

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 948**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2010** **PCT/EP2010/055077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010** **WO10121973**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2010** **E 10713975 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016** **EP 2421519**

54 Título: **Bloqueantes del receptor de NMDA para el tratamiento de anemia falciforme**

30 Prioridad:

23.04.2009 EP 09005683

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

19.05.2017

73 Titular/es:

UNIVERSITÄT ZÜRICH (100.0%)

Rämistrasse 71

8006 Zürich, CH

72 Inventor/es:

BOGDANOVA, ANNA, YULIENVA;

GASSMANN, MAX y

GOEDE, JEROEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 612 948 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

Bloqueantes del receptor de NMDA para el tratamiento de anemia falciforme

Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de la anemia falciforme, usando bloqueantes de NMDA.

5 Antecedentes de la invención

El receptor de N-metil D-aspartato (NMDAR) es un receptor ionotrópico para glutamato. Se han usado bloqueantes de NMDAR como anestesia y para el tratamiento de lesión cerebral traumática, apoplejía y enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson y Huntington.

10 La invención se centra en el tratamiento de la anemia falciforme, una enfermedad genética caracterizada por glóbulos rojos que asumen una forma rígida y anormal de hoz. Las complicaciones agudas de la anemia falciforme se tratan de forma sintomática con analgésicos y transfusiones. Un tratamiento profiláctico de crisis falciforme es la aplicación a largo plazo de hidroxiurea. Son muy deseables opciones de tratamiento adicionales.

15 La quetamina, que es un antagonista conocido de NMDAR, se ha propuesto como una adición a baja dosis para opiáceos para el tratamiento de dolor vasooclusivo en pacientes pediátricos que padecen enfermedad falciforme (Zempsky W. y col., Journal of Pain, Vol. 9, n.º 4, 1 de abril de 2008, pág. 75).

Wong EHF y col., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 83, n.º 18, 1986, pág. 7104 - 7108, divulga un procedimiento para identificar un antagonista de NMDA, mostrado para el ejemplo del compuesto anticonvulsivo MK-801.

Sumario de la invención

20 La presente invención se refiere a bloqueantes del NMDAR para su uso en la prevención del encogimiento irreversible de los eritrocitos de pacientes con anemia falciforme.

Breve descripción de los dibujos

25 La quetamina, que es un antagonista conocido de NMDAR, se ha propuesto como una adición a baja dosis para opiáceos para el tratamiento de dolor vasooclusivo en pacientes pediátricos que padecen enfermedad falciforme (Zempsky W. y col., Journal of Pain, Vol. 9, n.º 4, 1 de abril de 2008, pág. 75).

Wong EHF y col., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 83, n.º 18, 1986, pág. 7104 - 7108, divulga un procedimiento para identificar un antagonista de NMDA, mostrado para el ejemplo del compuesto anticonvulsivo MK-801.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere a bloqueantes del NMDAR para su uso en la prevención del encogimiento irreversible de los eritrocitos de pacientes con anemia falciforme.

Breve descripción de los dibujos

35 Fig. 1: Las muestras 1-3 son de tres pacientes con anemia falciforme. Se muestra la tinción específica contra la subunidad NR1 del receptor de NMDA (NRX) y el control de carga (LC) de las subpoblaciones de densidad ligera (L), media (M) y alta (H) de eritrocitos.

