

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 895**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2013 PCT/US2013/049653**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14011590**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2013 E 13816622 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2872139**

54 Título: **Composición y método para el tratamiento de la depresión y de la psicosis en humanos**

30 Prioridad:

12.07.2012 US 201261741115 P
12.07.2012 US 201261741114 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2018

73 Titular/es:

GLYTECH LLC (100.0%)
2711 Centerville Rd.
Wilmington DE 19087, US

72 Inventor/es:

JAVITT, DANIEL, C.

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Luis Miguel

ES 2 657 895 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

Composición y método para el tratamiento de la depresión y de la psicosis en humanos

5 Antecedentes de la invención

[0001] Los antipsicóticos se pueden dividir en típicos (p. ej., clorpromazina, haloperidol, perfenazina) y atípicos (p. ej., amisulprida, aripiprazol, asenapina, bioanserina, bifeprunox, cariprazina, clotiapina, clozapina, iloperidona, lurasidona, mosapramina, olanzapina, paliperidona, perospirona, quetiapina, remoxiprida, risperidona, sertindol, sulpirida, ziprasidona, zotepina) en función de la unión al receptor, los efectos preclínicos y el perfil de efectos secundarios. Las dosis clínicamente efectivas de medicación antipsicótica producen normalmente una ocupación de los receptores D2 de dopamina superior al 60 %. Los antipsicóticos atípicos pueden ser antagonistas parciales o totales de D2 y también pueden tener actividad en tipos de receptores de catecolamina y serotonina adicionales, incluidos los receptores 5-HT2A y 5-HT2C y los receptores adrenérgicos alfa1 y alfa2. Los antipsicóticos atípicos también pueden afectar otros tipos de receptores, tales como los receptores colinérgicos muscarínicos.

[0002] Los tratamientos actuales contra la depresión mayor consisten principalmente en antidepresivos antiguos, como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) (por ejemplo, imipramina, amitriptilina, desipramina, clomipramina) que aparecieron por primera vez en la década de 1960 y agentes más nuevos tales como los antidepresivos tetracíclicos (TECA), por ejemplo, amoxapina, setiptilina, maprotilina, mianserina, mirtazapina), serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN) (por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, duloxetina, venlafaxina, dapoxetina, indalpina, vilazodona). Estos agentes actúan modulando los niveles cerebrales de monoaminas, en particular, norepinefrina y serotonina, y/o bloqueando los receptores 5-HT2A. Los IMAO y los ATC se consideran agentes de "espectro más amplio" que los ISRS/IRSN que se desarrollaron posteriormente. Los IMAO, los ATC, los TECA, los ISRS y los IRSN se pueden considerar en conjunto como antidepresivos tradicionales.

[0003] Sin embargo, las estrategias de tratamiento actuales tienen limitaciones graves. Solo entre el 60 y el 65 % de los pacientes responden al régimen inicial y entre los que responden, menos de la mitad llegan a la remisión o dejan de presentar los síntomas. A las personas que no responden a un primer ciclo de tratamiento antidepresivo a menudo se les cambia a un fármaco diferente, con resultados generalmente modestos y acumulativos.

[0004] Los receptores 5-HT2A son un tipo de receptor para el neurotransmisor serotonina. Los antagonistas de 5-HT2A son compuestos que inhiben los efectos de los agonistas como la serotonina en los receptores 5-HT2A. Los agonistas inversos son compuestos que, además, reducen la actividad por debajo de los niveles basales. Los antagonistas del receptor 5-HT2A pueden ser no selectivos para 5-HT2A frente a otros receptores de serotonina (por ejemplo, 5-HT2C) o selectivos para receptores 5-HT2A.

[0005] Los agentes que actúan como antagonistas no selectivos de los receptores de serotonina incluyen ritanserina, ketanserina, seganserina e ICI 169369. Los agentes que actúan como antagonistas selectivos de 5-HT2A o agonistas inversos incluyen volinanserina (MDL100907, también conocida como M100907), pruvanserina (EMD281014), eplivanserina, CYR-101 y pimavanserina (ACP-103). Los antagonistas selectivos del receptor 5-HT2A y los agonistas inversos están actualmente en fase de desarrollo para el tratamiento de la depresión y la psicosis y se consideran agentes antidepresivos/antipsicóticos potenciales.

