fenitoína	200 mg
Pregabalina	300 mg
Primidona	750 mg
Rufinamida	400 mg
Sultiamo	200 mg
Hidrocloruro de tiagabina	30 mg
Topiramato	100 mg
Vigabatrina	1000 mg
Zonisamida	200 mg

Se prefiere que la dosis administrada de estabilizador/anticonvulsivo del estado de ánimo sea subterapéutica para la estabilización del estado de ánimo para la totalidad, o al menos sustancialmente la totalidad, del periodo de tratamiento. En otras palabras, es preferible que la dosis administrada de estabilizador del ánimo no exceda las dosis subterapéuticas máximas indicadas descritas anteriormente durante todo el tratamiento.

En determinadas formas de realización, los pacientes reciben una politerapia de un estabilizador del estado de ánimo, a una dosis que es subterapéutica para la estabilización del estado de ánimo, y un psicoestimulante (también denominado estimulante del SNC).

En la técnica se conocen un gran número de psicoestimulantes. Los ejemplos de psicoestimulantes, que ya han sido aprobados para su utilización en el tratamiento del TDAH son el metilfenidato, por lo general en forma de hidrocloreuro (por ejemplo RitalinTM, Ritalina LATM, FocalinTM, ConcertaTM, Metilin, AttentaTM, LorentinTM, DaytranaTM, TranquilínTM, EquasymTM, RifenidatoTM, RubifénTM, Metadato CDTM), las anfetaminas (por ejemplo, sulfato de dextroanfetamina (DexamínTM, DextrostatTM, DexadrinaTM)/sales de dexanfetamina o anfetamina mixtas (Adderall XRTM) y pemolina (CylertTM)). Las dosis típicas para estos medicamentos se describen en Wilens y Dodson, 2004, *Clin. Psychiatry* 65: 1301-1313 (metilfenidato - juveniles: 0,6 a 1,0 mg/kg/día; adultos de 20 a 100 mg al día, anfetamina - juveniles: 0,3 a 1,5 mg/kg/día; adultos 10 a 70 mg/día, pemolina - juveniles: 1,0 a 3,0 mg/kg/día; adultos 75 a 150 mg/día). Pueden utilizarse combinaciones de dos o más psicoestimulantes. Las referencias a todos los psicoestimulantes descritos en la presente memoria incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según corresponda, y formulaciones de liberación lenta y de liberación prolongada.

Otros ejemplos incluyen: Eugeroicos tales como Adrafinil, Armodafinilo, Carfedón, Modafinilo; Fenetilaminas tales como 4-fluoroanfetamina, 4-fluorometanfetamina, 4-metilmetcatinona, 4-MTA, α -PPP, Anfecloral, Anfetamina (dextroanfetamina, Adderall), Anfetaminil, Benzfetamina, Bupropión, Catinona, Clorfentermina, Clobenzorex, Clortermina, Cipenamina, Dietilpropión, Dimetoxianfetamina, Dimetilanfetamina, Dimetilcatinona, Difenil-prolinol, Efedrina, Epinefrina, Etcatinona, Etilanfetamina, Fencanfamina, Feneilina, Fenfluramina, Fenproporex, Feprosidrina, Furfenorex, Levometanfetamina, Lisdexanfetamine (VyvanceTM) (L-lisina-d-anfetamina), MDMA, Mefenorex, Metanfetamina, Metcatinona, Metoxifedrina, Metilona, Octopamina, Parahidroxianfetamina, PMA, PMEA, PMMA, PPAP, Fendimetrazina, Fenmetracina, Fentermina, Fenilefrina, fenilpropanolamina, Prolintano, Propilanfetamina, Pseudoefedrina, Selegilina, Sinefrina, Tenanfetamina, Xilopropamina; Piperazinas tales como BZP, MeOPP, MBZP, mCPP, 2C-B-BZP; xantinas tales como cafeína, Aminofilina, Paraxantina, teobromina, teofilina; tropanos tales como Brasofensine, CFT, Cocaetileno, Cocaína, Dimetocaína, Lometopano, PIT, PTT, RTI-121, Tesofensina, Troparil, WF-23, WF-33; colinérgicos tales como Arecolina, Cotinina, nicotina; convulsivos tales como Bicuculina, Gabazina, Pentetrazol, Picrotoxín, Estricnina, Tujona; fenilaminooxazoles tales como 4-metil-aminorex, Aminorex, Clominorex, Fenozolona, Fluminorex, Pemolina, Tozalinona; otros tales como Amineptina, Bemegrida, BPAP, Clembuterol, Clofenciclán, Ciclopentamina, Ciprodenato, Desoxipipradrol, Etilfenidato, Etamivan, Gilutensín, GYKI-52895, Hexaciclonoato, Indanorex, Indatralina, Isometepteno, Mazindol, MDPV, Mesocarb, Metilfenidato, Dexmetilfenidato, Naftilisopropilamina, Niketamida, Nocaína, Nomifensina, Facetoperano, Ftalimidopropiofenona, Pipradrol, Prolintano, Propilhexedrina, Pirovalerona, Tuamina, Vanoxerina, Yohimbina, Zilofuramina, Deanol, dietilaminoetanol, hidrocloreuro de Dimeflina, hidrocloreuro de Etilanfetamina, hidrocloreuro de Fencanfamina, hidrocloreuro de Fenetilina,