40 Fig. 2: Flujos de potasio y de calcio a través del receptor de NMDA en eritrocitos de donantes sanos (C) y de pacientes con anemia falciforme (H). A: Flujo entrante de K⁺ unidireccional medido en medio de sulfato de Na-metano libre de cloruro en presencia de ouabaína 100 µM, el inhibidor de la Na,K-ATPasa. Condiciones correspondientes a los números en el eje X: (1) control; (2) cloruro de memantina 50 µM (Sigma-Aldridge); (3) NMDA 100 µM; (4) NMDA + cloruro de memantina; (5) prostaglandina E2 (PGE2) 2 µM; (6) PGE2 + cloruro de memantina. * indica p<0,05 en comparación con los valores correspondientes en eritrocitos de donantes sanos, # significa p<0,05 en comparación con el correspondiente control no tratado. Los datos son medias ± ETM para 6-7 individuos. B: Flujo entrante de Ca²⁺ unidireccional en eritrocitos de un único paciente HbSS medido en 3 ocasiones diferentes y en tres donantes sanos. Las condiciones indicadas en los números en el eje X son: (1) control no tratado; (2) NMDA 100 µM; (3) NMDA 100 µM y MK-801 50 µM. * indica p<0,05 en comparación con las correspondientes muestras de donantes sanos.

45 Fig. 3: Los ejemplos de cambios morfológicos en eritrocitos causados por agonistas y antagonistas del receptor de NMDA dependiendo de la disponibilidad del receptor y de la presencia de HbSS. La muestra 1 es una muestra de un paciente con anemia falciforme, la muestra 2 es de una persona con altos niveles de

50

receptores de NMDA y reticulocitosis y la muestra 3 es de una persona con bajos niveles de receptores. El tratamiento 1 indica la administración de memantina 50 μ M (muestra 2) o de MK-801 (muestra 3), el tratamiento 2 significa adición de NMDA 1 mM, el tratamiento 2 muestra cambios morfológicos en las células pre-tratadas con memantina/MK-801 y después expuestas a NMDA 1 mM.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de la anemia falciforme, que comprende administrar bloqueantes del NMDAR, y el uso de dichos bloqueantes en dicho tratamiento y en la fabricación de medicamentos para tratar la anemia falciforme.

10 La acción del NMDAR puede bloquearse por la administración de anticuerpos o de fragmentos de anticuerpo dirigidos contra el NMDAR, de moléculas que afectan a la expresión proteica o de ARNm del NMDAR (ARNip; miARN), así como de moléculas pequeñas que interfieren con la unión de ligandos al NMDAR (por ejemplo, bloqueando el sitio de unión del neurotransmisor glutamato o el sitio de glicina; o inhibiendo el NMDAR por unión a sitios alostéricos o bloqueando el canal de iones por unión a un sitio dentro del mismo). Un modo adicional de prevenir la unión al NMDAR es usar NMDAR soluble o fragmentos del mismo.

15 Ejemplos de bloqueantes de NMDAR de acuerdo con la invención se divulgan a continuación. Sin embargo, la invención no está restringida a los bloqueantes divulgados en la misma, sino que se amplía a todos los bloqueantes de NMDAR.

Los bloqueantes preferidos de NMDAR de acuerdo con la invención son:

- NMDAR soluble o fragmentos del mismo
- 20 - Anticuerpos que se unen a NMDAR, fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo (por ejemplo, fragmentos Fab) y moléculas de tipo anticuerpo (por ejemplo, proteínas de repetición) que por unión a NMDAR bloquean su actividad biológica. Se conocen en la técnica anticuerpos contra NMDAR e incluyen el anticuerpo bien caracterizado anticuerpo monoclonal de ratón contra Pan NMDA NR 1, Novus biologicals, NB 300-118.
- 25 - Partículas de tipo virus cargadas con NMDAR o con fragmentos del mismo y, por lo tanto, que inducen una respuesta de anticuerpos dirigida contra NMDAR con el efecto de bloquear su actividad biológica.
- Moléculas antisentido para la regulación negativa de NMDAR. Estas moléculas antisentido son de aproximadamente 12-50 nucleótidos de longitud y codifican una secuencia dada encontrada en los exones o los intrones de NMDAR. Además, pueden usarse las moléculas antisentido que contienen una secuencia de los promotores de NMDAR y que se unen dentro de la región promotora. Finalmente, se contemplan moléculas antisentido que se unen en las regiones no traducida 3' UTR de NMDAR.
- 30 - Moléculas pequeñas que bloquean la actividad biológica de NMDAR. Las moléculas pequeñas contempladas son compuestos sintéticos de hasta un peso molecular de aproximadamente 1000 que tienen actividad fisiológica adecuada y propiedades farmacológicas que los hacen útiles para la aplicación como medicamentos. Dichas moléculas sintéticas pequeñas se encuentran, por ejemplo, por el procedimiento de selección de la presente invención descrito a continuación. Como alternativa, dichas moléculas pequeñas se diseñan por modelado molecular teniendo en cuenta los posibles sitios de unión de NMDAR.
- 35 - Proteínas y análogos proteicos que se unen a NMDAR y de ese modo inhiben su actividad biológica. Por ejemplo, proteínas sintéticas o análogos proteicos que imitan la región variable de anticuerpos de unión y/o de neutralización, o anticuerpos que imitan un bolsillo de unión del NMDAR. Asimismo, podrían aplicarse moléculas pequeñas, que imitan la región variable de anticuerpos de unión y/o de neutralización, o que imitan un bolsillo de unión del NMDAR.
- 40