[0006] En la patente estadounidense 7.875.632 que fue expedida el 25 de enero de 2011; la patente estadounidense 7.868.176 expedida el 11 de enero de 2011; la patente estadounidense 7.863.296 expedida el 4 de enero de 2011; la patente estadounidense 7.820.695 expedida el 26 de octubre de 2010; y/o en la patente estadounidense 7.713.995 expedida el 11 de mayo de 2010 se describen antagonistas adicionales del receptor 5-HT2A o agonistas inversos.

[0007] La depresión refractaria al tratamiento se refiere a una forma de depresión con una respuesta escasa a los tratamientos disponibles en la actualidad y que puede tener mecanismos etiopatológicos subyacentes diferentes en comparación con otras formas de depresión. No se ha demostrado que las combinaciones de antidepresivos sean superiores a la monoterapia en el caso de la depresión refractaria y, por lo general, aumentan el riesgo de efectos secundarios y no se recomiendan.

[0008] En los trastornos depresivos, aumenta significativamente el riesgo de suicidio, pero puede responder de manera diferente a la medicación frente a los síntomas depresivos en su conjunto. Cuando se produce un suicidio, a menudo está acompañado de sentimientos de inutilidad o culpabilidad inapropiada, así como de pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida y la culpabilidad es un indicador aceptado del suicidio. Mientras que el riesgo de suicidio aumenta en sujetos con un trastorno depresivo, los medicamentos usados hasta la fecha para tratar los trastornos depresivos de manera habitual, paradójicamente, incrementan las tendencias suicidas.

[0009] Una limitación importante en el uso de medicamentos antipsicóticos y antidepresivos es la propensión a producir efectos secundarios conductuales, especialmente ansiedad, agitación y acatisia. Estos pueden

diferenciarse de los síntomas de la enfermedad teniendo en cuenta el curso temporal y los patrones específicos de los síntomas.

5 **[0010]** Además de acatisia, los antipsicóticos también producen síntomas extrapiramidales, como rigidez, temblor o discinesia. La acatisia, sin embargo, se diferencia de los síntomas extrapiramidales y muestra una respuesta diferencial al tratamiento. En la actualidad, no hay tratamientos aprobados contra la acatisia inducida por antipsicóticos.

10 **[0011]** El uso de antidepresivos también está limitado por la propensión de producir ansiedad, agitación y acatisia.

15 **[0012]** Las limitaciones de los antidepresivos se resumen en una advertencia de "caja negra" requerida por la FDA, de la siguiente manera: Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía se han presentado en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que dichos síntomas puedan representar precursores de tendencias suicidas emergentes" (Trivedi et al., J Clin Psychiatry). 72.765-774. 2011).

20 **[0013]** Al igual que con la acatisia inducida por antipsicóticos, actualmente no existen tratamientos conocidos contra la ansiedad, agitación o acatisia inducida por antidepresivos.

25 **[0014]** La ansiedad y la acatisia pueden estudiarse en modelos animales, tales como modelos de defeción o agitación de ratas, como los descritos, por ejemplo, en Sachdev y Brune, Animal models of acute drug-induced akathisia - a review. Neurosci Biobehav Rev 24:269-277. 2000).

30 **[0015]** Los antipsicóticos y antidepresivos, incluidos los antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, también pueden usarse terapéuticamente en el tratamiento del trastorno bipolar (psicosis maniaco-depresiva), de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia, los trastornos de ansiedad, el dolor y los trastornos del desarrollo, incluido el autismo.

35 **[0016]** Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) son un tipo de receptor para el neurotransmisor cerebral glutamato. Los NMDAR participan en una serie de funciones cerebrales que incluyen el procesamiento sensorial, la cognición y la regulación de las emociones.

40 **[0017]** Los NMDAR están compuestos por subunidades múltiples denominadas GluN1, GluN2 y GluN3 (anteriormente NR1, NR2, NR3). Existen múltiples formas de GluN1, GluN2 y GluN3. En particular, las subunidades GluN2 se dividen en subformas GluN2A-D, que se denominan subunidades NR2A-D. Los NMDAR pueden consistir en diferentes combinaciones de subunidades GluN1, GluN2 y GluN3 en diversas cantidades. Los agonistas y antagonistas pueden afectar a todos los NMDAR de manera equivalente, o pueden ser selectivos para los NMDAR que contienen subunidades específicas.

