

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 047**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61K 31/4035** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010 E 10705949 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2395990**

54 Título: **Material y métodos para el tratamiento de trastornos del desarrollo que incluyen autismo idiopático y comórbido**

30 Prioridad:

**12.02.2009 US 151858 P**

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

**26.02.2015**

73 Titular/es:

**INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND  
TECHNOLOGY CORPORATION (100.0%)  
Office of Technology Transfer, 351 West 10th  
Street  
Indianapolis, IN 46202 , US**

72 Inventor/es:

**ERICKSON, CRAIG A.**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 530 047 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

Material y métodos para el tratamiento de trastornos del desarrollo que incluyen autismo idiopático y comórbido

## 5 Campo de la invención

Varios aspectos relacionados con la terapia farmacológica para el tratamiento de individuos con trastornos del desarrollo, tales como el autismo y el trastorno genético del síndrome X frágil.

Antecedentes

10

Los trastornos del espectro autista (ASD) se definen por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano como un amplio grupo de trastornos del desarrollo caracterizados por deficiencias en las interacciones sociales, problemas con la comunicación verbal y no verbal y conductas respectivas o actividades e intereses severamente limitados. Varias formas de autismo se incluyen en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR actualmente en su cuarta edición revisada y se enumeran como dos de las cinco categorías conocidas del trastorno generalizado del desarrollo. Los ASD están en el intervalo desde una forma severa del trastorno denominada trastorno autista (o autismo clásico) hasta una forma más leve denominada trastorno de Asperger. Puede decirse que un paciente que presenta síntomas de cualquiera de estos trastornos, pero que no satisfacen los criterios específicos de ninguna de las formas, tiene trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS).

20

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Mental un diagnóstico real del autismo requiere un examen clínico exhaustivo por un médico entrenado en esta área de la medicina o incluso un equipo de profesionales de la salud. Un diagnóstico individual se basa en la observación de las conductas de un paciente individual y la medición de la conducta del paciente con el uso de herramientas de detección tales como la Entrevista para el Diagnóstico del Autismo Revisada

25

(ADI-R) y la Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo (ADOS). El autismo comórbido tal como el autismo diagnosticado conjuntamente con afecciones tales como el síndrome de Down o el síndrome X frágil (FXS) comprende aproximadamente 15 por ciento de todas las formas de autismo, el 85 por ciento restante de los casos es de origen desconocido y se clasifica como autismo idiopático.

30

Dados los profundos efectos que las formas más severas de los trastornos del espectro autista, que incluyen las formas comórbida e idiopática del trastorno, tienen sobre las personas afectadas con estos trastornos y la falta de opciones de tratamiento eficaces disponibles para estas personas existe una necesidad apremiante de materiales y métodos para tratar a estos pacientes, varios aspectos y modalidades presentadas en la presente descripción intentan abordar esta necesidad.

35

La solicitud de patente de Estados Unidos US 2005/171067 A1 describe antagonistas de mGluR5, tales como SIB 1893 y MPEP, para el tratamiento del autismo, que incluye el autismo en pacientes que tienen síndrome X frágil.

40

La patente de Estados Unidos US 6,890,931 describe el uso de antagonistas de mGluR5 en el tratamiento o prevención de afecciones neurodegenerativas que incluyen el síndrome X frágil. En particular US 6,890,931 enseña que dichos tratamientos o prevención pueden emplear un compuesto que antagoniza un mGluR, de preferencia un compuesto que antagoniza un receptor del Grupo I tal como mGluR1, o mGluR5, y aún con mayor preferencia que es selectivo para mGluR5.

45

"Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action" (De Witte, y otros; CNS Drugs; Vol. 19, núm. 6; 2005; páginas 517-537), "Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors" (Harris Barton, y otros; Alcoholism, Clinical and Experimental Research; Vol. 26, núm. 12; diciembre 2002; páginas 1779-1793), Littleton (Alcoholism, Clinical and Experimental Research; Vol. 29, núm. 5; Suplemento de Mayo 2005; página 173a), y "Effects of acamprosate on neuronal receptors and ion channels expressed in *Xenopus oocytes*" (Reilly, y otros; Alcoholism, Clinical and Experimental Research; Vol. 32, núm. 2; febrero 2008; páginas 188-196), todos discuten varias propiedades y actividades biológicas del acamprosato análogo de la homotaurina.

50

## 55 Resumen de la invención

La invención proporciona una composición que incluye al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene síndrome X frágil.

60

La invención proporciona además una composición que incluye al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano, para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno del espectro autista.

Breve descripción de las figuras

**FIG. 1.** Tabla 1.

Breve descripción de la invención

Con el propósito de promover una comprensión de los principios de la nueva tecnología, ahora se hará referencia a las modalidades preferidas de esta, y se usará un lenguaje específico para describir las mismas.

La especificación describe un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno del espectro autista, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición que incluye al menos un análogo de homotaurina que disminuye la señalización glutamatérgica neuronal.

La especificación también describe un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno del espectro autista, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición que incluye al menos un análogo de homotaurina. El análogo de homotaurina empleado en dichos métodos son análogos de homotaurina que pueden disminuir la señalización glutamatérgica neuronal.

El trastorno del espectro autista es un trastorno del desarrollo que afecta la capacidad de un individuo de comunicarse, formar relaciones con otros y responder de forma adecuada al medio ambiente. Algunos individuos con trastorno del espectro autista son de alto funcionamiento, con habla e inteligencia dentro del intervalo normal. Otros individuos con trastorno del espectro autista pueden no hablar y/o tener grados variables de retraso mental. El trastorno del espectro autista puede incluir el síndrome de Asperger (referido también como "trastorno de Asperger"), autismo idiopático (por ejemplo, autismo de origen desconocido) y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS). El experto en la técnica será capaz de diagnosticar a un individuo con trastorno del espectro autista y determinar si el individuo tiene autismo idiopático, PDD-NOS o síndrome de Asperger, con el empleo de criterios clínicos bien conocidos como se describe, por ejemplo, en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSMMD) (4ta ed., págs. 70-71) Washington, D.C., American Psychiatric, 1994. Los criterios de diagnóstico ilustrativos enumerados en el DSMMD incluyen:

Trastorno autista

Una herramienta para la detección del autismo debe satisfacer las tres áreas principales definidas por la descripción del DSM-IV para el trastorno autista (# 1-3 debajo de A más abajo) para calificar una evaluación positiva de los primeros signos:

