

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 833**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2009 E 09701236 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2249822**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y métodos que utilizan un D-aminoácido y un antioxidante para tratar trastornos neuropsiquiátricos**

30 Prioridad:

09.01.2008 IL 18868108

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

29.03.2016

73 Titular/es:

**AMINO ACID SOLUTIONS INC. (100.0%)
89 Bardonia Rd.
Bardonia, NY 10954, US**

72 Inventor/es:

JAVITT, DANIEL C.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 564 833 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

Composiciones farmacéuticas y métodos que utilizan un D-aminoácido y un antioxidante para tratar trastornos neuropsiquiátricos.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar un trastorno neuropsiquiátrico y a métodos que la utilizan.

Antecedentes de la invención

10 La D-serina es un aminoácido de origen natural y pertenece a una clase de aminoácidos conocidos por su utilidad en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos, pero que pueden causar nefrotoxicidad cuando se administran a roedores. En el cerebro, la D-serina actúa como modulador de los receptores de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Las deficiencias de D-serina o de neurotransmisión de NMDA pueden contribuir a la fisiopatología de diversos trastornos neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el autismo, la depresión y los trastornos motrices (Javitt 2000; Tsai 2001). Se ha propuesto, por lo tanto, que la administración oral de D-serina en dosis de 1 mg - 100 g puede servir como un nuevo tratamiento para estos trastornos. El uso clínico de la D-serina y de D-aminoácidos similares está potencialmente limitado por la posibilidad de toxicidad renal, que se ha observado en especies de roedores, especialmente en la rata. Por lo tanto, se necesitan compuestos que eviten la nefrotoxicidad cuando se administran por vía oral junto con la D-serina.

20 La capacidad de la D-serina para inducir lesiones renales en ratas se ha estudiado en (Kaltenbach y otros 1979). La nefrotoxicidad inducida por la D-serina quedó demostrada, por lo menos, desde 1942, cuando se observó una acción perjudicial de la DL-serina administrada por sonda gástrica en ratas mantenidas en un medio sintético deficiente en proteínas y vitaminas del complejo B. Algunos estudios posteriores han demostrado que la administración de 100 mg de DL-serina induce una necrosis renal aguda en la unión de la corteza renal y la médula suprarrenal, observada al añadir serina a la dieta básica o a una dieta deficiente en vitamina B. Las lesiones eran producidas de forma coherente y fiable hasta con dosis tan bajas como 5 mg de D-serina por 100 g. A pesar de las intensas investigaciones, el mecanismo por el que la D-serina administrada por vía oral induce nefrotoxicidad sigue siendo un área de investigación activa.

25 La nefrotoxicidad inducida por la D-serina y otros aminoácidos relacionados se caracteriza por una patología corticomedular, tal como la necrosis del segmento recto del túbulo proximal en el riñón de rata tras la administración oral o intravenosa. La gravedad de la nefrotoxicidad puede controlarse determinando los niveles séricos de creatinina y BUN (Orozco-Ibarra y otros 2007). Algunos compuestos estructuralmente relacionados con la D-serina, incluido el ácido D-2,3-aminopropiónico (DAPA), pueden inducir una nefrotoxicidad similar (Kaltenbach y otros 1979).

40 Wachstein y otros han investigado la capacidad de diversos compuestos para revertir los efectos de la DL-serina administrada por vía oral (100 mg), descritos en Kaltenbach y otros (Kaltenbach y otros 1982). En todos los casos, los compuestos de ensayo se administraron por vía subcutánea o intramuscular. Estos estudios pusieron de manifiesto que los efectos nefrotóxicos de la DL-serina podían ser bloqueados por la DL-metionina o el glutatión (GSH) cuando se coinyectaban con la D-serina en ratas, lo que las protegía frente a la nefrotoxicidad. Otros ejemplos de compuestos que mostraban una prevención parcial o total de la toxicidad incluían la glicina, la DL-treonina, el ácido glicólico y el lactato de sodio. En cambio, varios otros compuestos eran relativamente ineficaces, entre los cuales la L-cisteína, el tioglicolato de sodio, el 2,3-ditiopropanol (BAL), la DL-alfa-alanina, la L-histidina, la L-arginina, la DL-valina, el ácido butírico, la D-glucosa, el cloruro de sodio y el acetato de sodio. Se planteó la hipótesis de que los efectos beneficiosos de estos compuestos eran debidos a la supresión de la reabsorción tubular del isómero D.