hidrocloruro de Fenfluramina, hidrocloruro de Fenproporex, hidrocloruro de Lobelina, pentetrazol, Propilhexedrina.

Las combinaciones particularmente preferidas de estabilizadores y psicoestimulantes del estado de ánimo son: (i) fenitoína, junto con (ii) uno o más de entre metilfenidato (RitalinTM, Ritalina LATM, FocalinTM, ConcertaTM, Metadato CDTM), anfetaminas (por ejemplo dextroanfetamina (DexadrinaTM), Lisdexanfetamina (VyvanceTM) (L-lisina-d-anfetamina) o sales mixtas de anfetamina (Adderall XRTM)) y pemolina (CylertTM). Por ejemplo: fenitoína y metilfenidato; o fenitoína y sulfato de dextroanfetamina.

En determinadas formas de realización alternativas, los pacientes reciben una politerapia de fenitoína, a una dosis que es inferior a 60 mg, y un tratamiento no estimulante para el TDAH. En una forma de realización preferida, el fármaco no estimulante es una noradrenalina (norepinefrina) y/o un inhibidor de reabsorción de dopamina, preferentemente Atomoxetina (3R)-N-metil-3-(2-metilfenoxi)-3-fenil-propan-1-amina, normalmente administrada en forma de hidrocloruro, Buprorion ((±)-2-(terc-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ona), Venlafaxina (1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexan-1-ol) o Devenlafaxina. Otros ejemplos incluyen la sibutramina, nefazodona, milnaciprán, desipramina, duloxetina y bicifadina. Para evitar dudas, los fármacos no estimulantes se pueden aplicar a todas las formas de realización que se refieren a la politerapia con fármacos antiepilépticos y psicoestimulantes, administrándose o estando presentes los fármacos no estimulantes en lugar de, o además de, dicho psicoestimulantes.

La fenitoína y el fármaco psicoestimulante/no estimulante pueden administrarse por separado, sucesivamente o simultáneamente, según corresponda.

Por lo general, la fenitoína y, cuando sea necesario, el fármaco psicoestimulante/no estimulante se formulan con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

Las formas de dosificación farmacéuticas incluyen formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas, jarabes, elixires; parches; soluciones estériles, polvos para inhalación/administración nasal; suspensiones para administración inyectable, y otras composiciones conocidas en la técnica. Los compuestos pueden ser formulaciones de liberación lenta, liberación prolongada, etc.

Las vías adecuadas de administración variarán dependiendo de los compuestos activos utilizados y la forma farmacéutica, e incluyen tópica, intestinal y parenteral (tales como, oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea o transdérmica).

La dosis óptima, la vía (por ejemplo oral) y la frecuencia de administración (por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día) del estabilizador del estado de ánimo y psicoestimulante puede ser determinada por un experto en la materia basándose, por ejemplo, la edad del paciente, la gravedad de los síntomas, el peso, el régimen alimenticio y el momento de la administración, y teniendo en cuenta la orientación en cuanto a la dosis proporciona anteriormente.

Los intervalos de dosis típicos para psicoestimulantes son de 5 a 150 mg/día, tal como de 10 a 120 mg/día. Una orientación específica en relación a los psicoestimulantes específicos se dio anteriormente.