- A. Un total de seis (o más) elementos de (1), (2), y (3), con al menos dos de (1), y uno de (2) y (3):
  - (1) deficiencia cualitativa en la interacción social, como se manifiesta por al menos dos de las siguientes:
    - (a) deficiencia marcada en el uso de múltiples conductas no verbales, tales como mirar a los ojos, la expresión facial, posturas corporales, y gestos para regular la interacción social
    - (b) fracaso al desarrollar relaciones con sus iguales adecuadas para el nivel de desarrollo
    - (c) una falta de espontaneidad para compartir placeres, intereses, o logros con otras personas (por ejemplo, al no mostrar, traer, o señalar objetos de interés)
    - (d) falta de reciprocidad social o emocional
  - (2) deficiencias cualitativas en la comunicación, como se manifiesta por al menos una de las siguientes:
    - (a) atraso en, o falta total de, el desarrollo del lenguaje hablado (no acompañado de un intento de compensar a través de modos de comunicación alternativos tales como gestos o mímica)
    - (b) en individuos con habla adecuada, deficiencia marcada de la capacidad de iniciar o sostener una conversación con otros
    - (c) uso estereotipado y repetitivo del lenguaje o lenguaje idiosincrásico
    - (d) falta de juego imaginativo o juego de imitación social espontáneo, variado adecuado para el nivel de desarrollo
  - (3) patrones de conducta, intereses, y actividades restringidos, repetitivos, y estereotipados como se manifiesta por al menos uno de los siguientes:
    - (a) preocupación absorbente con uno o más patrones de interés estereotipados y restringidos que es anormal ya sea en intensidad o enfoque
    - (b) adherencia aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales
    - (c) manierismos motores estereotipados y repetitivos (por ejemplo, agitar o torcer la mano o el dedo o movimientos complejos de todo el cuerpo)
    - (d) preocupación persistente con partes de objetos

B. Atrasos o funcionamiento anormal en al menos una de las siguientes áreas, con aparición antes de los 3 años de edad: (1) interacción social, (2) lenguaje como se usa en la comunicación social, o (3) juego simbólico o imaginativo.

C. La perturbación no se explica mejor por el trastorno de Rett o el trastorno desintegrativo infantil.

5 Trastorno generalizado del desarrollo, no especificado (PDD-NOS)

10 El trastorno generalizado del desarrollo, no especificado (PDD-NOS) es un diagnóstico considerado frecuentemente para niños que muestran algunos signos de trastorno del espectro autista, pero que no satisfacen los criterios de diagnóstico específicos para otros trastornos generalizados del desarrollo (PDD) (ver, por ejemplo, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4ta ed., págs. 70-71) Washington, D.C., American Psychiatric, 1994). Deficiencias en las relaciones con sus iguales y sensibilidades inusuales se observan generalmente en individuos con PDD-NOS, mientras que las habilidades sociales están generalmente menos afectadas que en el autismo idiopático.

15 Esta categoría debe usarse cuando existe una deficiencia severa y generalizada en el desarrollo de la interacción social recíproca o las habilidades de comunicación verbal y no verbal, o cuando están presentes conductas, intereses, y actividades estereotipadas, pero no se satisfacen los criterios para un trastorno generalizado del desarrollo específico, esquizofrenia, trastorno de personalidad esquizotípica, o trastorno de personalidad por evitación. Por ejemplo, esta categoría incluye el "autismo atípico" -- presentaciones que no satisfacen los criterios para el trastorno autista debido a la edad tardía de aparición, sintomatología atípica, o sintomatología subumbral, o todas o cualquier combinación de estas.

Trastorno de Asperger (también referido en la presente descripción como "síndrome de Asperger")

25 En contraste con los individuos con autismo idiopático (autismo de origen desconocido) los individuos con síndrome de Asperger generalmente no manifiestan un atraso en el desarrollo del lenguaje hablado (ver, por ejemplo, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4ta ed., págs. 70-71) Washington, D.C., American Psychiatric, 1994). Sin embargo, pueden tener serias deficiencias en las habilidades sociales y de comunicación; y frecuentemente tienen rutinas y preocupaciones repetitivas, obsesivas con una materia en particular. Los intereses idiosincrásicos son comunes y pueden adoptar la forma de un interés inusual y/o muy circunscrito (por ejemplo, en los horarios de los trenes, el clima).

Una herramienta para la detección de Asperger/HFA debe satisfacer las seis áreas definidas por la descripción del DSM-IV del síndrome de Asperger (A-F más abajo) para calificar una evaluación positiva de los primeros signos:

35 A. Deficiencia cualitativa en la interacción social, como se manifiesta por al menos dos de las siguientes:

- (1) deficiencia marcada en el uso de múltiples conductas no verbales, tales como mirar a los ojos, la expresión facial, posturas corporales, y gestos para regular la interacción social
- (2) fracaso al desarrollar relaciones con sus iguales adecuadas para el nivel de desarrollo
- (3) una falta de espontaneidad para compartir placeres, intereses, o logros con otras personas (por ejemplo, al no mostrar, traer, o señalar objetos de interés)
- (4) falta de reciprocidad social o emocional

40 B. Patrones de conducta, intereses, y actividades restringidos, repetitivos, y estereotipados, como se manifiesta por al menos uno de los siguientes:

- (1) preocupación absorbente con uno o más patrones de interés estereotipados y restringidos que es anormal ya sea en intensidad o enfoque
- (2) adherencia aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales
- (3) manierismos motores estereotipados y repetitivos (por ejemplo, agitar o torcer la mano o el dedo o movimientos complejos de todo el cuerpo)
- (4) preocupación persistente con partes de objetos

50 C. La perturbación causa deficiencia clínicamente significativa en el área social, ocupacional, u otras áreas importantes de funcionamiento.

D. No existe atraso general clínicamente significativo en el lenguaje (por ejemplo, uso de palabras sueltas a la edad de 2 años, uso de frases comunicativas a la edad de 3 años).

55 E. No existe atraso clínicamente significativo en el desarrollo cognitivo o en el desarrollo de habilidades de autoayuda adecuadas para la edad, la conducta adaptativa (que no sea en la interacción social), y la curiosidad acerca del medio ambiente en la infancia.

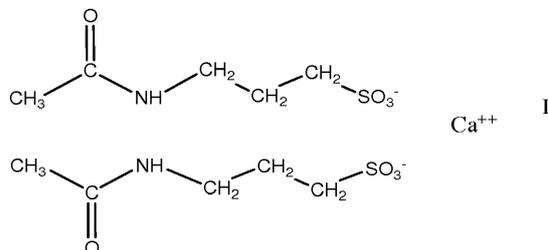
F. No se satisfacen los criterios para otro trastorno generalizado del desarrollo específico o la esquizofrenia.

"Análogo de homotaurina", como se usa en la presente descripción, significa un compuesto que tiene una estructura que es similar a la taurina pero que difiere en al menos un elemento. Por ejemplo, taltrimida (Fórmula II), acamprosato de calcio (Fórmula I) y tauromustina (Fórmula III) son análogos de homotaurina (Gupta, R.C., y otros, Curr. Medicinal Chem. 12:2021-2039 (2005)).