50 Estudios posteriores demostraron unos efectos protectores significativos de la D-alanina, la D-treonina, la D-homoserina, la DL-alfa-metilserina, la beta-hidroxi-DL-leucina y el ácido alfa-aminoisobutírico. Como en Wachstein, todos los compuestos se administraron por inyección antes de la administración de la D-serina (Kaltenbach y otros 1982). Más recientemente, se han confirmado los efectos protectores del ácido alfa-aminoisobutírico (AIB). Se ha planteado la hipótesis de que este compuesto impide la absorción de la D-serina en las células tubulares renales, limitando así sus efectos nefrotóxicos (Krug y otros 2007).

60 En general, se considera que los efectos nefrotóxicos de la D-serina son consecuencia de su metabolismo por parte de la D-aminoácido oxidasa (DAAO), que libera especies de oxígeno reactivas, tales como peróxidos (Krug y otros 2007; Maekawa y otros 2005; Williams y Lock 2005). Esta teoría es apoyada por la observación de que la D-serina no es nefrotóxica en ratas que carecen de DAAO (Maekawa y otros 2005), y que la toxicidad puede prevenirse mediante la inyección intrarrenal de glutatión equimolar con la D-serina (Krug y otros 2007), o por administración intraperitoneal de grandes dosis de benzoato de sodio (Williams y Lock 2005). Sin embargo, esta teoría ha sido cuestionada por un estudio reciente, que no ha podido detectar un aumento de las especies de oxígeno reactivas ni marcadores de peroxidación en el riñón de rata tras la inyección de D-serina. Además, diversos compuestos con efecto antioxidante no han conseguido prevenir la nefrotoxicidad por D-serina (Orozco-Ibarra y otros 2007). En

consecuencia, esta referencia parece no sólo conducir a la conclusión de que el estrés oxidativo por sí solo puede ser un modelo insuficiente para la nefrotoxicidad, sino que también constituye una exposición claramente divergente del descubrimiento de la presente invención de que, de hecho, ciertos antioxidantes, cuando se administran junto con un D-aminoácido, resultan eficaces para reducir el riesgo de nefrotoxicidad.

5

Características de la invención

Por lo tanto, la presente invención surge del descubrimiento de que los precursores del glutatión (GSH) administrados por vía oral, seleccionándose el precursor del glutatión entre el grupo que comprende L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas, incluidos los compuestos N-acetilcisteína y L-cisteína, previenen la nefrotoxicidad inducida por el aminoácido D-serina. La presente invención da a conocer una composición farmacéutica para la administración oral de D-serina o aminoácidos similares que minimiza los riesgos de nefrotoxicidad. Por lo tanto, esta formulación representa una mejora significativa y clínicamente útil sobre la utilización de la D-serina o de otros aminoácidos individualmente como medicamentos en trastornos neuropsiquiátricos u otras afecciones.

10

15

Los D-aminoácidos en general, y la D-serina en concreto, se consideran agentes terapéuticos adecuados en diversos trastornos neuropsiquiátricos, incluidos la esquizofrenia, los trastornos motrices, la disfunción cognitiva, los trastornos de la memoria y los trastornos de atención. Sin embargo, la utilización de estos compuestos en el ámbito clínico está potencialmente limitada por su nefrotoxicidad. En estudios en animales, la administración intravenosa o intraperitoneal de glutatión ha demostrado limitar la toxicidad inducida por la D-serina. Sin embargo, las vías no orales de administración no son factibles para el tratamiento clínico, por lo que se requieren enfoques alternativos. La administración oral de NAC es un tratamiento ampliamente utilizado para la hepatotoxicidad, particularmente tras la administración de acetaminofeno (Amirzadeh y McCotter 2002; Betten y otros 2007), y en la mayoría de los casos es igual de eficaz que la administración intravenosa de NAC (Kanter 2006). Sin embargo, no se ha determinado que el NAC por vía oral u otros precursores del glutatión sean tratamientos efectivos contra la nefrotoxicidad inducida por una amplia variedad de agentes, incluidos los agentes de contraste y quimioterapéuticos. A pesar de la intensa investigación de tratamientos que podrían revertir la nefrotoxicidad de la D-serina, no se ha evaluado con anterioridad la actividad del NAC por vía oral u otros precursores del glutatión contra la nefrotoxicidad inducida por la D-serina en humanos o en modelos animales.

20

25

30

Según la presente invención, actualmente existen datos que sugieren que la combinación de NAC y L-cisteína (grupos B y C) es superior a cualquiera de los agentes por separado (grupos D y E), tal como se observa en los ejemplos expuestos a continuación y más adelante. Nadie había propuesto anteriormente utilizar el presente tratamiento combinado, y la sinergia observada constituye un descubrimiento inesperado.