El período de tratamiento por lo general varía de un paciente a otro, pero suele ser de al menos 6 meses de duración, tal como por lo menos 12 meses. En los 18 meses transcurridos desde entonces o desde que comenzaron los primeros ensayos de la combinación de un antiepiléptico y estimulante a baja dosis, ha habido en la gran mayoría de las personas una ganancia sostenida y significativa tras la adición de una dosis baja de antiepiléptico a su tratamiento. No existe ninguna pérdida aparente de eficacia de AED a baja dosis. De hecho, a menudo se observa lo contrario con una reducción en la dosis sin pérdida de utilidad clínica. Por consiguiente, los procedimientos de la invención pueden implicar una reducción en la dosis del fármaco antiepiléptico a medida que avanza el tratamiento, por ejemplo, una reducción de 10 a 20, 30 o 40% después de 2 a 6 meses.

La dosis de fenitoína, y psicoestimulante en su caso, administrada se selecciona a fin de proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz para conseguir el objetivo pretendido. En el contexto de la presente invención, la finalidad prevista en el primer aspecto es tratar el TDAH, tal como para mejorar la función cognitiva del paciente y/o la actividad psicosocial y/o para aliviar los síntomas conductuales del TDAH. Las funciones específicas incluyen la función ejecutiva, el procesamiento de información, la comprensión verbal, comprensión de la lectura, los movimientos oculares sacádicos, la retroalimentación no verbal/comportamiento en respuesta a la interacción verbal, la interacción interpersonal y similares.

La evaluación de la función cognitiva y/o la actividad psicosocial y o los síntomas conductuales del TDAH para determinar si se ha producido dicha mejora puede llevarse a cabo como se describe en los ejemplos. Las evaluaciones incluyen la medición de: la velocidad de procesamiento de la información, la eficacia de concentración, el cambio de atención entre tareas, la capacidad para mantener la atención e inhibir las respuestas impulsivas, la