45 **[0018]** Los NMDAR contienen sitios de unión tanto para el neurotransmisor glutamato como para los aminoácidos moduladores endógenos glicina y D-serina.

50 **[0019]** El sitio de unión a glutamato también se une de forma selectiva y con alta afinidad al derivado sintético de glutamato N-metil-D-aspartato. Este sitio se denomina de forma alternativa sitio de reconocimiento de glutamato del sitio de reconocimiento de NMDA de los NMDAR.

55 **[0020]** El sitio de unión a glicina/D-serina se ha denominado sitio modulador de glicina, sitio modulador alostérico o receptor de glicina-B.

60 **[0021]** Los NMDAR forman un canal iónico que se bloquea por varias drogas de abuso, tales como fenciclidina (PCP), ketamina o dizocilpina (MK-801). Estos compuestos se unen a un sitio que se ha denominado el receptor de PCP. Los agentes que bloquean los canales iónicos asociados a los NMDAR se denominan en conjunto antagonistas de NMDAR no competitivos o bloqueadores de los canales NMDAR. El bloqueo de los NMDAR por los bloqueadores de los canales conduce a un estado psicótico clínico muy similar a la esquizofrenia.

65 **[0022]** Otros compuestos que bloquean los receptores NMDA a través del sitio del canal incluyen AZD6765 (AstraZeneca), Glyx-13 (Naurex) y NRX-1059 (Naurex).

[0023] Otros antagonistas de NMDAR se describen en el documento US20110306586.

[0024] Los antagonistas de NMDAR de baja afinidad, tales como memantina, se pueden distinguir de los antagonistas de alta afinidad, tales como PCP, ketamina o dizocilpina. En general, los antagonistas de NMDAR de baja afinidad no inducen psicosis similares a la esquizofrenia o efectos de comportamiento similares a PCP en

roedores.

[0025] Por lo tanto, los NMDAR pueden ser inhibidos por antagonistas que se unen a los sitios de reconocimiento de glutamato, al sitio de reconocimiento de glicina o al sitio de unión del canal.

[0026] Selfotel (CGS19755) es un ejemplo de un antagonista que se une al sitio de reconocimiento de glutamato. Se desarrollaron varios compuestos para evidencias en el SNC, tales como apoplejía o epilepsia. Cuando se usan en dosis suficientes para inhibir los NMDAR de forma significativa, estos compuestos, como los bloqueadores de los canales, conducen a síntomas clínicos psicotomiméticos.

[0027] Los compuestos adicionales que actúan como antagonistas del sitio de reconocimiento de glutamato incluyen aptiganel (Cerestat, CNS-1102) y compuestos relacionados, como se describe en Reddy et al., J. Med. Chem. 37: 260-7. 1994.

[0028] Los compuestos adicionales que actúan como antagonistas del sitio de reconocimiento de glutamato incluyen funcionalidades del ácido alfa-amino-carboxílico y del ácido fosfónico separadas por una variedad de unidades espaciadoras. Un ejemplo sin mejoras es el ácido 2-amino-5-fosfono-valérico (AP5) (Watkins, J. C; Evans, R. H., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1981, 21, 165), que contiene una cadena de carbono saturada. Ejemplos más complejos, que contienen elementos que mejoran la rigidez estructural y, por lo tanto, la potencia, incluyen CPP, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico (CGS-19755) (Lehman, J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 246, 65), y ácido (E)-2-amino-4-metil-5-fosfono-3-pentenoico (CGP-37849) (Schmutz, M. et al., Abs. Soc. Neurosci. 1988, 14. 864). Véanse los documentos US7.345.032 y US5.168.103.

[0029] Los NMDAR también pueden ser inhibidos por antagonistas que se unen al sitio de reconocimiento de glicina.

[0030] La D-cicloserina es un compuesto que actúa como un antagonista parcial del sitio de la glicina. Las dosis de D-cicloserina pueden dividirse en dosis bajas (0-250 mg), moderadas (> 250-500 mg) o altas (> 500 mg). A dosis bajas, la D-cicloserina puede actuar como un agonista NMDAR neto. A dosis altas, la D-cicloserina puede actuar como un antagonista neto de NMDAR. Las concentraciones plasmáticas asociadas con la administración de dosis moderadas o altas son superiores a 25 microgramos/ml.