60



grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano. En una modalidad particular, la sal de sulfonato de acetilaminopropano puede incluir un sulfonato de acetilaminopropano cálcico representado por la Fórmula I:



El al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano empleado en alguno de los usos médicos de la invención (por ejemplo, sulfonato de acetilaminopropano cálcico, Fórmula I) puede administrarse al sujeto a una dosis de al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente una dosis de 333 mg, aproximadamente una dosis de 666 mg, aproximadamente una dosis de 999 mg, aproximadamente una dosis de 1332 mg, aproximadamente una dosis de 1665 mg, aproximadamente una dosis de 1998 mg, aproximadamente una dosis de 2331 mg, aproximadamente una dosis de 2664 mg y aproximadamente una dosis de 2997 mg. El al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano (por ejemplo, Fórmula I) empleado en los usos médicos de la invención puede administrarse al sujeto en una dosis de aproximadamente 1221 mg/día o en una dosis de entre aproximadamente 333 mg/día a aproximadamente 1999 mg/día. En una modalidad, al sujeto se le administra una dosis del al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano (por ejemplo, Fórmula I) de aproximadamente una dosis de 333 mg. En otra modalidad, al sujeto se le administra una dosis del al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano (por ejemplo, Fórmula I) de aproximadamente una dosis de 666 mg.

El al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano (por ejemplo, Fórmula I) puede administrarse al sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) diariamente en una dosis única o en múltiples dosis (por ejemplo, dos dosis, tres dosis, cuatro dosis, cinco dosis, seis dosis, siete dosis, ocho dosis, nueve dosis, diez dosis) al día. La dosificación y la frecuencia de dosificación del sujeto dentro del conocimiento del experto en la técnica pueden basarse en la edad, otros medicamentos y la tolerancia del al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano.

En otra modalidad, la invención es un uso médico para el tratamiento de un sujeto que tiene síndrome X frágil, que utiliza una composición que incluye al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano. El al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano empleado para tratar al sujeto que tiene síndrome X frágil, autismo o una combinación de autismo y síndrome X frágil puede disminuir la señalización glutamatérgica neuronal. El sujeto que tiene síndrome X frágil tratado con los usos médicos de la invención puede tener además un trastorno del espectro autista.

Aún en otra modalidad, la invención es un uso médico para el tratamiento de un humano que tiene síndrome X frágil, que utiliza una composición que incluye la Fórmula I, en donde la composición es para la administración al sujeto en una dosis de aproximadamente 333 mg a una frecuencia de al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en dos veces al día y tres veces al día. El humano tratado con la Fórmula I que tiene síndrome X frágil puede tener además un trastorno del espectro autista.

Aún en otra modalidad, la invención es un uso médico para el tratamiento de un humano que tiene un trastorno del espectro autista, que utiliza una composición que incluye la Fórmula I, en donde la composición es para la administración al sujeto en una dosis de aproximadamente 333 mg a una frecuencia de al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en dos veces al día y tres veces al día. El humano que tiene trastorno del espectro autista que es tratado mediante la administración de la Fórmula I puede tener además síndrome X frágil.

"Cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente descripción, significa una cantidad de un análogo de homotaurina, tal como al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano, que disminuye o alivia los síntomas de al menos una

afección seleccionada del grupo que consiste en un trastorno del espectro autista y síndrome X frágil. El experto en la técnica será capaz de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de homotaurina para su uso en los usos médicos descritos en la presente descripción.

5 Los usos médicos de la invención pueden incluir además el uso de composiciones que tratan la irritabilidad, la ansiedad, la falta de atención y la hiperactividad en los sujetos, según sea necesario (referido como "tratamiento adicional"). El tratamiento adicional puede ser para la administración antes o después de la administración del análogo de homotaurina al sujeto. Las composiciones adecuadas para la administración al sujeto además del análogo de homotaurina pueden incluir, por ejemplo, aripiprazol y risperidona en un sujeto que tiene autismo; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) para tratar la ansiedad y estimulantes para tratar los síntomas similares a ADHD en sujetos con síndrome X frágil; estimulantes, alfa 2-agonistas y atomoxetina para manejar los síntomas similares a ADHD y SSRI; y mirtazapina para la ansiedad en sujetos con autismo idiopático. El experto en la técnica será capaz de identificar sujetos que necesiten tratamiento adicional y el tratamiento adicional que se requiere.

15 El FXS representa la causa conocida más común de autismo y trastornos relacionados. Aproximadamente 1 en 4 (25%) a 1 en 3 (33%) individuos con FXS además satisfacen los criterios para el trastorno autista (King, State y otros 1997; Bailey, Hatton y otros 2001; Rogers, Wehner y otros 2001). Se considera que aproximadamente 2 en 3 (67%) varones con FXS exhiben conducta consistente con el fenotipo de autismo más amplio (Clifford, Dissanayake y otros 2007).

20 Los experimentos que utilizan modelos celulares y animales, en años recientes han contribuido a la comprensión de la posible etiología del FXS. Parte de este trabajo ha reportado que la activación excesiva del receptor metabotrópico del glutamato (específicamente la activación del mGluR5) puede estar implicada en la patogénesis del FXS (Bear, Huber y otros 2004; Bear 2005; Dolen y Bear 2005; Dolen, Osterweil y otros 2007; Bear, Dolen y otros 2008; Dolen y Bear 2008). En algunos experimentos, la MPEP (2-metil-6-feniletinil)-piridina) antagonista del mGluR5 ha demostrado su aparente capacidad de revertir aspectos del fenotipo FXS en modelos animales para el síndrome (McBride, Choi y otros 2005; Yan, Rammal y otros 2005; Tucker, Richards y otros 2006; Dolen, Osterweil y otros 2007).

30 El síndrome X frágil (FXS) es la forma hereditaria más común de discapacidad intelectual. El FXS es el resultado de la expansión inestable de la repetición del trinucleótido cisteína-guanina-guanina (CGG) (>200 repeticiones) dentro de la región promotora del gen 1 de retraso mental por X frágil (FMR1) ubicado cerca del brazo largo del cromosoma X (Pieretti, Zhang y otros 1991). Esta expansión conduce al silenciamiento transcripcional del gen FMR1 y la ausencia de la proteína de retraso mental por X frágil (FMRP) (Devys, Lutz y otros 1993). Debido a la ubicación del gen FMR1 en el cromosoma X, las hembras con la mutación completa, generalmente, son afectadas de forma más leve que los varones como consecuencia de la producción potencial de FMRP a partir del alelo FMR1 no mutado. La frecuencia génica de la mutación completa es aproximadamente 1/2500 (Hagerman 2008).

40 La FMRP es una proteína de unión al ARN importante para la madurez dendrítica y la plasticidad sináptica (Greenough, Klintsova y otros 2001). Este papel importante en el desarrollo cortical probablemente se debe en parte a la acción de la FMRP como un inhibidor del producto final de la traducción del ARN dendrítico mediada por receptores metabotrópicos del glutamato del grupo 1 (mGluR1 y mGluR5) (Bear, Huber y otros 2004; Ronesi y Huber 2008). El impacto de la activación en exceso de mGluR debido a la pérdida del control inhibitorio de FMRP puede observarse en el modelo de ratón con FMR1 desactivado. En este modelo, el exceso de depresión a largo plazo (LTD) del cerebelo y el hipocampo, la internalización en exceso del receptor AMPA, la morfología dendrítica anormal, y la reducción del umbral de los ataques son todos consistentes con la activación excesiva de mGluR del grupo 1 (Bear, Huber y otros 2004).