- capacidad para memoria de trabajo (por ejemplo, utilizando WebOSPAN), la inhibición de respuesta, la exploración visual, la comprensión de la lectura (por ejemplo, utilizando la totalidad o parte del Nelson-Denny Reading Test: Brown, Fishco y Hanna, 1993, Itasca, IL: Riverside Publishing), la evaluación clínica de la función oculomotora, los movimientos oculares sacádicos (por ejemplo, utilizando la prueba de desarrollo de movimientos oculares (DEM) versión 1, Richman y Garzia, 1987; ReadAlyzer™ Eye Movement Recording System. Compevo AB y/o la técnica de la bobina de búsqueda escleral: Irving *et al.*, 2003, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44 (5): 1933-8 y las referencias en ésta), el descifrado de pseudopalabras (por ejemplo, utilizando Wechsler Individual Achievement Test-II). Muchas de las pruebas anteriores se pueden realizar utilizando WebNeuro (Brain Resource Company - brainresource.com).
- 10 La utilización prevista en el segundo aspecto es mejorar la comprensión de lectura en un paciente que padece problemas de aprendizaje. Las mejoras en la comprensión de la lectura se pueden evaluar utilizando, por ejemplo, la totalidad o parte de la prueba de lectura de Nelson-Denny.
- 15 El objetivo pretendido en el tercer aspecto para tratar o reducir la disfunción oculomotora en una persona que padece problemas de aprendizaje. Las mejoras en la función oculomotora pueden evaluarse utilizando, por ejemplo, Developmental Eye Movements Test (DEM) versión 1, Richman y Garzia, 1987, ReadAlyzer™ Eye Movement Recording System. Compevo AB, y/o la técnica de la bobina de búsqueda escleral (Irving *et al.*, 2003, *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 44 (5): 1933-8 y referencias en éste).
- 20 El objetivo previsto en el cuarto aspecto es tratar o reducir los movimientos oculares sacádicos anormales en una persona, tal como una persona que padece dificultades de aprendizaje. Los movimientos oculares sacádicos pueden evaluarse utilizando, por ejemplo, Developmental Eye Movements Test (DEM) versión 1, Richman y Garzia, 1987, ReadAlyzer™ Eye Movement Recording System. Compevo AB, y/o la técnica de la bobina de búsqueda escleral (Irving *et al.*, 2003, *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 44 (5): 1933-8 y referencias en éste).
- 25 El objetivo previsto en el quinto aspecto es mejorar la función en la que actúa como mediador el cerebelo, especialmente en relación con la planificación motora y la secuenciación, que a menudo se ve afectada en pacientes con dificultades de aprendizaje.
- 30 El objetivo previsto en el sexto aspecto es tratar un trastorno seleccionado en el grupo de categorías de diagnóstico de DSM-IV-TR que consiste en trastornos de la comunicación, trastornos generalizados del desarrollo y trastornos de ansiedad.
- 35 Otro objetivo que se persigue es mejorar la adquisición de habilidades y coordinación, tales como la coordinación de los hemisferios izquierdo y derecho, personas que incluyen, pero no se limitan a, las que tienen dificultades de aprendizaje.
- La presente invención se describirá a continuación además haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que solo son ilustrativos y no limitativos.
- 40 **Ejemplo 1 comparativo - Tratamiento de los enfermos adultos de TDAH con una combinación de psicoestimulante y estabilizador del estado de ánimo**
- 45 En el escenario clínico donde se ha originado este estudio, un número de adultos con TDAH (que habían demostrado previamente mejoras significativas en estimulantes solamente) comenzó un régimen doble de medicación estimulante (dexanfetamina) aumentada con valproato de sodio (VPA), principalmente como agente para mejorar la estabilidad del estado de ánimo.
- 50 Las dosis iniciales utilizadas fueron de 15 a 70 mg/día de dexanfetamina y de 100 a 700 mg/día de VPA (Epilim) (= aproximadamente 2 a 10 mg/kg/día). La información del producto Epilim suministrado por Sanofi-Aventis para el tratamiento de la manía (por ejemplo, trastorno bipolar) en adultos sugiere que el control de los síntomas se produce en el intervalo entre 1.000 a 2.000 mg/día, (es decir, 20 a 30 mg/kg/día). Las dosis utilizadas en este ensayo fueron por lo tanto sustancialmente menores que las dosis requeridas para el tratamiento de la manía.
- 55 La determinación de la dosis para la dexanfetamina se emprendió de una manera clínica en estudio abierto sensible. La dosis se valoró hacia arriba en función de la respuesta clínica y la ausencia de efectos secundarios. El intervalo de dosis estaba entre 15 y 70 mg al día. La frecuencia de la dosificación también varió en función de la respuesta clínica. El intervalo de dosis habitual estaba entre dos y cuatro horas. Este ajuste de la dosis se llevó a cabo antes del comienzo del valproato de sodio. La medicación con el valproato de sodio se inició una vez al día en comprimido de 50 mg o elixir y se valoró hacia arriba en función de la respuesta, pero no más de un aumento cada tres días. La dosis se administró en forma de un régimen de una o dos veces al día. Durante la fase de valoración, si es clínicamente posible, no se emprendieron otros ajustes a la farmacoterapia.
- 60
- 65 Tras los resultados iniciales, se volvieron a valorar las dosis para los pacientes a las dosis más altas de valproato de sodio (es decir, 500 o 700 mg) porque estos pacientes con frecuencia experimentaban cognitiva general y una consiguiente pérdida de eficacia. Las dosis de valproato de sodio, después del ajuste, variaban entre 50 mg/día,

100 mg/día, 150 mg/día o 200 mg/día (número de pacientes - 120), recibiendo la mayoría de los pacientes entre 50 y 150 mg/día siendo 300 mg/día por lo general el máximo.

Resultados y exposición

5 Cuando VPA se integró en el tratamiento farmacológico, los pacientes a menudo describían sus pensamientos a medida que ralentizaban a una velocidad que es más manejable y menos caótica. Esto parece permitir más secuenciación temporal de ideas, con una consiguiente mejora general en la actividad psicosocial. La dimensión interesante a este argumento de enfoque farmacológico es que un gran número de estos pacientes no tenía pruebas para sugerir antecedentes personales o familiares de un trastorno bipolar y se beneficiaron de una dosis de VPA inferior a la dosis inicial recomendada para el trastorno bipolar, y significativamente inferior a la dosis normalmente requerida para conseguir el control de los síntomas de la manía.