[0031] El felbamato es otro ejemplo de un compuesto que puede actuar a través del sitio de unión a glicina. Cuando se administra a humanos, el felbamato produce efectos psicóticos que limitan su utilidad clínica (por ejemplo, Besag FM, Expert Opin Drug Saf 3: 1-8, 2004).

[0032] Gavestinel (GV-150.526) es otro ejemplo de un antagonista del sitio de unión a glicina. Otros compuestos se describen en DiFabrio et al., J Med Chem 40: 841-50, 1997.

[0033] Otros ejemplos de antagonistas del sitio de unión a glicina que son adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y los procedimientos de la presente invención son los que se mencionan a continuación: US 6,667,317; US 6,080,743; US 5,990,108; US 5,942,540; WO 99/34790; WO 98/47878; WO 98/42673; EP 966475A1; WO 98/39327; WO 98/04556; WO 97/37652; US 5,837,705; WO 97/20553; US 5,886,018; US 5,801,183; WO 95/07887; US 5,686,461; US 5,622,952; US 5,614,509; US 5,510,367; EP 517.347A1 y US 5,260,324.

[0034] Otros ejemplos de antagonistas del sitio de unión a glicina que se pueden usar en la composición farmacéutica y los procedimientos de la presente invención son N-{6,7-dicloro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-ilo}-N-(2-hidroxi-etil)-metanosulfonamida y 6,7-dicloro-5-[3-metoximetil-5-(1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4] triazol-4-il]-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona.

[0035] Antagonistas de NMDAR adicionales se describen en Schiene et al., documento US2001/0306674 A1, e incluyen, sin limitarse a ellos, ácidos fosfónicos que contienen N, tales como norvalina (AP5), D-norvalina (D-AP5), 4-(3-ácido fosfono-propil)-piperazina-2-carboxílico (CPP), ácido D-(E)-4-(3-fosfonoprop-2-enil)piperazina-2-carboxílico (D-CPPeno), ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidina carboxílico (Selfotel, CGS 19755), SDZ-220581, PD-134705, LY-274614 y WAY-126090; ácidos quinolínicos, tales como ácido quinurénico, ácido 7-cloro-quinurénico, ácido 7-cloro-5 tioquinurénico y ácido 5,7- dicloroquinurénico, profármacos de los mismos, tales como 4-cloroquinurenina y 3-hidroxi-quinurenina; 4-aminotetrahydroquinolin-carboxilatos, tales como L-689.560; 4-hidroxiquinolin-2(1H)-onas, tales como L-701.324; quinoxalinadionas, tales como licostinel (ACEA-1021) y CGP-68.730A; derivados de 4,6-dicloro-indol-2-carboxilato tales como MDL-105519, gavestinel (GV-150526) y GV-196771A; compuestos tricíclicos, tales como ZD-9379 y MRZ-2/576, (+)-HA-966, derivados de morfina tales como dextrometorfano y dextrofano; benzomorfanos, tales como BIII-277CL; otros opioides, tales como dextropropoxifeno, cetobemidona, dextrometadona y D-morfina; amino-adamantanos, tales como amantadina y memantina; aminoalquil-ciclohexanos, tales como MRZ-2/579; ifenprodil y compuestos de tipo ifenprodil como eliprodil y PD-196860; iminopirimidinas; u otros antagonistas de NMDA tales como nitroprusiato, D-cicloserina. Ácido 1-aminociclopropano-carboxílico, dizocilpina (MK 801) y sus análogos, fenciclidina (PCP), ketamina ((R,S)-2-(2-clorofenil)-2-

(metilamino)ciclohexan-1-ona), (R)-ketamina, (S)-ketamina, remacemida y su desglucilil-metabolito FPL-12495, AR-R-15.896, metadona, sulfazocina, AN19/AVex-144, AN2/AVex-73, besonprodil, CGx-1007, EAB-318.

5 **[0036]** Felbamato y NPS-1407. Los antagonistas de NMDA se describen, por ejemplo, en "Analgesics," editado por H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann, 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, en particular, en las páginas 389 a 428.

10 **[0037]** Los antagonistas pueden ser selectivos para el subtipo que contiene GluN2B (NR2B). Los ejemplos de compuestos que son selectivos para receptores que contienen NR2B incluyen ifenprodilo, traxoprodilo (CP-101.606) besonprodil, Ro25-6981MK-0657 y EVT-101.