45 Se han estudiado algunas de las implicaciones del tratamiento de la activación excesiva de mGluR. En el modelo de ratón, la regulación negativa de mGluR por tratamiento con la MPEP (2-metil-6-(feniletinil)-piridina) y otros antagonistas de mGluR5 ha demostrado revertir las características fenotípicas, que incluyen ataques audiogénicos, inhibición prepulso alterada (PPI), e hiperactividad en campo abierto (Chuang, Zhao y otros 2005; Yan, Rammal y otros 2005; de Vrij, Levenga y otros 2008). La MPEP ha rescatado la conducta de cortejo aberrante en el modelo de *Drosophila* del FXS (McBride, Choi y otros 2005). La regulación genética negativa de mGluR5 ejecutada mediante el cruzamiento de un ratón con FMR1 desactivado con uno heterocigótico para mGluR5 desactivado resultó en la reversión de varias características del FMR1 desactivado, que incluyen cambios dendríticos espinales y síntesis de proteínas en exceso (Dolen y Bear 2008).

55 Berry-Kravis y sus colegas (2008) realizaron un ensayo piloto de dosis única del antagonista de mGluR5 fenobam (50-150 mg) enfocado en la evaluación de la tolerabilidad y la farmacocinética en doce adultos (6 varones, 6 hembras; edad media, 23.9 +/-5.4 años) con mutación completa del FXS (Berry-Kravis, Hessl y otros 2009). El fenobam generalmente se toleró bien con solo 3 (25%) sujetos que exhibieron sedación leve. Se observó una amplia variabilidad farmacocinética entre los sujetos. Seis (50%) sujetos mostraron al menos un 20% de mejora en PPI una hora después de la dosificación de fenobam. Los autores reportaron que nueve (75%) sujetos experimentaron beneficio clínico, que incluye la reducción de la hiperactividad y la ansiedad que no fue dependiente de la dosis y no se correlacionó completamente con la respuesta de PPI.

El acamprosato, acetilhomotaurina cálcica, también conocido como 3-acetamidopropano-1-ácido sulfónico, está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos para administrarlo a pacientes para el mantenimiento de la abstinencia del alcohol en pacientes con dependencia del alcohol. Ver por ejemplo, la publicación internacional número WO 02/102388 A3, incorporada como referencia en la presente descripción en su totalidad.

Investigaciones recientes del mecanismo de acción del acamprosato se han enfocado en el antagonismo de mGluR5 (Harris, Prendergast y *otros* 2002; Blednov y Adron Harris 2008; Gupta, Syed y *otros* 2008). En especímenes de cerebro de rata, Harris y *otros* (2002) demostraron inicialmente que el acamprosato tenía características funcionales y de unión consistentes con un antagonista de mGluR combinadas con similitud funcional al antagonista no competitivo SIB-1893 de mGluR5 (Harris, Prendergast y *otros* 2002). El acamprosato y la MPEP se han asociado con el aumento de los efectos sedantes del alcohol y la reducción de la abstinencia del alcohol en ratones; no se observaron efectos del acamprosato o la MPEP en ratones con mGluR5 desactivado (Blednov y Adron Harris 2008). Gupta y sus colegas (2008) demostraron que el acamprosato y la MPEP redujeron en dependencia de la dosis el consumo de etanol en el modelo de ratón que bebe en la oscuridad (Gupta, Syed y *otros* 2008). En un reporte conflictivo, a concentraciones típicamente alcanzadas en humanos, el acamprosato no moduló la función de muchos neuroreceptores, que incluyen los receptores mGluR, en un estudio electrofisiológico en *Xenopus oocytes* (Reilly, Lobo y *otros* 2008). Datos preclínicos adicionales han señalado al antagonismo potencial débil del receptor NMDA, el agonismo del receptor de GABA(A), y los efectos antioxidantes como contribuyentes potenciales al efecto del fármaco en la abstinencia temprana al alcohol (Mann, Kiefer y *otros* 2008).

En este reporte, no se observaron efectos del acamprosato o la MPEP en ratones con mGluR5 desactivado (Blednov y Adron Harris 2008). Además recientemente, Gupta y *otros* (2008) demostraron que el acamprosato y la MPEP redujeron en dependencia de la dosis el consumo de etanol en el modelo de ratón que bebe en la oscuridad (Gupta, Syed y *otros* 2008). Y la MPEP, por sí misma, ha demostrado revertir posiblemente algunos aspectos del fenotipo FXS en varios modelos animales para la afección.

De acuerdo con las directrices actuales de la FDA el acamprosato puede administrarse a pacientes humanos a un nivel de dosificación de aproximadamente 1,998 mg/kg/día que es la dosificación aprobada por la FDA de los Estados Unidos para el acamprosato usado para tratar la dependencia del alcohol en adultos. La sal de calcio del compuesto está disponible comercialmente y se vende en tabletas que incluyen aproximadamente 333 mg del ingrediente activo por tableta. Las tabletas que tienen un revestimiento entérico están disponibles además para administrar a pacientes que son capaces de tragar tabletas.

En algunas modalidades a los pacientes que ya han sido tratados con el uso de fármacos psicotrópicos se les permite continuar el uso de estos fármacos durante todo el estudio siempre que la dosis de fármacos psicotrópicos permanezca igual durante el ensayo. Las medidas de los principales resultados experimentales en los estudios reportados en la presente descripción y cualquiera de los estudios y evaluaciones clínicas en curso incluyen pruebas tales como la escala de Impresión Clínica Global de Mejora (CGI-I) (Guy 1976) y la Lista de verificación de la Conducta Aberrante (ABC) (Aman, Singh y *otros* 1985). La ABC está compuesta de subescalas de conductas que incluyen Aislamiento social, Irritabilidad, Estereotipia, Hiperactividad, y Habla inadecuada. La ABC se usa comúnmente en ensayos de fármacos que implican personas con discapacidad del desarrollo y la puntuación compuesta de la medida ha demostrado buena confiabilidad como una medida de los resultados específicamente en personas con FXS (Berry-Kravis, Krause y *otros* 2006). Las respuestas al tratamiento con el uso de estas pruebas se determinan al puntuar las conductas de los pacientes con una puntuación CGI-I de "mucho mejor" o "muy mejorado" y un 25% o más de mejora en la puntuación compuesta de la ABC. La tolerabilidad del acamprosato puede evaluarse fácilmente durante todo el curso del tratamiento con el fármaco a través del uso de listas de verificación de perfiles de efectos secundarios estándar en todas las visitas del estudio y mediante las siguientes medidas iniciales y de terminación del estudio: examen físico; estudios de laboratorio que incluyen hemograma completo, panel metabólico completo, y panel de lípidos; electrocardiogramas.

## EXPERIMENTAL

### 1. Tratamiento de varones adultos jóvenes que presentan FXS de mutación completa.

Esta muestra de estudio incluyó 4 varones adultos jóvenes (edad media, 20.3 años; intervalo, 18-23 años) con FXS de mutación completa. Los padres de cada paciente dieron su consentimiento informado, escrito para el tratamiento dentro de la clínica. Todos los pacientes tenían un diagnóstico clínico de trastorno autista (autismo) comórbido utilizando el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Edición, Criterios de Revisión del Texto (American Psychiatric Association 2000). Los pacientes A y B tuvieron este diagnóstico corroborado por la Entrevista para el Diagnóstico de Autismo Revisada (ADI-R) (Lord, Rutter y *otros* 1994). Al inicio del estudio, cada paciente tenía comunicación lingüística. Dos pacientes (A, B) que recibían fármacos psicotrópicos concomitantes continuaron a las mismas dosis durante el ensayo (ver Tabla 1).