15 Los resultados se evaluaron utilizando las escalas Conners para evaluación de TDAH en adultos completadas por el paciente y el observador (normalmente parejas o padres). En una muestra de 26 pacientes que completaron las escalas de autoevaluación CAARS en; pretratamiento, estables en el estimulante y estable en el medicamento antiepiléptico (AED). 6 de los 8 subescalas CAARS mostraron una mejora cuadrática significativa de por lo menos $p < 0,5$ tras la adición de su AED a su tratamiento estimulante. Con la subescala CAARS de síntomas del TDAH la significación cuadrática alcanzó $p < 0,001$. Se observó asimismo una mejora sólida en la escalas de calidad de vida. Una escala análoga visual que se utilizó para comparar la ventaja subjetiva de adición de su AED a su experiencia inicial de estimulantes del comienzo demostró que las dos intervenciones fueron de utilidad similar. Esto es significativo en el contexto del efecto sólido del tratamiento bien descrito conseguido al inicio de los estimulantes. Los exámenes clínicos fueron coherentes con los resultados anteriores.

25 Un número importante de pacientes que presentaban una mejoría subjetiva de los síntomas del TDAH también describen una mejora en sus habilidades de comprensión de lectura y verbal. Ellos eran más capaces de atender el contenido tanto del texto como de la conversación, lo que contrastaba directamente con sus experiencias frustrantes anteriores de tener que poner la mayor parte de su esfuerzo mental en la lectura o escuchar con relativamente poca comprensión lo que sucede. Los inventores han podido evaluar objetivamente la función oculomotora con la prueba de desarrollo de movimientos oculares (DEM): ésta ha demostrado una mejora consistente con la de la propia experiencia subjetiva del paciente, con menos esfuerzo mental necesario para seguir o rastrear el texto escrito. Esto conduce a la hipótesis de que la baja dosis de valproato de sodio está teniendo un efecto beneficioso sobre la actividad de fijación y movimientos sacádicos durante las tareas de lectura y sin lectura. La magnitud del cambio para muchas de estas personas era comparable a los cambios en el comportamiento que sucedieron durante su primera experiencia de tratamiento con estimulantes.

35 Además, la mejora obtenida por autoinforme parecía correlacionarse estrechamente con los cambios notables en la compleja interacción interpersonal durante la consulta clínica. Las interacciones verbales entre el psiquiatra del tratamiento y los pacientes parecieron más espontáneas y fluidas, y los pacientes parecían ser capaces de proporcionar un nivel más alto de retroalimentación no verbal sutil durante las conversaciones. Parecería, basándose en este comportamiento no verbal adecuado, que los pacientes estaban experimentando una mayor comprensión del contenido de la conversación. Los pacientes también declararon que la lectura parecía requerir menos esfuerzo, dando como resultado un mayor disfrute en una tarea que anteriormente había sido muy exigente desde el punto de vista cognitivo. Esta observación clínica parece concordar con la hipótesis por Samuelsson *et al.* (2004) de que los síntomas del TDAH estaban más asociados a una comprensión alterada de la lectura que con el descifrado de palabras. La mejora según lo descrito por los pacientes se produjo casi inmediatamente después de iniciar el tratamiento, antes de la oportunidad de que tenga lugar cualquier aprendizaje adicional. Además, ésta parecería excluir la adquisición de más capacidad de descifrado como una posible explicación de esta mejora.

50 Durante los ensayos iniciales se utilizaron de forma rutinaria dosis más altas en exceso de 400 mg en algunos pacientes (siendo relativamente bien tolerado el VPA). Sin embargo, las dosis por encima de este nivel con frecuencia condujeron a la ralentización cognitiva general y la consiguiente pérdida de eficacia. Los pacientes con frecuencia interrumpieron la medicación como consecuencia de esto y sólo posteriormente cuando se volvió a probar con una dosis más baja en una revaloración mucho más lenta que se identificó la dosis ideal y más eficaz.

55 A partir de estas observaciones, se ha supuesto que el VPA tiene un efecto sinérgico con la medicación estimulante a una dosis que pueda considerarse subterapéutica si se utiliza sólo para la estabilización del estado de ánimo. Esta nueva utilización de VPA tiene potencial para aumentar más nuestra comprensión y mejorar el resultado del tratamiento de las personas diagnosticadas y tratadas con estimulantes para el TDAH.