15 **[0038]** Junto con los antagonistas NMDAR identificados, se pueden identificar ensayos electrofisiológicos validados, tales como la modulación de las respuestas mediadas por el receptor NMDA a los agonistas del sitio de glutamato del NMDA, o ensayos de radioreceptor, tales como la modulación de la unión al sitio de unión a PCP del canal del receptor de NMDA. Los agonistas y antagonistas del sitio de glicina se pueden distinguir además tanto en función de la electrofisiología como también en función de la unión al receptor de compuestos tales como la fenciclidina (PCP) o la ketamina que se unen al sitio del canal. Los agonistas parciales se definen como compuestos que tienen una eficacia reducida para inducir cambios conformacionales en los receptores (típicamente del 40 al 20 80 %) en relación con agonistas completos, y que pueden inducir efectos agonistas a dosis bajas pero efectos antagonistas a dosis altas.

25 **[0039]** El antagonista de NMDAR, ketamina, actualmente está aprobado como agente anestésico. También se ha informado que muestra efectos beneficiosos en la depresión resistente al tratamiento en ensayos clínicos a pequeña escala. Sin embargo, su utilidad está limitada por los efectos psicotomiméticos. El antagonista de NMDAR de baja afinidad, memantina, está aprobado para su uso en demencia. Por lo demás, los antagonistas de NMDAR no tienen ninguna utilidad clínica establecida.

30 **[0040]** Los antagonistas de NMDAR en general se consideran contraindicados para el uso en esquizofrenia o depresión. Por ejemplo, el antagonista de NMDAR, D-cicloserina, está contraindicado por parte de la FDA para su uso en depresión, ansiedad severa o psicosis.

[0041] El documento WO2012/104852A1 muestra combinaciones de D-cicloserina y fármacos antidepresivos de los grupos antidepresivos tetracíclicos, ISRS e IRSN para el tratamiento de la depresión.

35 **[0042]** El documento WO2013/138322A1 muestra combinaciones de ketamina y antidepresivos tri- o tetracíclicos o fármacos antidepresivos ISRS e IRSN para el tratamiento de la depresión.

[0043] El documento WO2005/000216A2 muestra combinaciones de memantina o neramexano con citalopram o escitalopram para el tratamiento de la depresión, la distimia y el trastorno bipolar.

40 **[0044]** El documento KR20070017136 muestra combinaciones de un antagonista de NMDA y un antidepresivo para el tratamiento de la depresión.

45 **[0045]** El documento WO2005/065308A2 muestra combinaciones de D-cicloserina y amitriptilina para el tratamiento de la depresión.

[0046] Rogoz et al., Neuropharmacology 42, 1024-1030 (2002) informan de efectos sinérgicos de una combinación de antagonistas de NMDA y antidepresivos.

50 **[0047]** Heresco-Levy et al. presentan los resultados de un ensayo clínico que combina D-cicloserina y terapia antidepresiva.

[0048] En este documento se muestra de forma inesperada que los antagonistas de NMDAR reducen inesperadamente la acatisia y la ansiedad asociadas con el tratamiento antidepresivo y/o antipsicótico.

55 **[0049]** Aquí se muestra inesperadamente que los antidepresivos previenen los síntomas psicóticos asociados con el uso de agonistas de NMDAR.

60 **[0050]** Estos hallazgos proporcionan un procedimiento para un tratamiento mejorado de humanos que requieran tratamiento con un antipsicótico, antidepresivo o medicamento antagonista de NMDAR.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

65 **[0051]** La Fig. 1 es una representación gráfica de los resultados descritos en el Ejemplo descrito a continuación en el presente documento, que muestra el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos del dispositivo del ensayo para fármacos individuales o combinaciones de fármacos.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 [0052] La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicaciones administradas a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, en la que la composición incluye una cantidad efectiva reductora de efectos secundarios de una dosificación oral o parenteral compuesta de:

10 un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en un antagonista selectivo/agonistas inversos del receptor 5-HT2A; y

un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en antagonistas del receptor NMDAR.

15 [0053] En un modo de realización, la presente invención proporciona un régimen de dosificación oral o parenteral que consiste esencialmente en dos agentes terapéuticos, en el que el primero de dichos dos ingredientes activos es un antagonista/agonista inverso de 5-HT2A, y el segundo agente consiste en un antagonista del receptor NMDAR.