35

Además, hasta donde pudo determinar el presente solicitante, la investigación que condujo a la invención común fue el primer estudio que evaluó la NAC en combinación con la L-cisteína. Sin embargo, la eficacia observada en los presentes ejemplos de la NAC y la L-cisteína es compatible con el concepto de que la NAC funciona mayoritariamente suministrando L-cisteína a la circulación portal, tal como se postula en Dilger y Baker 2007.

40

Más específicamente, según la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica para administración oral que comprende un D-aminoácido combinado con un antioxidante seleccionado entre el grupo que comprende un glutatión o un precursor del mismo, en la que el precursor del glutatión se selecciona entre el grupo que comprende L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas.

45

En formas de realización preferidas de la presente invención, el D-aminoácido se selecciona de entre el grupo que comprende D-serina, D-alanina, D-cisteína, D-homocisteína o D-treonina.

En algunas formas de realización preferidas de la presente invención, el antioxidante es glutatión o un precursor del mismo, seleccionándose el precursor del glutatión entre el grupo que comprende L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas.

50

En otras formas de realización preferidas de la presente invención, el precursor del glutatión se selecciona entre el grupo que comprende L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas.

55

Preferentemente, el D-aminoácido y el antioxidante están presentes en razones molares comprendidas entre 1:10 y 10:1.

En otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un método para tratar un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por una neurotransmisión de NMDA atenuada, que comprende administrar la composición farmacéutica definida anteriormente.

60

En algunas formas de realización preferidas de la presente invención, el trastorno neuropsiquiátrico es esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, psicosis no especificada o esquizofrenia prodrómica.

65

En otras formas de realización preferidas de la presente invención, el trastorno neuropsiquiátrico es la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención también da a conocer una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por neurotransmisión de NMDA atenuada en un paciente, comprendiendo el método la administración a un paciente diagnosticado con el trastorno neuropsiquiátrico de una composición farmacéutica oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un D-aminoácido combinado con un antioxidante seleccionado entre el grupo que comprende un glutatión o un precursor del mismo, en el que el precursor del glutatión se selecciona entre el grupo que comprende L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas.

Se han descrito compuestos activos por vía oral que actúan como precursores del glutatión y protegen el hígado. En particular, la N-acetilcisteína (NAC) es un profármaco de glutatión actualmente autorizado para el tratamiento de la hepatotoxicidad inducida por acetaminofeno (Atkuri y otros 2007), así como para tratar la deficiencia de glutatión. También se ha evaluado la NAC como tratamiento potencial para la nefrotoxicidad inducida por una variedad de agentes, especialmente los líquidos de contraste por vía intravenosa (Stacul y otros 2006). Sin embargo, actualmente no se conocen tratamientos orales que prevengan el daño oxidativo al riñón en respuesta a la D-serina u otros agentes potencialmente nefrotóxicos.

Aunque se ha demostrado en varias ocasiones la eficacia de la NAC administrada por vía intravenosa contra la nefrotoxicidad (Briguori y otros 2007; Recio-Mayoral y otros 2007), estudios similares utilizando NAC por vía oral no han puesto de manifiesto ningún beneficio sobre la hidratación por sí sola para bloquear la nefrotoxicidad debida a contraste intravenoso (Azmus y otros, 2005; Goldenberg y otros 2004; Lawlor y otros 2007; Sandhu y otros 2006; Shalansky y otros 2005). Los estudios anteriores tampoco han determinado efectos beneficiosos de la NAC por vía oral contra la nefrotoxicidad experimental inducida por el cis-platino en ratas, a pesar de que la NAC por vía intravenosa era eficaz (Dickey y otros 2007). Además, se ha documentado que los niveles renales de NAC no aumentan tras la administración oral aguda o crónica a ratas, y que la NAC por sí sola puede empeorar el estrés oxidativo (Arfsten y otros 2007). Otros profármacos de cisteína también se han demostrado ineficaces (Li y otros 2002). Cabe indicar, sin embargo, que hasta la fecha ningún estudio ha investigado los efectos de los precursores del glutatión administrados por vía oral sobre la nefrotoxicidad inducida por la D-serina *in vivo*, o los efectos de la N-acetilcisteína y otros precursores del glutatión, seleccionándose el precursor del glutatión entre el grupo que comprende L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas administradas en combinación.

La presente invención se distingue, además, de los tratamientos anteriores para la nefrotoxicidad inducida por D-aminoácido porque utiliza la administración oral, en lugar de intravenosa, de N-acetilcisteína y L-cisteína para revertir la nefrotoxicidad inducida por la D-serina, y porque utiliza combinaciones de precursores del glutatión en lugar de administrar únicamente precursores individuales. A pesar de los más de 60 años de investigación en este campo, ningún estudio anterior ha evaluado la utilización de precursores del glutatión por vía oral, seleccionándose el precursor del glutatión entre el grupo que comprende L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas, contra la toxicidad inducida por D-aminoácido.