60 Ejemplo 1 - Estudio clínico con estabilizadores del estado de ánimo antiepilépticos solos

En este ensayo se estudió a un grupo de pacientes que tenían síntomas de TDAH (sin ningún trastorno bipolar asociado), pero que no han podido o deseado o aún no habían podido, comenzar con estimulantes, las personas se trataron con valproato de sodio solo (comparativo), en el mismo intervalo de dosis según lo prescrito en el tratamiento combinado, o con topiramato (Topamax) solo (comparativo) a una dosis de 12,5-50 mg/día, o con

fenitoína sola a una dosis de 30-60 mg/día. Las mejoras evaluaron utilizando herramientas psicométricas objetivas como escalas de autocalificación y otras de calificación, junto con evaluaciones clínicas repetidas. Los pacientes declararon mejoras en la organización de los pensamientos en la conversación y la comprensión lectora. También se observó en dos casos que hubo tanto una mejora significativa de la fluidez verbal como una reducción del tartamudeo verbal acompañado de afectación social al inicio de la terapia. Además, mejoró la finalización lograda de las tareas, cambios que fueron especialmente evidentes y observados por las acompañantes de los pacientes.

Se observó que el topiramato tiene además un efecto sobre la coordinación, así como sobre la mejora de la organización y la motivación. Esta última observación podría entenderse como una mejora en el resultado funcional, estableciendo de este modo un circuito de retroalimentación positiva para la persona y manteniendo su compromiso y por lo tanto la competencia en la tarea.

Estas observaciones son muy interesantes en el contexto del modelo de cerebelo posible de coordinación de la actividad psicomotriz, que incluye la del lenguaje.

1. La secuenciación del lenguaje oral mejora, lo que permite una conversación más fluida y la organización temporal de los contenidos. Esto puede ser visto por las personas que no tienen que hacer esfuerzos durante la interacción, centrándose más en el contenido en lugar de la estructura de lo que están diciendo.
2. La secuenciación de las tareas psicomotrices mejora con la experiencia subjetiva de tener más control y más tiempo para llevarlas a cabo. También se observa que el grado de implicación del cerebelo se asocia a la complejidad del aprendizaje que se requiere y una vez se ha adquirido la técnica se reduce esta contribución del cerebelo. Dichos cambios son especialmente evidentes cuando se aprenden nuevas técnicas tales como yoga, golf y el surf, con pacientes que a menudo declaran espontáneamente una mejora de su coordinación. De especial mención fue la mejora de capacidad para participar en los deportes de equipo que había sido difícil debido al doble enfoque de atender a las técnicas individuales y al papel dentro del equipo. Como las técnicas rara vez fueron automáticas, la capacidad de dominar simultáneamente ambas actividades no se produjeron, sin embargo en la combinación de tratamientos se observó una ventaja significativa.
3. El seguimiento de los ojos también parece tener un componente de control del cerebelo, que enlaza con los movimientos oculares sacádicos.

El cerebelo es una región del cerebro que desempeña una función importante en la integración de la percepción sensorial y la salida motora. Muchas vías neuronales conectan el cerebelo con la corteza psicomotriz - que envía información a los músculos haciendo que se muevan - y la vía espinocerebelosa - que proporciona retroalimentación de la posición del cuerpo en el espacio (propiocepción). El cerebelo integra estas vías, utilizando la retroalimentación constante sobre la posición del cuerpo para el ajuste fino de los movimientos motores. Debido a esta función de "actualización" del cerebelo, las lesiones en su interior no son tan debilitantes como para producir parálisis, sino más bien presentes como faltas de retroalimentación que producen disfunciones en el movimiento de precisión, el equilibrio, la postura y el aprendizaje motor.

Las deficiencias presentes en los pacientes antes del tratamiento pueden por lo tanto, al menos en parte un resultado de defectos en la función del cerebelo. Estas deficiencias pueden referirse a la planificación psicomotriz y a deficiencias de secuenciación, lo que describe tanto el aspecto del lenguaje como del movimiento del trastorno. Así, dado que el cerebelo participa en la automatización de las técnicas, los efectos de la medicación sobre la función del cerebelo ayudan a la adquisición de nuevas técnicas.

Por último, la fluidez verbal y de lectura de los pacientes mejora con el tratamiento utilizando estabilizadores del estado de ánimo antiepilépticos.