[0054] En algunos modos de realización de la invención, el primer agente terapéutico es lurasidona.

20 [0055] El primer agente terapéutico incluye un antagonista/agonista inverso de 5-HT2A.

[0056] Los antagonistas/agonistas inversos del receptor 5-HT2A pueden seleccionarse de una lista que incluye volinanserina (MDL 100.907, también conocida como M100907) pruvanserina (EMD281014), eplivanserina, CYR-101 y pimavanserina (ACP-103).

25 [0057] Los antagonistas de NMDAR pueden seleccionarse de los antagonistas en los sitios de reconocimiento de glicina, glutamato o del canal.

30 [0058] Los antagonistas de NMDAR pueden ser antagonistas no selectivos o antagonistas selectivos en NMDAR que contiene subunidades específicas tales como las subunidades NR2A o NR2B.

[0059] En algunos modos de realización, el segundo agente terapéutico se selecciona de una lista que incluye ketamina, dextrometorfano, CNS-1 102.AZD6765 o CGS-19755.

35 [0060] En un modo de realización preferente de la invención, el segundo agente terapéutico consiste en D-cicloserina, administrada a una dosis de al menos 500 mg por día.

[0061] En algunos modos de realización, los antagonistas del receptor NMDA consisten en D-cicloserina, administrada a una dosis que produce niveles en suero superiores a 25 microgramos/ml.

40 [0062] En algunos modos de realización, el sujeto padece manía, o en algunos modos de realización, el sujeto padece trastorno bipolar.

45 [0063] En algunos modos de realización, la invención proporciona el uso de un régimen de dosificación oral o parenteral, como se describe en el presente documento, para reducir los efectos secundarios asociados con medicamentos antipsicóticos.

50 [0064] En algunos modos de realización, la presente invención proporciona el uso de un régimen de dosificación oral o parenteral, como se describe en el presente documento, para reducir los efectos secundarios asociados con medicamentos antidepresivos.

55 [0065] En algunos modos de realización, la presente invención proporciona el uso de un régimen de dosificación oral o parenteral, como se describe en el presente documento, para reducir los efectos secundarios asociados con los medicamentos antagonistas de NMDAR.

[0066] En algunos modos de realización, se usa un agente gelificante tal como hidroxipropilmetilcelulosa, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para la fabricación del agente de liberación sostenida.

60 [0067] En algunos modos de realización, la formulación de liberación sostenida comprende una matriz hidrófila que comprende un agente gelificante, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa, un antagonista del receptor NMDA, un antidepresivo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

65 [0068] La presente invención proporciona, en algunos modos de realización, regímenes de dosificación parenteral

o intravenosa, que son convenientes en la reducción de la incidencia de acatisia o ansiedad.

[0069] El primer agente terapéutico comprende un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A o un agonista inverso selectivo del receptor 5-HT2A, o una combinación de los mismos.

[0070] En algunos modos de realización, el antagonista selectivo/agonista inverso de 5-HT2A se selecciona del grupo que consiste en volinanserina (MDL100.907, M100907) pruvanserina (EMD281014), eplivanserina, CYR-101 y pimavanserina (ACP-103).

[0071] El segundo agente terapéutico es un antagonista de NMDAR.

[0072] En algunos modos de realización, el segundo agente terapéutico actúa en los sitios de reconocimiento de glicina, glutamato o del canal.

[0073] En algunos modos de realización, el segundo agente terapéutico actúa en el NMDAR que contiene subunidades NR2A.

[0074] En algunos modos de realización, el segundo agente terapéutico actúa en el NMDAR que contiene subunidades NR2B.