La presente invención es útil porque permite la administración de D-aminoácidos a seres humanos con un riesgo de nefrotoxicidad reducido. Los D-aminoácidos, particularmente la D-serina, se han demostrado eficaces en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. Por lo tanto, la presente invención da a conocer un método mejorado para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término aminoácido se refiere a una molécula que contiene grupos funcionales amina y carboxilo. En bioquímica, este término se refiere a alfa-aminoácidos, de fórmula general $H_2NCHR\text{COOH}$, donde R es un sustituyente orgánico. En los alfa-aminoácidos, los grupos amino y carboxilato están unidos al mismo carbono, llamado carbono α . Los diversos alfa-aminoácidos difieren en la cadena lateral (grupo R) unida a su carbono alfa. Pueden variar de tamaño, desde un solo átomo de hidrógeno en la glicina, pasando por un grupo metilo en la alanina y hasta un gran grupo heterocíclico en el triptófano.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término antioxidante se refiere a una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química que transfiere electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres, que inician reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan dichas reacciones en cadena mediante la eliminación de los radicales libres como productos intermedios, e inhiben otras reacciones de oxidación oxidándose ellos mismos. Entre los ejemplos de antioxidantes se incluye el glutatión.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "trastorno neuropsiquiátrico" se refiere a una enfermedad que tiene un componente fisiopatológico de neurotransmisión mediada por el receptor NMDA atenuada. Entre los

ejemplos de trastornos de este tipo se incluyen la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la depresión, el olvido benigno, los trastornos del aprendizaje infantil, el traumatismo craneoencefálico cerrado y el trastorno por déficit de atención.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “esquizofrenia” se refiere a un trastorno psiquiátrico que incluye, por lo menos, dos de los siguientes elementos: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico, o síntomas negativos. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “trastorno esquizofreniforme” se refiere a un trastorno psiquiátrico idéntico a la esquizofrenia, excepto por dos diferencias: la duración total de la enfermedad (incluidas las fases prodrómica, activa y residual) es de por lo menos 1 mes, pero menor de 6 meses, y no es necesario que se dé (aunque puede aparecer) un deterioro de la capacidad social u ocupacional en algún período de la enfermedad. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “psicosis no especificada” se refiere a un trastorno psiquiátrico que comprende una psicosis, pero que no cumple los criterios para considerarse esquizofrenia ni trastorno esquizofreniforme. Los pacientes pueden diagnosticarse con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o psicosis no especificada mediante los criterios del DSM-IV (APA, 1994, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition), Washington D.C.). El término “esquizofrenia prodrómica” se refiere a un trastorno en el que los síntomas de esquizofrenia están presentes en una forma atenuada, de modo que no se cumplen todos los criterios de un trastorno esquizofrénico.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “enfermedad de Alzheimer” se refiere a un deterioro mental progresivo que se manifiesta por pérdida de memoria, confusión y desorientación, que aparece a finales de la mediana edad y suele provocar la muerte en un período de entre cinco y diez años. Desde el punto de vista patológico, la enfermedad de Alzheimer puede caracterizarse por el engrosamiento, la conglutinación y la distorsión de las neurofibrillas intracelulares, así como por la aparición ovillos neurofibrilares y de placas seniles, compuestas por masas argentófilas granulares o filamentosas con un núcleo amiloide. Los métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer son conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, se pueden utilizar los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y la Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (criterios NINCDS-ADRDA) para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer (McKhann y otros, 1984, Neurology 34:939-944). La función cognitiva del paciente se puede evaluar mediante la subescala cognitiva Alzheimer’s Disease Assessment Scale (ADAS-cog; Rosen y otros, 1984, Am. J. Psychiatry 141:1356-1364).

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “autismo” se refiere a un estado de introversión mental caracterizado por ensimismamiento patológico, incapacidad social, retraso del lenguaje y comportamiento estereotipado. Los pacientes pueden diagnosticarse de autismo mediante los criterios del DSM-IV.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “depresión” se refiere a un síndrome clínico que incluye un persistente estado de ánimo triste o la pérdida de interés en cualquier actividad y que tiene una duración mínima de dos semanas en ausencia de tratamiento. Pueden utilizarse los criterios del DSM-IV para diagnosticar a los pacientes de depresión.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “olvido benigno” se refiere a una leve tendencia a la incapacidad de recuperar o recordar información anteriormente registrada, aprendida y almacenada en la memoria (por ejemplo, una incapacidad para recordar dónde se han dejado las llaves o dónde se ha estacionado el coche). Habitualmente, el olvido benigno afecta a individuos a partir de los 40 años y puede reconocerse mediante instrumentos de evaluación estándar, tales como la escala de memoria de Wechsler (Russell, 1975, J. Consult Clin. Psychol. 43:800-809).