El acamprosato se inició a 666 mg cada mañana y aumentó en incrementos de 666 mg cada 2 semanas según se tolerara hasta una dosis máxima de 666 mg tres veces diarias (dosis recomendada para el tratamiento de adultos dependientes del alcohol) (Forest Pharmaceuticals 2005). Antes de alcanzar una dosis de mantenimiento, y entre visitas clínicas mensuales, se hicieron llamadas telefónicas cada dos semanas al cuidador principal para evaluar la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al fármaco. La mejora global, medida por la escala de Impresiones Clínicas Globales de Mejora (Guy 1976) (CGI-1) se asignó en el momento de la última visita de seguimiento. La escala CGI-I se evalúa de 1-7 (1= muy mejorado; 2=mucho mejor; 3= mínimamente mejorado; 4= sin cambio; 5= mínimamente peor; 6= mucho peor; 7= muy empeorado). Las evaluaciones CGI-I describieron el cambio en los síntomas objetivos definidos en la visita inicial (ver Tabla 1). Los pacientes se consideraron sensibles al tratamiento si se les asignó una puntuación CGI-I de 1 o 2 en la visita de seguimiento final. Este estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional local y, por lo tanto, se ha realizado de acuerdo con los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964.

## Resultados

### Caso 1

A es un varón caucásico de 20 años de edad con discapacidad intelectual leve. Además de los elementos característicos del autismo (deficiencia social, deficiencia en la comunicación, fenómenos repetitivos), A tenía una historia de agresión física significativa, ansiedad, falta de atención, e hiperactividad. Ensayos anteriores de aripiprazol y risperidona no tuvieron éxito para limitar la agresión de A. Además de su régimen de medicación actual, que incluye propanolol, dextroanfetamina, y ziprasidona, se inició un ensayo de acamprosato dirigido a la agresión y a las deficiencias sociales y de comunicación. El acamprosato se comenzó a 666 mg cada mañana y se aumentó hasta una dosis objetivo de 666 mg tres veces diarias durante 4 semanas. Durante el tratamiento de 44 semanas, A exhibió aumento del uso del lenguaje comunicativo marcado por un vocabulario expresivo más amplio, aumento de la complejidad gramatical del habla, y mejora de las habilidades pragmáticas. Por ejemplo, dentro de 2 semanas de alcanzar su dosis máxima, A según se informa comenzó a iniciar de forma adecuada la conversación con vecinos a medida que pasaban por su casa mientras estaba sentado en su porche delantero. El aumento de la longitud media de las expresiones de A cuando respondía a las preguntas fue claro en cada visita de seguimiento. Además, A exhibió disminución de la agresión física, del uso de lenguaje obsceno, y de la rebeldía durante el ensayo de acamprosato. Se consideró que estaba "muy mejorado" según se determinó por una puntuación CGI-I de 1. No se observaron o reportaron efectos adversos.

### Caso 2

B es un varón caucásico de 18 años de edad con discapacidad intelectual moderada. B tenía una historia de agresión física intermitente que se redujo de forma significativa con aripiprazol. Se comenzó un ensayo de acamprosato dirigido a las deficiencias en las habilidades sociales y la deficiencia en la comunicación. Al inicio del estudio, B exhibió deficiencia significativa en la pragmática del lenguaje, la complejidad gramatical del habla, y el vocabulario expresivo. Pocas veces usaría palabras sueltas en entornos sociales y solo en ocasiones utilizó oraciones cortas con miembros cercanos de la familia en el hogar. El acamprosato se comenzó a 666 mg cada mañana y se aumentó hasta una dosis objetivo de 666 mg tres veces diarias durante 4 semanas. B experimentó náuseas y emesis intermitentes requiriendo una reducción de la dosis a 666 mg dos veces diarias. Durante 40 semanas de tratamiento con acamprosato, utilizó oraciones completas coherentes en entornos sociales por primera vez, lo que sorprendió a amigos de la familia y a sus iguales. Durante las visitas de seguimiento, fueron evidentes el aumento de la complejidad gramatical del habla, el vocabulario expresivo, y el uso pragmático del lenguaje de B. Se consideró que estaba "muy mejorado" según se determinó por una puntuación CGI-I de 1.

### Caso 3

C es un varón caucásico de 23 años de edad con discapacidad intelectual moderada. Sus principales síntomas objetivos eran síntomas centrales del autismo, que incluyen deficiencias de habilidades sociales y conducta repetitiva marcada por preguntas repetitivas. C fue incapaz de tolerar la dosificación inicial de la monoterapia con acamprosato comenzada a 666 mg cada mañana debido a la sedación y la emesis. Con una reducción de la dosis a 333 mg diarios, la sedación y la emesis remitieron y continuó con el fármaco por 24 semanas. La pragmática del lenguaje de C se describió como mejorada, marcada por un aumento de la capacidad de comunicar sus necesidades e intereses de maneras socialmente adecuadas. Se describió que hacía preguntas más adecuadas y no sólo repetitivas, y generalmente "hablaba más dentro del tema". Fue considerado "mucho mejor" según se determinó por una puntuación CGI-I de 2.

### Caso 4

D es un varón caucásico de 18 años de edad con discapacidad intelectual leve. Sus principales síntomas objetivos fueron la irritabilidad y síntomas centrales de PDD-NOS que incluyen deficiencias en la comunicación social. D se

5 dosificó hasta 666 mg tres veces diarias, pero desarrolló malestar gastrointestinal en la dosificación de tres veces diarias. Un cambio en la dosificación a 999 mg dos veces diarias fue bien tolerado para la duración de un total de 28 semanas de tratamiento con acamprosato. D se mantuvo con dosificación concomitante estable de aripiprazol, clonidina, y fluoxetina durante el tratamiento con acamprosato. Durante el tratamiento con acamprosato, D se describió como que exhibía un uso más adecuado de las oraciones que incluye el uso de un vocabulario más amplio. D fue generalmente más comunicativo durante el tratamiento. D exhibió reducción de la conducta irritable durante todo el tratamiento con acamprosato. Fue considerado "mucho mejor" según se determinó por una puntuación CGI-I de 2.

10 La dosis final media de acamprosato para los cuatro participantes varones adultos jóvenes con FXS fue 1415 mg/día (intervalo, 333-1998 mg/día). Los pacientes recibieron el fármaco por un mínimo de 24 semanas (duración media, 34 semanas; intervalo, 24-44 semanas). Los 4 pacientes se consideraron sensibles. Cada sujeto exhibió un cambio positivo en el lenguaje expresivo, que incluye elementos de mejora de la pragmática, la complejidad gramatical, y el vocabulario. Este aumento en la comunicación lingüística no se asoció con una reducción de la desviación de la mirada u otras formas de comunicación no verbal deficientes. Un sujeto experimentó sedación y dos experimentaron náuseas y/o emesis que parecieron estar relacionadas con la dosis.