[0075] En algunos modos de realización, el segundo agente terapéutico se selecciona de una lista que incluye ketamina, selfotel, aptiganel, CPP, CGP-37849, felbamato, gavestinel N-{6,7-dicloro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-ilo)-N-(2-hidroxi-etil)-metanosulfonamida y 6,7-dicloro-5-[3-metoximetil-5-(1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4] triazol-4-il]-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona,4-(3-ácido fosfono-propil)-piperazina-2-carboxílico (CPP), ácido D-(E)-4-(3-fosfonoprop-2-enil)piperazina-2-carboxílico (D-CPPeno), SDZ-220581, PD-134705, LY-274614 y WAY-126090; ácidos quinolínicos, tales como ácido quinurénico, ácido 7-cloro-quinurénico, ácido 7-cloro-5 tioquinurénico y ácido 5,7-dicloroquinurénico, profármacos de los mismos, tales como 4-cloroquinurenina y 3-hidroxi-quinurenina; 4-aminotetrahidroquinolin-carboxilatos, tales como L-689,560; 4-hidroxiquinolin-2(1H)-onas, tales como L-701,324; quinoxalinonas, tales como licostinel (ACEA-1021) y CGP-68.730A; derivados de 4,6-dicloro-indol-2-carboxilato tales como MDL-105519, gavestinel (GV-150526) y GV-196771A; compuestos tricíclicos, tales como ZD-9379 y MRZ-2/576, (+)-HA-966, derivados de morfina tales como dextrometorfano y dextrofano; benzomorfanos, tales como BIII-277CL; otros opioides, tales como dextropropoxifeno, cetobemidona, dextrometadona y D-morfina; amino-adamantanos, tales como amantadina y memantina; amino-alkil-ciclohexanos, tales como MRZ-2/579; ifenprodil y compuestos de tipo ifenprodil como eliprodil y PD-196860; iminopirimidinas; u otros antagonistas de NMDA tales como nitroprusiato, D-cicloserina, ácido 1-aminociclopropano-carboxílico, dizocilpina (MK 801) y sus análogos, ((R)-ketamina, (S)-kelamina, remacemida y su desglucínil-metabolito FPL-12495, AR-R-15.896, metadona, sulfazocina, AN19/AVex-144, AN2/AVex-73, besonprodil, CGx-1007, EAB-318 y NPS-1407.

[0076] En algunos modos de realización, el segundo compuesto es D-cicloserina, administrado a una dosis de 500 mg o superior.

[0077] En algunos modos de realización, los dos ingredientes activos se proporcionan en una única composición farmacéutica, y en algunos modos de realización, la invención contempla un kit o paquete dispensador combinado que contenga cada uno de los dos ingredientes activos.

[0078] Debe entenderse que la invención contempla la administración conjunta de cualquiera de los dos principios activos a un sujeto, independientemente de que dicha administración se combine en una sola formulación o en formulaciones separadas y si dicha administración es coincidente o escalonada.

[0079] La composición de la invención puede administrarse mediante una variedad de rutas medicinales bien establecidas que incluyen la intravenosa, la intraperitoneal, la parenteral, la intramuscular o la oral.

[0080] En algunos modos de realización, el sujeto padece esquizofrenia, o en algunos modos de realización, el sujeto padece trastorno bipolar. En algunos modos de realización, la invención proporciona un procedimiento para reducir la incidencia o tratar el suicidio o la ideación suicida en un sujeto o población que lo necesite, y el procedimiento incluye proporcionar al sujeto un régimen de dosificación oral o parenteral como se describe en el presente documento.

[0081] En algunos modos de realización, la referencia a una cantidad "efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de agentes terapéuticos a los que se hace referencia en la presente memoria, se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de los mismos para proporcionar el efecto deseado. En una terapia de combinación de la presente invención, una "cantidad efectiva" de un componente de la combinación es la cantidad de ese compuesto que es efectiva para proporcionar el efecto deseado cuando se usa en combinación con los demás componentes de la combinación. La cantidad que es "efectiva" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o agentes activos particulares, y similares. Por lo tanto, no siempre es posible especificar una "cantidad efectiva" exacta. Sin embargo, una cantidad "efectiva" apropiada en cada caso individual

puede ser determinada por un experto en la técnica usando una experimentación rutinaria.

[0082] Los términos "tratar" y "tratamiento" tal como se usan en el presente documento se refieren a la reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, eliminación de síntomas y/o la causa subyacente, prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente, y mejora o reparación de daños. Por lo tanto, por ejemplo, "tratar" a un paciente implica la prevención de un trastorno particular o de un evento fisiológico adverso en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático.