50 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “trastornos del aprendizaje infantil” se refiere a una alteración de la capacidad de aprender experimentada por algunos niños. Dichos trastornos del aprendizaje pueden diagnosticarse mediante los criterios del DSM-IV.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “traumatismo craneoencefálico cerrado” se refiere a un trastorno clínico posterior a una lesión o un traumatismo craneoencefálicos, que puede caracterizarse por un deterioro cognitivo y de la memoria. Dicho trastorno puede diagnosticarse como “trastorno amnésico debido a enfermedad médica” según el DSM-IV.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “trastorno por déficit de atención” se refiere a un trastorno exhibido mayormente por los niños y que puede caracterizarse por un aumento de la actividad motora y una disminución del lapso de atención. Pueden utilizarse los criterios del DSM-IV para diagnosticar el trastorno por déficit de atención.

65 Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos “D-serina” y “D-alanina” se refieren a los isómeros D de los aminoácidos serina y alanina, respectivamente. Como isómeros D, al contrario que los isómeros L, estos aminoácidos no se encuentran en las proteínas de forma natural.

65 Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos “nefrotoxicidad” o “toxicidad renal” se refieren a los daños renales inducidos por fármacos y, en particular, a la necrosis de los túbulos renales. Dichos daños pueden estar

causados por diversos agentes nefrotóxicos, incluidos los aminoglucósidos, el cis-platino, el contraste intravenoso y los D-aminoácidos.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tratamiento farmacéutico" se refiere a cualquier agente farmacológico, producto nutricional, micronutriente u otro agente de este tipo, actualmente autorizado o no autorizado, utilizado para aliviar los síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico. Dichos tratamientos pueden utilizarse en una sola dosis o en dosis repetidas durante varios días, semanas, meses, años o toda la vida de un individuo.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "glutatión" o "GSH" se refiere a un tripéptido compuesto por los aminoácidos L-cisteína, L-glutamato y glicina. Contiene un enlace peptídico poco habitual entre el grupo amino de la cisteína y el grupo carboxilo de la cadena lateral del glutamato. Se sintetiza, en primer lugar, mediante la combinación de L-glutamato y L-cisteína para formar el compuesto gamma-glutamilcisteína, tras lo cual se añade glicina al extremo C-terminal de la gamma-glutamilcisteína para formar el tripéptido glutatión. La N-acetilcisteína (NAC) es una forma N-acetilada del aminoácido L-cisteína, cuyo uso farmacéutico ha sido aprobado en los Estados Unidos. El término "precursor del glutatión" se refiere a los aminoácidos o compuestos intermedios que participan en la síntesis del glutatión, o a compuestos que se convierten fácilmente en dichos agentes, seleccionándose el precursor del glutatión entre el grupo que comprende L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas.

20

Ejemplo

El siguiente ejemplo ilustra cómo los precursores de glutatión administrados por vía oral se pueden utilizar para minimizar los efectos nefrotóxicos de la D-serina administrada por vía oral. Los sujetos eran ratas Sprague Dawley, de las que se sabe que son sensibles a los efectos nefrotóxicos de la D-serina. Las ratas se dividieron en 5 grupos diferentes, formados por cuatro machos y cuatro hembras cada uno. Los grupos recibieron los siguientes tratamientos por sonda gástrica, además de la dieta estándar:

30

Grupo A: D-serina sola;

Grupo B: D-serina, L-cisteína y N-acetilcisteína en una proporción de 4:3:1;

Grupo C: D-serina, L-cisteína y N-acetilcisteína en una proporción de 2:1:1;

35

Grupo D: D-serina, L-cisteína y N-acetilcisteína en una proporción de 1:0:1; y

Grupo E: D-serina, L-cisteína y N-acetilcisteína en una proporción de 1:1:0.

40

Además, un grupo de control recibió únicamente dieta estándar. Los compuestos A, B, C, D y E se administraron por sonda gástrica única a dosis de 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg de peso corporal y con un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se investigaron los efectos de diversas dosis de modo secuencial, empezando por 50 mg/kg. El nivel de dosis se duplicó cada tres días hasta cuatro dosis (50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg).