### 2. Tratamiento de menores diagnosticados con FXS de mutación completa.

20 En este estudio, el acamprosato se inició a 333 mg cada mañana y se aumentó en incrementos de 333 mg cada 2 semanas según se tolerara hasta una dosis máxima de 666 mg tres veces diarias (dosis recomendada para el tratamiento de adultos dependientes del alcohol) (Forest Pharmaceuticals 2005). Antes de alcanzar una dosis de mantenimiento, y entre visitas clínicas mensuales, se hicieron llamadas telefónicas cada dos semanas al cuidador principal para evaluar la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al fármaco. La dosificación del fármaco se mantuvo a un nivel consistente a menos que el paciente exhibiera efectos secundarios intolerables debido a la terapia. La mejora global, medida por la escala de Impresiones Clínicas Globales de Mejora (Guy 1976) (CGI-I) se asignó en el momento de la última visita de seguimiento. La escala CGI-I se evalúa de 1-7 (1= muy mejorado; 2=mucho mejor; 3= mínimamente mejorado; 4= sin cambio; 5= mínimamente peor; 6= mucho peor; 7= muy empeorado). Las evaluaciones CGI-I describieron el cambio en los síntomas objetivos definidos en la visita inicial (ver Tabla 1). Los pacientes se consideraron sensibles al tratamiento si se les asignó una puntuación CGI-I de 1 o 2 en la visita de seguimiento final.

#### 30 Caso 5

35 E es un varón caucásico de 9 años de edad con discapacidad intelectual leve y FXS de mutación completa. Sus principales síntomas objetivos incluyen el uso social del lenguaje, la falta de atención, la hiperactividad, y la relación social general. E tiene un diagnóstico comórbido de PDD-NOS. E se mantuvo en una dosis estable de aripiprazol concomitante durante todo el tratamiento con acamprosato. E se mantuvo en una dosis inicial de acamprosato a 333 mg cada mañana debido a la suficiente respuesta al tratamiento a esta dosis durante 6 semanas de tratamiento. Durante el tratamiento, E fue descrito por su madre como si pareciera que "su cerebro ha regresado." E exhibió mejora en la pragmática del lenguaje, mejora del enfoque, y se mantuvo más calmado durante el uso del acamprosato. Fue considerado "muy mejorado" según se determinó por una puntuación CGI-I de 1.

### 3. Tratamiento de menores diagnosticados con autismo idiopático.

45 En este estudio, el acamprosato se inició a 333 mg cada mañana y se aumentó en incrementos de 333 mg cada 2 semanas según se tolerara hasta una dosis máxima de 666 mg tres veces diarias (dosis recomendada para el tratamiento de adultos dependientes del alcohol) (Forest Pharmaceuticals 2005). Antes de alcanzar una dosis de mantenimiento, y entre visitas clínicas mensuales, se hicieron llamadas telefónicas cada dos semanas al cuidador principal para evaluar la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al fármaco. La dosificación del fármaco se mantuvo a un nivel consistente a menos que el paciente protestara por efectos secundarios intolerables debido a la terapia. La mejora global, medida por la escala de Impresiones Clínicas Globales de Mejora (Guy 1976) (CGI-I) se asignó en el momento de la última visita de seguimiento. La escala CGI-I se evalúa de 1-7 (1= muy mejorado; 2=mucho mejor; 3= mínimamente mejorado; 4= sin cambio; 5= mínimamente peor; 6= mucho peor; 7= muy empeorado). Las evaluaciones CGI-I describieron el cambio en los síntomas objetivos definidos en la visita inicial (ver Tabla 1). Los pacientes se consideraron sensibles al tratamiento si se les asignó una puntuación CGI-I de 1 o 2 en la visita de seguimiento final. Este estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional local y, por lo tanto, se ha realizado de acuerdo con los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964.

#### 55 Caso 6

60 F es un varón de 10 años de edad con trastorno autista idiopático y discapacidad intelectual leve. Sus principales síntomas objetivos del tratamiento fueron la respuesta social y el uso del lenguaje. Recibió tratamiento con acamprosato por 14 semanas con una dosificación final de 666 mg en la mañana, 333 mg al mediodía, y 333 mg en la noche. F padeció de heces sueltas durante el tratamiento con acamprosato. Para F el tratamiento con acamprosato se asoció con

mejores respuestas sociales, aumento de las verbalizaciones, y mejora del contacto visual. Fue considerado "mucho mejor" según se determinó por una puntuación CGI-I de 2.

Caso 7

5 G es un varón de 13 años de edad con trastorno autista idiopático y discapacidad intelectual moderada. Sus principales síntomas objetivos del tratamiento fueron la respuesta social y la falta de atención. Recibió tratamiento con acamprosato por 10 semanas con una dosificación final de 333 mg dos veces diarias. G se mantuvo en dosificación estable de tratamiento con atomoxetina concomitante durante todo su ensayo de acamprosato. Para G el tratamiento con acamprosato se asoció con mejor atención y conducta social levemente mejorada. Fue considerado "mínimamente mejorado" según se determinó por una puntuación CGI-I de 3.

Caso 8

15 H es una hembra de 12 años de edad con trastorno autista idiopático y discapacidad intelectual moderada. Sus principales síntomas objetivos del tratamiento fueron la respuesta social y el uso del lenguaje. Recibió tratamiento con acamprosato por 28 semanas con una dosificación final de 333 mg tres veces diarias. Se mantuvo en dosificación estable de risperidona y clonidina concomitantes durante todo su tratamiento con acamprosato. Para H el tratamiento con acamprosato se asoció con el aumento del uso de palabras sueltas, comunicación social generalmente mejorada, y mejora del contacto visual. Fue considerada "muy mejorada" según se determinó por una puntuación CGI-I de 1.

Caso 9

25 I es un varón de 11 años de edad con trastorno autista idiopático y discapacidad intelectual moderada. Sus principales síntomas objetivos del tratamiento fueron la respuesta social y el uso del lenguaje. Recibió tratamiento con acamprosato por 20 semanas con una dosificación final de 333 mg tres veces diarias. I se mantuvo en dosificación estable de sertralina concomitante durante su ensayo de acamprosato. Para I, el tratamiento con acamprosato se asoció con mejora inicial de la conducta social que decayó después de 8-12 semanas de tratamiento. I padeció además de reducción del apetito y malestar gastrointestinal durante el tratamiento. Fue descrito como "sin cambio" según se determinó por una puntuación CGI-I de 4.

Caso 10

35 J es un varón de 6 años de edad con trastorno autista idiopático y discapacidad intelectual severa. Sus principales síntomas objetivos del tratamiento fueron la respuesta social, la falta de atención, y el uso del lenguaje. Recibió tratamiento con acamprosato por 20 semanas con una dosificación final de 333 mg tres veces diarias. Para J el tratamiento con acamprosato se asoció con la mejora en el seguimiento de instrucciones, mejor enfoque, y aumento del uso de la comunicación con gestos. J padeció de reducción del apetito durante el tratamiento con acamprosato. Fue considerado "mucho mejor" según se determinó por una puntuación CGI-I de 2.