Los bloqueantes particularmente preferidos son:

- Amantadina (Novartis, Actavis, Pharmascience)
- Dextrometorfano, Dextrorfano (por ejemplo, Johnson & Johnson)
- 45 - Ibogaina
- Quetamina (por ejemplo, Javeline Pharmaceuticals)
- Óxido nitroso
- Fenciclidina
- Riluzol (Sanofi-Aventis)
- 50 - Tiletamina
- Memantina (Allergan, Daiichi Sanquo, Forest Laboratories, Lundbeck)
- Dizocilpina (MK-801)
- Aptiganel (Cerestat, CNS-1102)
- Remacemida

- HU-211, un enantiómero del potente cannabinoide HU-210
- 7-Cloroquinurenato
- DCKA (ácido 5,7-dicloroquinurénico)
- Ácido quinurénico, un antagonista de origen natural
- 5 – Ácido 1-Aminociclopropanocarboxílico (ACPC)
- Lacosamida
- AP7 (ácido 2-amino-7-fosfonoheptanoico)
- APV (R-2-amino-5-fosfonopentanoato)
- CPPeno (ácido 3-[(R)-2-carboxipiperazin-4-yl]-prop-2-enil-1-fosfónico)
- 10 – flupirtina (Adeona Farmaceuticals, Inc.)
- orfenadrina (Actavis, Akorn)
- Neu2000KL (Amkor Farma, Neurotech)
- AZD6765 (Astra-Zeneca)
- AM-101 (Auris Medical)
- 15 – Indantadol (Chiesi Farmaceutici, Vernalis)
- C-10003 (Concert Farmaceuticals)
- EVT101, EVT102, EVT103 (Evotec)
- Radiprodil (Forrest Laboratories)
- Gaciclidina (1-[(1R,2S)-2-metil-1-tiofen-2-yl]-ciclohexil]piperidina; Neureva)
- 20 – CNS 5161 (2-(2-cloro-5-metilsulfanil-fenil)-1- metil-1-(3-metilsulfanil-fenil)guanidina; Paion)
- Dexanabinol y otros compuestos dextrocannabinoides (Farmos)
- CR3394 (Rottafarm)
- Felbamato (carbamato de (3-carbamiloxi-2-fenil-propilo); Schering-Plough)
- TXT0300 (Traxion Therapeutics)
- 25 – AV101 (ácido 7-cloro-4-oxo-1H-quinolina-2-carboxílico; VistaGen Therapeutics)
- YT1006 (Yaupon Therapeutics)

Los bloqueantes más preferidos son:

- Memantina (Allergan, Daiichi Sanquo, Forest Laboratories, Lundbeck)
- Dizocilpina (MK-801)
- 30 Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de prevención y tratamiento de la anemia falciforme, que comprende administrar bloqueantes del NMDAR como se define anteriormente en este documento en una cantidad eficaz contra la anemia falciforme a un mamífero que lo necesite, por ejemplo, a un ser humano que requiera dicho
- tratamiento. Para la administración, el bloqueante está preferentemente en forma de una preparación farmacéutica que comprende el bloqueante en forma químicamente pura y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente
- 35 aceptable y, opcionalmente, adyuvantes. El bloqueante se usa en una cantidad eficaz contra la anemia falciforme. La dosificación del ingrediente activo depende de la especie, su edad, su peso y su estado individual, los datos farmacocinéticos individuales y el modo de administración. En el caso de un individuo que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, la dosis diaria administrada es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10
- 40 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de un bloqueante de NMDAR. Si se aplica clorhidrato de memantina en seres humanos, se administra una dosis diaria máxima de 20 mg en adultos. Para evitar los efectos adversos, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg al día. La dosificación debe aumentarse semanalmente en 5 mg al día hasta que se haya alcanzado la dosificación máxima (20 mg al día). En el caso de insuficiencia renal moderada (eliminación de creatinina de 40-60 ml/min/1,73 m²) la dosificación máxima debe reducirse hasta 10 mg al día.
- 45 Son especialmente preferidas las composiciones farmacéuticas para administración enteral, tales como administración nasal, bucal, rectal o, especialmente, oral, y para administración parenteral, tal como administración subcutánea, intravenosa, intrahepática o intramuscular. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 95 % de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 % de ingrediente activo.
- 50 Para administración parenteral, se da preferencia al uso de soluciones de los bloqueantes de NMDAR, y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones acuosas isotónicas, dispersiones o suspensiones que, por ejemplo, pueden prepararse poco antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, agentes que aumentan la viscosidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones y se
- 55 preparan de un modo conocido per se, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de disolución y liofilización.

Para preparaciones farmacéuticas orales, los vehículos adecuados son especialmente cargas, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosas y/o fosfatos de calcio, y también aglutinantes, tales como almidones, derivados de celulosa y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, disgregantes,

condicionadores del flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido esteárico o sales del mismo y/o polietilenglicol. Pueden proporcionarse núcleos de comprimido con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimiento de comprimido, por ejemplo, con fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas para administración oral también incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también, cápsulas blandas selladas que consisten en gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, o disuelto o suspendido en excipientes líquidos adecuados, tal como en aceites.

También se consideran aplicaciones transdérmicas/intraperitoneales e intravenosas, por ejemplo, usando un parche transdérmico, que permite la administración durante un periodo prologado de tiempo, por ejemplo, de uno a veinte días.

Las aplicaciones intravenosa o subcutánea son particularmente preferidas.

Otro aspecto de la invención se refiere a bloqueantes de NMDAR como se describe anteriormente en este documento en el tratamiento de la anemia falciforme, y en la fabricación de medicamentos para tratar estas enfermedades.

Los medicamentos de acuerdo con la invención se fabrican por procedimientos conocidos en la técnica, especialmente por mezcla, recubrimiento, granulación, disolución o liofilización convencionales.

Los bloqueantes de NMDAR pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes, adoptando la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas de un bloqueante de NMDAR y uno o más agentes terapéuticos diferentes conocidos en el tratamiento de la anemia falciforme, estando la administración escalonada o dada independientemente unos de otros, o estando en forma de una combinación fija.

Posibles compañeros de combinación considerados son vitaminas B9 y B12 y otros medicamentos que minimizan los niveles en plasma de homocisteína. Un grupo más de compuestos que podrían considerarse como posibles compañeros son bloqueantes de canales Gardos (tales como ICA-17043, véase Blood. 2003; 101:2412-2418) e inhibidores del co-transportador de K⁺-Cl⁻ incluyendo sales de magnesio.

Un procedimiento de selección de un compuesto eficaz en el tratamiento de la anemia falciforme comprende poner en contacto un compuesto candidato con NMDAR y elegir compuestos candidatos que reducen selectivamente la actividad del NMDAR. La invención se refiere adicionalmente a compuestos seleccionados por estos procedimientos de selección.