45

Durante el estudio, no se observó una mortalidad significativa en ningún grupo. Todos los animales sobrevivieron hasta la finalización del estudio. Además, ningún animal presentó anomalías clínicas hasta la dosis de 400 mg/kg.

50

La nefrotoxicidad se evaluó de dos maneras: en primer lugar, mediante los niveles de creatinina, y en segundo lugar, por examen histopatológico durante la necropsia.

55

Los niveles de creatinina durante el tratamiento con D-serina se muestran en la tabla 1. Los grupos de control y de D-serina sola mostraron un aumento significativo de los niveles de creatinina durante el tratamiento crónico, al igual que los grupos B y C y al contrario que los grupos D (D-serina + N-acetilcisteína) y E (D-serina + L-cisteína). Para todos los grupos experimentales (grupos B-E), el grado de aumento de la creatinina durante el tratamiento con el tratamiento combinado fue significativamente menor que durante el tratamiento con D-serina sola. Además, en los grupos D y E, el grado de aumento del nivel de creatinina fue significativamente menor que en el grupo de control. El grado de aumento de la creatinina durante el tratamiento fue pequeño en los grupos D y E, y no difirió significativamente entre estos dos tratamientos. Estos resultados indican que la L-cisteína y la NAC, solas o combinadas, reducen significativamente los niveles de aumento de la creatinina observados con el tratamiento con D-serina sola.

60

Tabla 1

Asignación de grupo	Razón molar	Pretratamiento		Postratamiento		Cambio		Prueba t	Prueba t
	D-ser:L-cyst:N-acetilcist	Media	devs. est.	Media	devs. est.	Media	devs. est.	post vs. pre	vs. D-ser sola
Control	Control	0,67	0,03	0,77	0,06	0,10	0,08	0,01	
A	D-serina sola (1:0:0)	0,65	0,03	0,77	0,02	0,12	0,04	0,00	
B	4:3:1	0,65	0,03	0,74	0,03	0,10	0,03	0,00	0,0406
C	2:1:1	0,65	0,02	0,72	0,04	0,07	0,04	0,01	0,0111
D	1:0:1	0,65	0,02	0,69	0,02	0,04	0,03	0,22	0,0000
E	1:1:0	0,64	0,04	0,68	0,05	0,04	0,06	0,92	0,0003

- 5 Los efectos nefrotóxicos potenciales de la D-serina sola o combinada con L-cisteína o N-acetilcisteína se evaluaron también por examen histopatológico durante la necropsia. En estos estudios, la sección del riñón mostró características de cambios tempranos de nefrosis tubular, que afectaba especialmente a la estructura tubular de la unión medular y corticomédular, en comparación con la sección de riñón de los animales de control, lo que indica cambios nefrotóxicos tempranos inducidos por los compuestos de ensayo. El grado de gravedad media de la nefrosis tubular para cada compuesto se indica en la tabla 2, donde el grupo de D-serina muestra un grado medio de nefrosis de 1,91 (leve). Las combinaciones 4:3:1 (grupo B) y 2:1:1 (grupo C) de D-serina, L-cisteína y N-acetilcisteína mostraron grados de nefrosis reducidos en comparación con la D-serina sola, aunque los grados de nefrosis con sólo D-serina y L-cisteína combinadas (grupo D) o sólo D-serina y N-acetilcisteína combinadas (grupo E) fueron ligeramente más altos que los grados de nefrosis con D-serina sola (grupo A).
- 10
- 15 Considerados en conjunto, estos resultados indican que una proporción de 2:1:1 de D-serina:L-cisteína: N-acetilcisteína produce un menor aumento de la creatinina y menos signos histopatológicos de nefrotoxicidad con respecto a la D-serina sola, por lo que representa una formulación oral preferente. Otras combinaciones muestran asimismo superioridad en el ensayo de creatinina o de hidronefrosis, sin inferioridad significativa en ninguno de los ensayos, por lo que también pueden utilizarse como formas de realización de la presente invención.

20

Tabla 2: Resultados del examen histopatológico

Grupo	Composición y proporción	Nivel de nefrosis
Control	Control de vehículo (agua)	
A	D-serina sola	1,91
B	D-serina+L-cisteína+N-acetilcisteína (4:3:1)	1,00
C	D-serina+L-cisteína+N-acetilcisteína (2:1:1)	1,33
D	D-serina+L-cisteína+N-acetilcisteína (1:0:1)	2,00
E	D-serina+L-cisteína+N-acetilcisteína (1:1:0)	2,00

Descripción detallada

25

La presente invención describe un método para reducir el riesgo de nefrotoxicidad durante el tratamiento oral con un D-aminoácido, que comprende una composición que contiene un D-aminoácido combinado con un antioxidante activo por vía oral. La presente invención también describe un método mejorado para tratar a un paciente diagnosticado con un trastorno neuropsiquiátrico que presenta un déficit de neurotransmisión a través del receptor NMDA, para el que puede ser deseable el tratamiento con D-serina. La presente invención presenta la ventaja de que disminuye el riesgo de nefrotoxicidad durante el tratamiento con D-serina u otra enfermedad neuropsiquiátrica.