Caso 11

45 K es un varón de 8 años de edad con trastorno autista idiopático y discapacidad intelectual moderada. Sus principales síntomas objetivos del tratamiento fueron la respuesta social, la falta de atención, y el uso del lenguaje. Recibió tratamiento con acamprosato por 30 semanas con una dosificación final de 666 mg en la mañana, 333 mg al mediodía, y 333 mg en la noche. K padeció de reducción del apetito y malestar gastrointestinal que decayeron después de varias semanas de tratamiento con acamprosato. Para K el tratamiento con acamprosato se asoció con el aumento del uso significativo de las palabras, mejores relaciones sociales, y mejor enfoque. Fue considerado "mucho mejor" según se determinó por una puntuación CGI-I de 2.

50 Los seis menores (edad media 10.3 años; intervalo 6-13 años) con autismo idiopático se trataron con una dosis media de acamprosato de 999 mg/día durante una media de 20.33 semanas de tratamiento.

55 Todos excepto uno de los 11 pacientes tratados con acamprosato cálcico en este estudio mostraron una mejora medible en evaluaciones de funcionalidad estándar. En general, el uso de acamprosato se asoció con aumento del uso del lenguaje comunicativo en todos los sujetos. En todos los casos se observó cambio en el lenguaje pragmático, ya que la comunicación lingüística fue de naturaleza más social y el contenido más adecuado para el contexto de una discusión dada. A pesar de la mejora en la pragmática, los aspectos no verbales de la comunicación social que incluyen mirar a los ojos, no parecieron cambiar de forma significativa. El acamprosato puede mejorar las medidas estándar del lenguaje expresivo, que incluyen la evaluación de la longitud media de las expresiones, el vocabulario, y la pragmática del habla, junto con medidas sistemáticas de conductas de interferencia tales como la agresión.

60 La mayor parte de los pacientes humanos tanto adultos como menores diagnosticados con una forma de trastorno del

espectro autista, muestra mejora medible cuando se tratan con acamprosato. Estos estudios clínicos demuestran que el acamprosato puede mejorar, por ejemplo, la conducta social y el uso del lenguaje, lo que resulta en un tratamiento notable de los síntomas centrales del autismo y/o síndrome X frágil, que incluyen deficiencias sociales y de comunicación en estos individuos. Además de estos notables e inesperados resultados aún otras ventajas del uso de acamprosato para tratar trastornos del espectro autista incluyen la disponibilidad comercial del fármaco, interacciones fármaco-fármaco limitadas dada la falta de metabolismo hepático, y perfiles farmacocinéticos y de seguridad demostrados en adultos humanos.

Las propiedades potenciales adicionales del acamprosato, que incluyen antagonismo leve al receptor NMDA y agonismo a GABA(A), podrían ser responsables también de la respuesta al tratamiento observada. La posible contribución de estos efectos del tratamiento no mediados por mGluR5 es apoyada por un reporte de efectos modestos del tratamiento con el uso del antagonista no competitivo del receptor NMDA memantina en un estudio abierto en 6 personas con FXS y un trastorno del espectro autista comórbido (Erickson, Mullett y otros 2009).

## Referencias

Aman, M. G., N. N. Singh, y otros (1985). "The Aberrant Behavior Checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects." *American Journal of Mental Deficiency* 5: 485-491.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Four Edition, Text Revision*. Washington, D.C., American Psychiatric Association.

Bailey, D. B., Jr., D. D. Hatton, y otros (2001). "Autistic behavior, FMR1 protein, and developmental trajectories in young males with fragile X syndrome." *J Autism Dev Disord* 31(2): 165-74.

Bear, M. F. (2005). "Therapeutic implications of the mGluR theory of fragile X mental retardation." *Genes Brain Behav* 4(6): 393-8.

Bear, M. F., G. Dolen, y otros (2008). "Fragile X: translation in action." *Neuropsychopharmacology* 33(1): 84-7.

Bear, M. F., K. M. Huber, y otros (2004). "The mGluR theory of fragile X mental retardation." *Trends Neurosci* 27(7): 370-7.

Berry-Kravis, E., D. Hessler, y otros (2009). "A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome." *J Med Genet* 46(4): 266-71.

Berry-Kravis, E., S. E. Krause, y otros (2006). "Effect of CX516, an AMPA-modulating compound, on cognition and behavior in fragile X syndrome: a controlled trial." *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(5): 525-40.

Blednov, Y. A. y R. Adron Harris (2008). "Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) regulation of ethanol sedation, dependence and consumption: relationship to acamprosate actions." *Int J Neuropsychopharmacol* 11(6): 775-93.

Chuang, S. C., W. Zhao, y otros (2005). "Prolonged epileptiform discharges induced by altered group I metabotropic glutamate receptor-mediated synaptic responses in hippocampal slices of a fragile X mouse model." *J Neurosci* 25(35): 8048-55.

Clifford, S., C. Dissanayake, y otros (2007). "Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation." *J Autism Dev Disord* 37(4): 738-47.

de Vrij, F. M., J. Levenge, y otros (2008). "Rescue of behavioral phenotype and neuronal protrusion morphology in Fmr1 KO mice." *Neurobiol Dis* 31(1): 127-32.

Devys, D., Y. Lutz, y otros (1993). "The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation." *Nat Genet* 4(4): 335-40.

Dolen, G. y M. F. Bear (2005). "Courting a cure for fragile X." *Neuron* 45(5): 642-4.

Dolen, G. y M. F. Bear (2008). "Role for metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) in the pathogenesis of fragile X syndrome." *J Physiol* 586(6): 1503-8.

Dolen, G., E. Osterweil, y otros (2007). "Correction of fragile X syndrome in mice." *Neuron* 56(6): 955-62.