Los bloqueantes de la actividad de NMDAR se identifican poniendo en contacto el NMDAR con un compuesto candidato. Se ejecuta en paralelo un ensayo de control con el correspondiente NMDAR en ausencia del compuesto candidato. Una disminución en la actividad en presencia del compuesto candidato en comparación con el nivel en ausencia del compuesto indica que el compuesto candidato es un bloqueante de NMDAR. NPC-16 Patchliner o Syncropatch 96 (Nanion Technologies GmbH) son óptimos para seleccionar los bloqueantes candidatos de NMDAR especialmente en eritrocitos humanos.

Pueden generarse anticuerpos contra el NMDAR, por ejemplo, por inmunización de ratones.

Conceptos y evidencias detrás de la invención

Los estudios *in vitro* demostraron que los eritrocitos de pacientes con anemia falciforme contienen más receptor de NMDA que los donantes sanos y que estos receptores se retienen predominantemente en la fracción celular propensa o lista para experimentar drepanocitosis (encogimiento irreversible incontrolado). Esta población celular pierde agua celular y K⁺ debido a la alta permeabilidad de la membrana celular a Ca²⁺ mediada por el receptor de NMDA. Esto conduce a la conclusión de que el bloqueo del receptor de NMDA puede prevenir el encogimiento irreversible de los eritrocitos de pacientes con anemia falciforme.

Experimentos realizados

Los siguientes experimentos se realizaron usando eritrocitos humanos recién aislados de pacientes HbSS y de sujetos sanos.

Experimento 1

La localización de los receptores de NMDA en eritrocitos de pacientes y de sujetos sanos se estudió usando inmunotransferencia (Fig. 1) y en células tratadas con un bloqueante irreversible selectivo del receptor de NMDA 3H-MK-801. Se evaluó la cantidad de los sitios de unión a MK-801 por eritrocito en subpoblaciones de células con diferentes densidades (grupos potenciales de edad). Para hacer esto, se incubaron las suspensiones de eritrocitos en el medio que contenía (nM) 145 de NaCl, 4 de KCl, 1 de CaCl₂, 0,15 de MgCl₂, 10 de sacarosa, 10 de glucosa, 10 de Tris-HCl (pH 7,4) a temperatura ambiente durante 30 minutos en presencia de 3H-MK-801. Después de ello, se lavó la radiactividad externa de las células y se separaron las células en el gradiente de densidad de Percoll (véase

Lutz y col., Biochim Biophys Acta 1992 Mar 5;1116(1):1-10). Después se aislaron subpoblaciones celulares de diferentes densidades, se lavaron y se lisaron con agua destilada. Las membranas después se recogieron por centrifugación, se disolvieron en el fluido de centelleo (Quicksafe A, Zinsser Analytic) y se evaluó la cantidad de 3H-MK-801 por contador beta y se normalizó la cantidad de células. Los receptores estaban igualmente distribuidos entre reticulocitos y células jóvenes (8 ± 1 receptores por célula), células maduras (8 ± 3), población de células senescentes densas (7 ± 2). En pacientes con HbSS, la cantidad de copias del receptor por célula era mayor en todas las poblaciones celulares (50 ± 2 , 17 ± 5 y 19 ± 10 receptores por célula en subpoblaciones jóvenes, maduras y senescentes, respectivamente). Cuando estaban libres de bloqueante, las células jóvenes eran las primeras en experimentar drepanocitosis y encogimiento ya que el receptor está predominantemente presente en la población densa (células propensas a drepanocitosis).