30

El método de tratamiento de la presente invención comprende administrar a un paciente diagnosticado con un trastorno neuropsiquiátrico una composición farmacéutica oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un D-aminoácido, por ejemplo la D-serina, aunque sin limitarse a la misma, y (ii) un antioxidante eficaz por vía oral, por ejemplo, aunque sin limitarse a los mismos, glutatión, N-acetilcisteína, L-cisteína o precursores del glutatión. Los D-aminoácidos, el glutatión y los precursores del glutatión están disponibles comercialmente (por ejemplo, Sigma Chemicals, St. Louis, MO)

35

Habitualmente, en la presente invención, el antioxidante se administra según razones molares comprendidas entre 10:1 y 1:10 con el D-aminoácido, presentando las formas de realización preferentes unas proporciones comprendidas entre 4:1 y 1:1. Habitualmente, el D-aminoácido se administra en dosis de 1 g/d - 100 g/d. Por consiguiente, una implementación típica de la presente invención consistiría en administrar una formulación que comprende 8 g de D-serina y 2 g de N-acetilcisteína, L-cisteína o una combinación de las mismas en 1-3 dosis diarias divididas. En todos los métodos de la presente invención, el glutatión o los precursores del glutatión se pueden combinar con los antioxidantes vitamina E o vitamina C, o sustituirse por los mismos.

45

En todos los métodos de la presente invención, las dosis apropiadas de D-aminoácidos combinados con NAC, L-cisteína u otros precursores de NAC pueden ser determinadas fácilmente por los médicos expertos controlando los signos de mejora o inhibición de la enfermedad en el paciente y aumentando o disminuyendo la dosis y/o la frecuencia del tratamiento según sea conveniente.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía que no sea la intravenosa ni la intramuscular, o por una combinación de las mismas, tales como las vías oral, transmucosa (por ejemplo, nasal, vaginal, etc.), pulmonar, transdérmica, ocular, yugal o sublingual. Las composiciones sólidas para administración oral pueden contener vehículos o excipientes adecuados, tales como almidón de maíz, gelatina, lactosa, goma arábiga, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lípidos, ácido algínico o ingredientes para una liberación controlada. Entre los disgregantes que pueden utilizarse se incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, almidón de maíz, glicolato sódico de almidón y ácido algínico. Entre los aglutinantes de comprimidos que pueden utilizarse se incluyen, sin limitación, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa.

Entre las composiciones líquidas para administración oral, preparadas en agua u otros vehículos acuosos, se incluyen soluciones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen, junto con el compuesto o compuestos activos, agentes humectantes, edulcorantes, colorantes y aromatizantes. Pueden prepararse por métodos convencionales diversas composiciones líquidas y en polvo para la inhalación en los pulmones del paciente a tratar.

Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse como goma de mascar, piruleta o similares.

Los expertos en la materia apreciarán que la presente invención no se limita a los detalles de los ejemplos ilustrativos anteriores. Por lo tanto, es deseable que las presentes formas de realización y ejemplos se consideren a todos los efectos como ilustrativos y no limitativos.

Bibliografía citada

Amirzadeh A, McCotter C (2002): The intravenous use of oral acetylcysteine (mucomyst) for the treatment of acetaminophen overdose. *Archives of internal medicine* 162:96-97.

Arfsten DP, Johnson EW, Wilfong ER, Jung AE, Bobb AJ (2007): Distribution of radio-labeled N-Acetyl-L-Cysteine in Sprague-Dawley rats and its effect on glutathione metabolism following single and repeat dosing by oral gavage. *Cutaneous and ocular toxicology* 26:113-134.

Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA (2007): N-Acetylcysteine-a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Current opinion in pharmacology* 7:355-359.

Azmus AD, Gottschall C, Manica A, Manica J, Duro K, Frey M, y otros (2005): Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *The Journal of invasive cardiology* 17:80-84.

Betten DP, Cantrell FL, Thomas SC, Williams SR, Clark RF (2007): A prospective evaluation of shortened course oral N-acetylcysteine for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Annals of emergency medicine* 50:272-279.

Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, y otros (2007): Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 115:1211-1217.