- Erickson, C. A., J. E. Mullett, y otros (2009). "Open-Label Memantine in fragile X syndrome." *J Autism Dev Disord*.
- 5 Forest Pharmaceuticals, I. (2005). "Campral Product Information." Obtenido el 17 de agosto de 2009, de [http://www.frx.com/pi/campral\\_pi.pdf](http://www.frx.com/pi/campral_pi.pdf).
- Greenough, W. T., A. Y. Klintsova, y otros (2001). "Synaptic regulation of protein synthesis and the fragile X protein." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(13): 7101-6.
- 10 Gupta, T., Y. M. Syed, y otros (2008). "Acute effects of acamprosate and MPEP on ethanol Drinking-in-the-Dark in male C57BL/6J mice." *Alcohol Clin Exp Res* 32(11): 1992-8.
- Guy, W. (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology, Publicación núm. 76-338. Washington, DC, Estados Unidos DHEW, NIMH.
- 15 Hagerman, P. J. (2008). "The fragile X prevalence paradox." *J Med Genet* 45(8): 498-9.
- Hagerman, R., E. Berry-Kravis, y otros (2008). "Trial of fenobam, an mGluR5 antagonist, in adults with fragile X syndrome." *J Intellect Disabil Res* 52(10): 814.
- 20 Hagerman, R. J. (2006). "Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration." *J Dev Behav Pediatr* 27(1): 63-74.
- Hagerman, R. J., M. Y. Ono, y otros (2005). "Recent advances in fragile X: a model for autism and neurodegeneration." *Curr Opin Psychiatry* 18(5): 490-6.
- 25 Harris, B. R., M. A. Prendergast, y otros (2002). "Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors." *Alcohol Clin Exp Res* 26(12): 1779-93.
- 30 Jaeschke, G., J. G. Wettstein, y otros (2008). "mGlu5 receptor antagonists and their potential therapeutic potential." *Expert Opin Ther Patents* 18(2): 123-142.
- King, B. H., M. W. State, y otros (1997). "Mental retardation: a review of the past 10 years. Parte I." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(12): 1656-63.
- 35 Lombroso, P. J. y M. P. Ogren (2008). "Fragile X syndrome: keys to the molecular genetics of synaptic plasticity." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47(7): 736-9.
- 40 Lord, C., M. Rutter, y otros (1994). "Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders." *J Autism Dev Disord* 24(5): 659-85.
- 45 Mann, K., F. Kiefer, y otros (2008). "Acamprosate: recent findings and future research directions." *Alcohol Clin Exp Res* 32(7): 1105-10.
- McBride, S. M., C. H. Choi, y otros (2005). "Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a *Drosophila* model of fragile X syndrome." *Neuron* 45(5): 753-64.
- 50 Pieretti, M., F. P. Zhang, y otros (1991). "Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome." *Cell* 66(4): 817-22.
- 55 Reilly, M. T., I. A. Lobo, y otros (2008). "Effects of acamprosate on neuronal receptors and ion channels expressed in *Xenopus* oocytes." *Alcohol Clin Exp Res* 32(2): 188-96.
- Rogers, S. J., D. E. Wehner, y otros (2001). "The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders." *J Dev Behav Pediatr* 22(6): 409-17.
- 60 Ronesi, J. A. y K. M. Huber (2008). "Metabotropic glutamate receptors and fragile x mental retardation protein: partners in translational regulation at the synapse." *Sci Signal* 1(5): pe6.

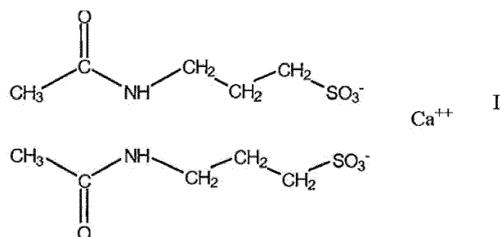
Tucker, B., R. I. Richards, y otros (2006). "Contribution of mGluR and Fmr1 functional pathways to neurite morphogenesis, craniofacial development and fragile X syndrome." *Hum Mol Genet* 15(23): 3446-58.

5

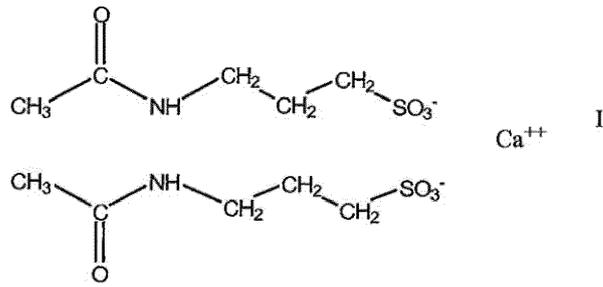
Yan, Q. J., M. Rammal, y otros (2005). "Suppression of two major fragile X syndrome mouse model phenotypes by the mGluR5 antagonist MPEP." *Neuropharmacology* 49(7): 1053-66.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que incluye al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene síndrome X frágil.
- 10 2. Una composición que incluye al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano, para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno del espectro autista.
- 15 3. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el trastorno del espectro autista incluye síndrome de Asperger.
- 20 4. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el trastorno del espectro autista incluye un autismo idiopático.
- 25 5. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el trastorno del espectro autista incluye un trastorno generalizado del desarrollo no especificado.
6. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el elemento seleccionado del grupo que consiste en un sulfonato de acetilaminopropano y una sal de sulfonato de acetilaminopropano disminuye la señalización neuronal glutamatérgica.
7. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la sal de sulfonato de acetilaminopropano incluye un sulfonato de acetilaminopropano cálcico representado por la Fórmula I:

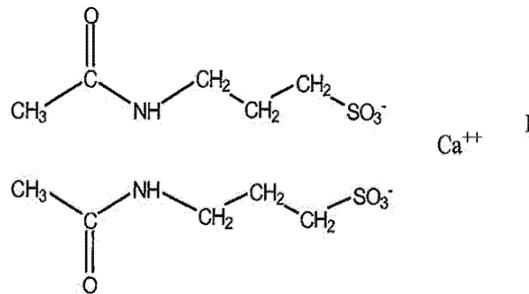


- 40 8. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el sulfonato de acetilaminopropano cálcico es para la administración al sujeto a una dosis de al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en: una dosis de 333 mg; una dosis de 666; una dosis de 999; una dosis de 1332 mg; una dosis de 1665 mg; una dosis de 1998 mg; una dosis de 2331 mg; una dosis de 2664 mg; una dosis de 2997 mg.
- 45 9. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 8, formulada para administración diaria de la dosis al sujeto en una sola dosis.
- 50 10. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 8, formulada para administración diaria de la dosis al sujeto en múltiples dosis, tal como tres dosis diarias.
- 55 11. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el sujeto es un humano.
- 60 12. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, que incluye la Fórmula I:



15 para usar en el tratamiento de un humano que tiene síndrome X frágil, en donde el uso es mediante administración de la composición al sujeto humano en una dosis de 333 mg a una frecuencia de al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en dos veces por día y tres veces por día.

13. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, que incluye la Fórmula I:



35 para usar en el tratamiento de un humano que tiene un trastorno del espectro autista, en donde el uso es mediante administración de la composición al sujeto humano en una dosis de 333 mg a una frecuencia de al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en dos veces por día y tres veces por día.

14. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 2 o reivindicación 13, en donde el sujeto tiene además el síndrome X frágil.
- 40 15. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 12, en donde el sujeto tiene además un trastorno del espectro autista.

FIG. 1

TABLA 1: Datos de demografía clínica y respuesta al tratamiento para tres pacientes adultos con síndrome X frágil (FXS)

Paciente número	Diagnóstico	Edad (años)	Síntomas objetivos	Dosis de acamprosato (mg/día)	Duración del tratamiento (semanas)	Fármacos psicotrópicos concomitan tes	Respuesta al tratamiento (CGI-I)	Efectos adversos
A	FXS, autismo, discapaci- dad intelectual leve	20.8	Agresión, deficiencia social, deficiencia en la comunicación	1998	20	Dexedrina, propranolol, ziprasidona	1	Ninguno
B	FXS, autismo, discapaci- dad intelectual moderada	18	Deficiencia social, deficiencia en la comunicación	1332	20	Aripirazol	1	Emesis, náuseas
C	FXS, autismo, discapaci- dad intelectual moderada	23.9	Deficiencia social, conducta repetitiva	333	16	Ninguno	2	Emesis, sedación