Experimento 2

Se evaluaron los flujos a través de un canal no selectivo de cationes del receptor de NMDA usando cinética de indicador radiactivo. Se usó ^{86}Rb como indicador radiactivo para K^+ y ^{45}Ca como indicador para Ca^{2+} . Se midieron los flujos a través de la membrana del glóbulo rojo en el medio que contenía (nM) 145 de sulfato de Na-metano, 4 de K-gluconato, 1 de Ca-gluconato, 10 de sacarosa, 10 de glucosa y 10 de HEPES-Tris (pH 7,4) en presencia de L-arginina $100 \mu\text{M}$ y ouabaína $100 \mu\text{M}$. Los detalles de la medición del flujo pueden encontrarse en otra parte (por ejemplo, Bogdanova y col., J Membr Biol. 2003;195(1):33-42). Los eritrocitos de los pacientes HbSS mostraron mayores flujos pasivos de K^+ y de Ca^{2+} que pueden bloquearse por MK-801 ($50 \mu\text{M}$) o el inhibidor reversible del receptor de NMDA usado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, memantina ($50 \mu\text{M}$). Se estimularon adicionalmente los flujos de ambos cationes por NMDA ($100 \mu\text{M}$) prostaglandina E2 ($2 \mu\text{M}$). El aumento sensible tanto a NMDA como a PGE2 en los flujos podía bloquearse por MK-801 o por memantina. Los flujos a través de los receptores de NMDA eran significativamente mayores en pacientes con anemia falciforme durante los incidentes de expulsión que correspondían a crisis anémica y hospitalización.

Experimento 3

Se demostraron altos niveles de los receptores de NMDA y sensibilización de los eritrocitos de los pacientes HbSS al tratamiento con NMDA. No hubo correlación directa de la abundancia de receptores en glóbulos rojos y la cantidad de reticulocitos (análisis rutinario del estado de la sangre), sino que más bien con trastornos hematológicos específicos tales como anemia falciforme. Se evaluó la actividad funcional de los receptores midiendo el flujo entrante de K^+ (^{86}Rb) a través de los canales del receptor y estudios de detección de 3H-MK-801. La selección rutinaria de individuos de control para la expresión del receptor en eritrocitos reveló que uno de ellos con una cantidad anormalmente alta de copias del receptor tenía beta-talasemia menor.

Experimento 4

La sensibilidad anormalmente alta de los eritrocitos HbSS al tratamiento con NMDA puede seguirse de forma microscópica como cambios en la morfología celular. En la Fig. 3 se muestran las células de donantes sanos y de pacientes HbSS expuestos a NMDA 1 mM con y sin pre-tratamiento con $50 \mu\text{M}$ de MK-801/memantina.

Estudio clínico. Tratamiento de pacientes con anemia falciforme con bloqueante de NMDAR (estudio sugerido)

Puede realizarse un estudio de viabilidad clínica en fase II prospectivo en pacientes humanos con células falciformes con un bloqueante de NMDAR del siguiente modo: se empieza con un tratamiento oral con clorhidrato de memantina. La dosis diaria máxima es análoga a las experiencias clínicas en enfermedad de Alzheimer, es decir, 20 mg con una dosis de inicio de 5 mg al día y, si la tolerabilidad es buena, un aumento semanal de 5 mg al día hasta que se alcance la dosificación tolerable máxima. En el caso de insuficiencia renal moderada (eliminación de creatinina de $40\text{-}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) la dosificación máxima se reduce hasta 10 mg al día. El tratamiento con clorhidrato de memantina se continuará durante un año y durante este tiempo se controlan todos los efectos adversos debidos a anemia falciforme y los posibles efectos secundarios del tratamiento. Estos datos se comparan con el historial del paciente bajo el mejor cuidado de apoyo durante el año antes de la inclusión en el estudio. Los criterios de valoración del estudio son gravedad y frecuencia de los eventos adversos debidos a anemia falciforme y tolerabilidad del tratamiento con clorhidrato de memantina.

REIVINDICACIONES

1. Un bloqueante del receptor de N-metil D-aspartato (NMDAR) para su uso en la prevención del encogimiento irreversible de eritrocitos de pacientes con anemia falciforme, **caracterizado porque** se selecciona de memantina y MK-801.
- 5 2. El bloqueante de NMDAR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el bloqueante de NMDAR es memantina.
3. El bloqueante de NMDAR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el bloqueante de NMDAR es MK-801.
- 10 4. El bloqueante de NMDAR para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, siendo dicho uso el tratamiento de un ser humano con una cantidad de bloqueante de NMDAR en una dosis diaria de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg.
5. El bloqueante de NMDAR para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la dosis diaria es de 0,05 mg/kg a 1 mg/kg.