Pese a que los psicoestimulantes solos tienen algún impacto sobre el anterior, pero sólo con algo de esfuerzo, que cansa con el tiempo, la ventaja de los estabilizadores del estado de ánimo antiepilépticos es que permiten más función sin esfuerzo y por lo tanto sostenible.

Ejemplo 2 - Estudios clínicos que utilizan otras combinaciones de estabilizadores antiepilépticos del estado de ánimo y psicoestimulantes

Con las ventajas observadas con valproato a baja dosis en combinación con un estimulante, se han emprendido más estudios con otros AED a baja dosis para identificar asimismo compuestos potencialmente terapéuticos.

A. (Comparativo) Topiramato en combinación con dexanfetamina (n = 11)

Topiramato: promedio de 0,3 mg/kg/día (26 mg/día) - intervalo = 0,1 a 0,5 mg/kg/día
 Dexanfetamina: promedio de 0,6 mg/kg/día (43 mg/día)

Efectos beneficiosos:

- En algunos una excelente respuesta a una dosis muy baja y tolerada
- 5 • Pérdida de peso potencial del compuesto
- Estabilidad emocional
- 10 • Normalización de la interacción social
- Los pacientes describen una ganancia notable, describiendo que se sienten más normales de lo que nunca se habían sentido en toda su vida.

Efectos negativos

- 15 • Deterioro cognitivo a dosis más altas; falta de memoria y dificultades de nomenclatura
- Irritabilidad y explosiones de ira

B. (Comparativo) Topiramato en combinación con metilfenidato (n = 3)

- 20 Topiramato: promedio 0,3 mg/kg/día (25 mg/día)
- Metilfenidato: promedio 1,3 mg/kg/día (105 mg/día)

Efectos beneficiosos: Como para A.

25 Efectos negativos: Como para A.

30 El tercer tipo de ensayo clínico ha sido con fenitoína y un psicoestimulante (n = 8). La fenitoína se utiliza con menos frecuencia que valproato o topiramato por sus propiedades psicoactivas. A pesar de esto se descubrió que a baja dosis tenía un efecto fuerte y bien tolerado en ocho pacientes. Los procedimientos de evaluación fueron como para los ensayos con valproato y el topiramato.

C. Fenitoína en combinación con dexanfetamina (n = 6)

- 35 Fenitoína: promedio de 0,65 mg/kg/día (48 mg/día)
- Dexanfetamina: promedio 0,6 mg/kg/día (43 mg/día)

Efectos beneficiosos:

- 40 • Bien tolerada a dosis bajas
- Excelente respuesta en la capacidad de atender sin esfuerzo y procesar la información. Esto fue subjetivamente más fuerte que con la experiencia inicial de los inventores con valproato.

45 Efectos negativos

- Puede tener potencial para autoinducir el metabolismo y puede requerir un ajuste de dosis a medida que las concentraciones en sangre puedan descender
- 50 • Numerosos efectos secundarios, especialmente a dosis mayores

D. Fenitoína en combinación con metilfenidato (n = 2)

- 55 Fenitoína: promedio 0,5 mg/kg/día (30 mg/día)
- Metilfenidato: promedio 1,1 mg/kg/día (68 mg/día)

Efectos beneficiosos: Como para C.

60 Efectos negativos: Como para C.

65 En general: La mejora cognitiva de funcionamiento ejecutivo superior obtenida con los tratamientos descritos anteriormente fue un descubrimiento inesperado; no se podría considerar que, con la ralentización cognitiva normal o el deterioro asociado a los fármacos antiepilépticos que esto ocurriría también si bien en menor grado a una dosis subterapéutica antiepiléptica. Se podría considerar a partir del conocimiento clínico actual que una reducción en la dosis sólo produciría efectos secundarios reducidos no la mejora de la función al nivel en algunas personas donde

hay una normalización subjetiva de actividad social, mejora de la lectura y escritura y mejora en la capacidad para secuenciar, organizar y procesar la información.

5 Se ha observado que con los tres compuestos antiepilépticos hay una eficacia clínica en los ensayos de los inventores con una dosis equivalente a aproximadamente 1/10 de la dosis media anticonvulsiva/antiepiléptica. Esta sería entonces una dosis inicial razonable para otros ensayos con baja dosis de AED que se están planeando.