Dickey DT, Muldoon LL, Doolittle ND, Peterson DR, Kraemer DF, Neuwelt EA (2007): Effect of N-acetylcysteine route of administration on chemoprotection against cisplatin-induced toxicity in rat models. *Cancer Chemother Pharmacol*.

Dilger RN, Baker DH (2007): Oral N-acetyl-L-cysteine is a safe and effective precursor of cysteine. *Journal of animal science* 85:1712-1718.

Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, Jonas M, Adam M, Pres H, et al (2004): Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *European heart journal* 25:212-218.

Javitt DC (2000): Treatment of negative and cognitive symptoms with D-serine. In: USPTO editor. USA.

Kaltenbach JP, Carone FA, Ganote CE (1982): Compounds protective against renal tubular necrosis induced by D-serine and D-2,3-diaminopropionic acid in the rat. *Experimental and molecular pathology* 37:225-234.

- Kaltenbach JP, Ganote CE, Carone FA (1979): Renal tubular necrosis induced by compounds structurally related to D-serine. *Exp Molec Pathol* 30:209-214.
- 5 Kanter MZ (2006): Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 63:1821-1827.
- Krug AW, Volker K, Dantzler WH, Silbernagl S (2007): Why is D-serine nephrotoxic and alpha-aminoisobutyric acid protective? *American journal of physiology* 293:F382-390.
- 10 Lawlor DK, Moist L, DeRose G, Harris KA, Lovell MB, Kribs SW, y otros (2007): Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular surgery patients. *Annals of vascular surgery* 21:593-597.
- Li J, Wang H, Stoner GD, Bray TM (2002): Dietary supplementation with cysteine prodrugs selectively restores tissue glutathione levels and redox status in protein-malnourished mice(1). *J Nutr Biochem* 13:625-633.
- 15 Maekawa M, Okamura T, Kasai N, Hori Y, Summer KH, Konno R (2005): D-aminoacid oxidase is involved in D-serine- induced nephrotoxicity. *Chemical research in toxicology* 18:1678-1682.
- Orozco-Ibarra M, Medina-Campos ON, Sanchez-Gonzalez DJ, Martinez-Martinez CM, Floriano-Sanchez E, Santamaria A, y otros (2007): Evaluation of oxidative stress in D-serine induced nephrotoxicity. *Toxicology* 229:123-135.
- 20 Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, y otros (2007): The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *Journal of the American College of Cardiology* 49:1283-1288.
- 25 Sandhu C, Belli AM, Oliveira DB (2006): The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephrotoxicity. *Cardiovascular and interventional radiology* 29:344-347.
- 30 Shalansky SJ, Pate GE, Levin A, Webb JG (2005): N-acetylcysteine for prevention of radiocontrast induced nephrotoxicity: the importance of dose and route of administration. *Heart (British Cardiac Society)* 91:997-999.
- Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, y otros (2006): Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology* 98:59K-77K.
- 35 Tsai GE (2001): Methods for treating neuropsychiatric disorders.
- Williams RE, Lock EA (2005): Sodium benzoate attenuates D-serine induced nephrotoxicity in the rat. *Toxicology* 207:35-48.
- 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para la administración oral que comprende un D-aminoácido combinado con un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un glutatión o un precursor del mismo, en la que el precursor del glutatión se selecciona de entre el grupo que consiste en L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el D-aminoácido se selecciona de entre el grupo que consiste en D-serina, D-alanina, D-cisteína, homocisteína o D-treonina.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el D-aminoácido y el antioxidante están presentes en razones molares de entre 1:10 y 10:1.
- 15 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por que presenta una neurotransmisión de NMDA atenuada.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, psicosis no especificada o esquizofrenia prodrómica.
- 20 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es la enfermedad de Alzheimer.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es el autismo.
- 25 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es la depresión.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es el olvido benigno.
- 30 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es un trastorno del aprendizaje infantil.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es un trastorno por déficit de atención.
- 35 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es un traumatismo craneoencefálico cerrado.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es un trastorno motor.
- 40 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el trastorno motor es la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, el trastorno de la Tourette, trastornos de tics o el trastorno obsesivo-compulsivo.
- 45 15. Composición farmacéutica para la utilización en el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por que presenta una neurotransmisión de NMDA atenuada en un paciente, comprendiendo el método la administración a un paciente diagnosticado con el trastorno neuropsiquiátrico de una composición farmacéutica oral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un D-aminoácido combinado con un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un glutatión o un precursor del mismo, en la que el precursor del glutatión se selecciona de entre el grupo que consiste en L-cisteína o N-acetil-L-cisteína y versiones racémicas o combinaciones de las mismas.
- 50