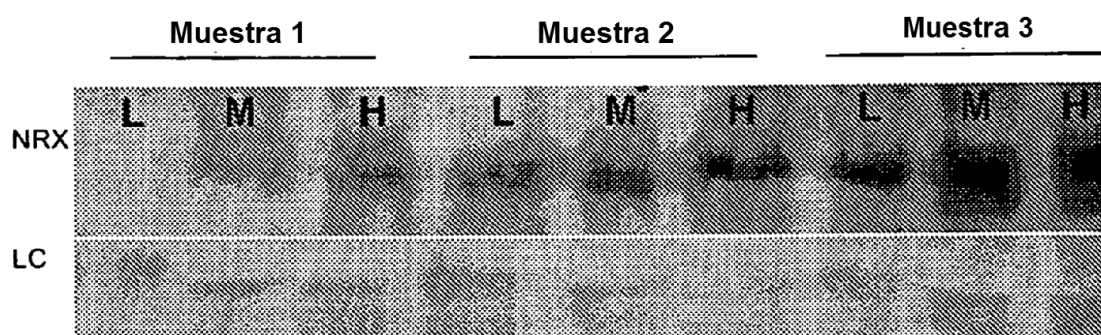


Fig 1

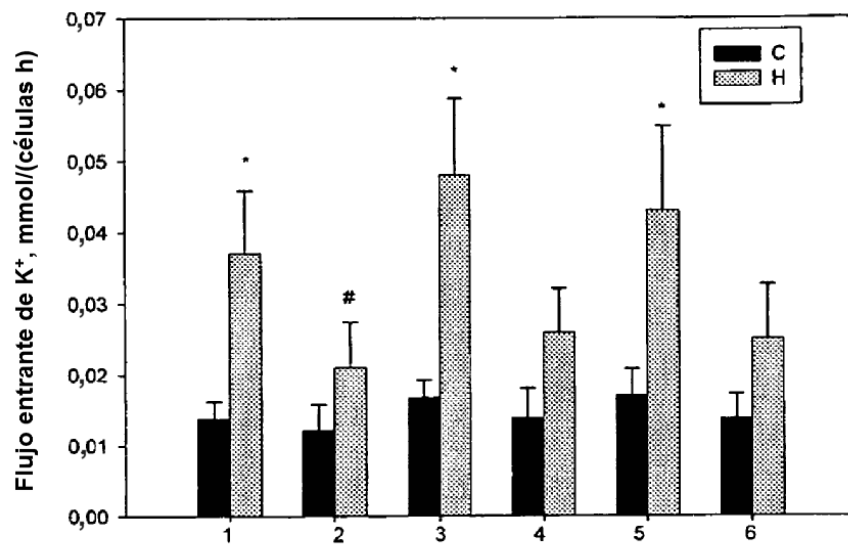


Fig 2 A