Ejemplo 3 - Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada según el DSM IV (GAD)

10 Los criterios de diagnóstico citados para su inclusión en este estudio incluían una referencia a la ansiedad y la preocupación excesivas que habían estado presentes durante por lo menos 6 meses y que era difícil controlar y estaban asociadas a dificultades de concentración, tendencia a fatigarse, inquietud o sensación de nerviosismo o desasosifo y trastornos del sueño. Estas carencias cognitivas son similares a los síntomas objetivo que se encontraron que han mejorado en los ensayos previos con baja medicación de AED tanto con como sin utilización de un psicoestimulante.

15 En este ensayo, los pacientes con un diagnóstico de GAD, algunos tenían antecedentes de síntomas resistentes al tratamiento, se sometieron a ensayo con una dosis baja AED. La medicación fue bien tolerada, con pocos efectos secundarios a la dosis administrada. La mejoría se evaluó utilizando escalas de autocalificación y por observador junto con el examen clínico. Al igual que en la respuesta a los ensayos de TDAH suelen comenzarse en el plazo de 3-7 días. Debido a la ganancia sólida y persistente, seis meses en el tiempo de la escritura, muchos de los demás medicamentos psicotrópicos se redujeron o incluso cesaron. La mejoría de los síntomas ocurría si el paciente tenía o no un diagnóstico de TDAH o han sido tratados con un estimulante.

25 Conclusiones

A partir de la comprensión clínica y científica de los inventores, éstos presentan las siguientes hipótesis para explicar sus hallazgos de que los antiepilépticos a baja dosis presentan un perfil farmacológico que es fundamentalmente diferente del observado dentro del intervalo de estabilización antiepiléptico o estabilizador del estado de ánimo: A bajas dosis, los DEA no hiperpolarizan todas las neuronas a través de la corteza cerebral, pero prolongan selectivamente la excitación de las neuronas previamente excitadas, con lo que mejora la memoria de trabajo, mientras que tienen la acción opuesta en los potenciales en reposo de las neuronas inactivas, reduciendo de este modo interferencias y la distracción. Esto podría denominarse puesta a punto cognitiva, coordinación cognitiva, ritmo (es decir, sin saltar de forma imprevisible de un pensamiento a otro), de cambio de atención eficiente (ésta es la función cognitiva mediante la cual uno puede desplazarse instantáneamente de un pensamiento mientras que piensa en otra cosa relacionada y vuelve al pensamiento original, esto requiere la capacidad de mantener los pensamientos en el fondo de la mente de uno sin perderse o perder el hilo).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende fenitoína para su utilización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en una persona que padece dicho trastorno, pero no epilepsia o trastorno bipolar, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.
- 10 2. Combinación que comprende una composición según la reivindicación 1 y un psicoestimulante, en la que la combinación está destinada a su utilización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en una persona que padece dicho trastorno, pero no epilepsia o trastorno bipolar, y en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.
- 15 3. Combinación para su utilización según la reivindicación 2, en la que el psicoestimulante se selecciona de entre el grupo que consiste en metilfenidato, anfetaminas, pemolina y mezclas de los mismos.
- 20 4. Composición que comprende fenitoína para su utilización en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste en trastornos de comunicación; trastornos generalizados del desarrollo; y trastornos de ansiedad en una persona que padece dicho trastorno, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.
- 25 5. Composición que comprende fenitoína para su utilización en la mejora de la comprensión y/o de la fluidez de la lectura en una persona que padece dificultades de aprendizaje, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.
- 30 6. Composición que comprende fenitoína para su utilización en el tratamiento de la disfunción oculomotora en una persona que padece dificultades de aprendizaje, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.
- 35 7. Composición que comprende fenitoína para su utilización en el tratamiento de movimientos sacádicos oculares anormales en una persona, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.
8. Composición que comprende fenitoína para su utilización en la mejora de la planificación y la secuenciación motoras en las que actúa el cerebelo como mediador en una persona, en la que la dosis diaria de fenitoína es inferior a 60 mg.
9. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, que comprende además un psicoestimulante.
10. Composición para su utilización según la reivindicación 9, en la que el psicoestimulante se selecciona de entre el grupo que consiste en metilfenidato, anfetaminas, pemolina y mezclas de los mismos.