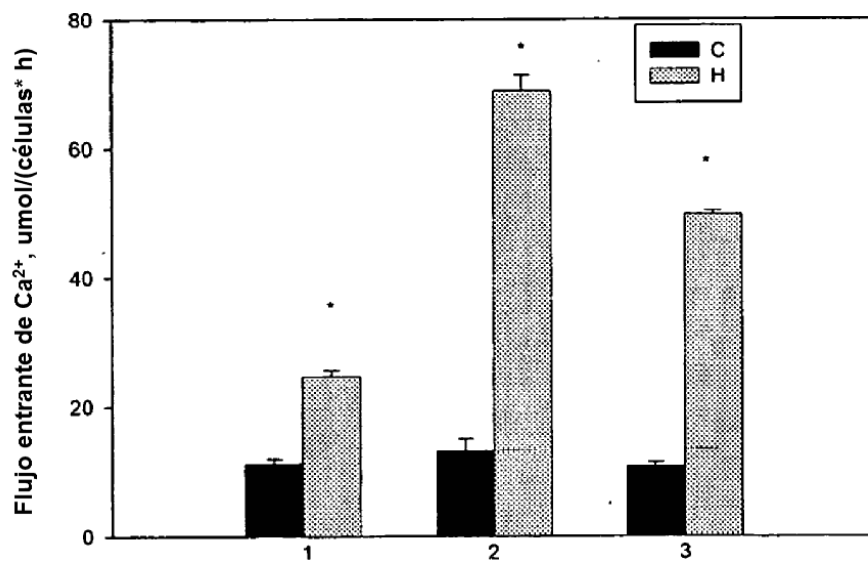


Fig 2 B

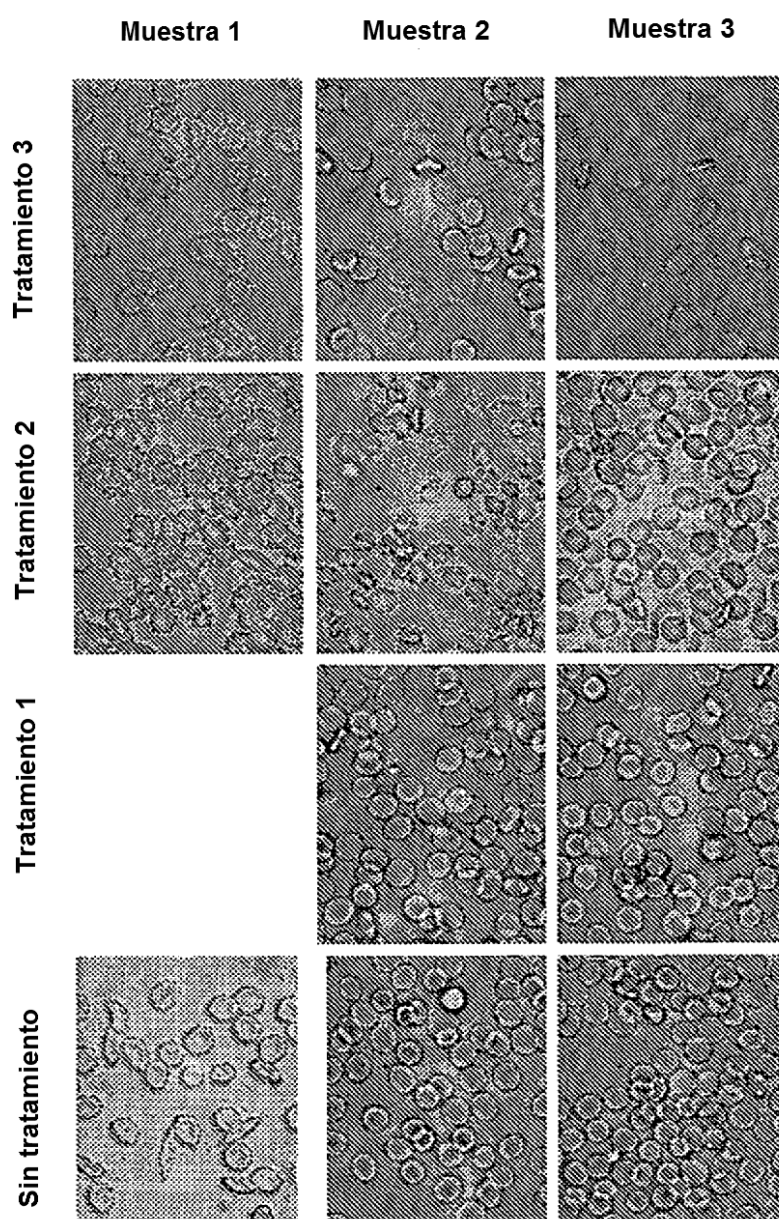


Fig 3