[0083] D-cicloserina, o DCS, se refiere al producto químico D-cicloserina (nombre del índice CA (4R)-4-amino-3-isoxazolidinona (9IC); número de registro CAS 68-41-7), o sales farmacéuticamente aceptables sales de la misma. DCS es un medicamento aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos) para el tratamiento de la tuberculosis, y es comercializado por Eli Lilly and Company bajo el nombre comercial Seromycin®DCS, es un análogo estructural de la D-alanina, y es un antibiótico de amplio espectro producido por algunas cepas de *Streptomyces orchidaceus* y *S. garphalus*. En algunos modos de realización, se puede usar la combinación según la invención en el tratamiento de la tuberculosis.

[0084] Se proporcionan indicios y se disponen junto a las columnas y filas para mostrar días normales y semanas sucesivas. Por lo tanto, el paquete proporciona un cronograma de valoración que previene los eventos adversos como resultado de una mala dosificación. Como resultado, el paquete, de acuerdo con la presente invención, proporciona un procedimiento más seguro y, en consecuencia, más beneficioso para permitir el cumplimiento del régimen.

[0085] En algunos modos de realización, se administra el primer agente terapéutico, de acuerdo con este aspecto, en una dosificación que se considera subóptima para tratar la depresión o la psicosis en dicho sujeto, cuando se trata a dicho sujeto con dicho primer agente terapéutico solo.

[0086] Un sujeto sometido a tratamiento con la invención puede experimentar mejoras significativas en la depresión. Con respecto a los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la depresión, los sujetos tratados de acuerdo con la invención experimentarán, en algunos modos de realización, una mejoría mayor o una mejoría más duradera, medida por cualquier procedimiento de evaluación clínicamente reconocido para la depresión (p. ej., la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión de 21 ítems). Cabe señalar que no todos los sujetos se beneficiarán de la invención, al igual que otros agentes farmacéuticos no suelen beneficiar a todos los pacientes.

[0087] Un sujeto sometido a tratamiento con la invención puede experimentar mejoras significativas en la ansiedad. Con respecto a los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la ansiedad, los sujetos tratados de acuerdo con la invención experimentarán, en algunos modos de realización, una mejoría mayor o mejoría más duradera, medida por cualquier procedimiento de evaluación clínicamente reconocido para la ansiedad (p. ej., la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Ansiedad). Debe observarse que no todos los sujetos se beneficiarán de la invención, del mismo modo que otros agentes farmacéuticos normalmente no benefician a todos los pacientes. Un sujeto sometido a tratamiento con los procedimientos de la invención puede experimentar mejoras significativas en la acatisia. Con respecto a los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la acatisia, los sujetos tratados de acuerdo con la invención experimentarán, en algunos modos de realización, una mejoría mayor o mejoría más duradera, medida por cualquier procedimiento de evaluación clínicamente reconocido para la acatisia (p. ej., la Escala de Barnes para la Evaluación de la Akatisia). Cabe señalar que no todos los sujetos se beneficiarán de la invención, al igual que otros agentes farmacéuticos no suelen beneficiar a todos los pacientes.

[0088] Un sujeto sometido a tratamiento con la invención puede experimentar mejoras significativas en la psicosis. Con respecto a los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la psicosis, los sujetos tratados de acuerdo con la invención experimentarán, en algunos modos de realización, una mejoría mayor o mejoría más duradera, medida por cualquier procedimiento de evaluación clínicamente reconocido para la psicosis (p. ej., la Escala de Síntomas Positivos y Negativos). Cabe señalar que no todos los sujetos se beneficiarán de la invención, al igual que otros agentes farmacéuticos no suelen beneficiar a todos los pacientes.

Ejemplo

[0089] Ejemplo: Efecto de los antagonistas de NMDAR sobre la acatisia inducida por antagonistas de 5-HT_{2A}. Antecedentes: La acatisia inducida por medicamentos es un efecto secundario común tanto de la medicación antipsicótica como antidepresiva y se puede observar incluso con antipsicóticos atípicos más nuevos (Iqbal et al., CNS Spectrums, 12:1-13, 2007). Este síndrome también se ha descrito como síndrome de ansiedad/nerviosismo (Sinclair et al., Br J Psychiatry, 194:483-90, 2009), que también se observa a consecuencia de los ISRS y los antidepresivos tricíclicos.

[0090] Aunque actualmente no existen modelos animales exactos, se ha propuesto que las mediciones de actividad en roedores que evalúan la inquietud parcial tienen validez aparente (Sachdev y Brune. Neurosci Biobehav Rd 24:269-277, 2000), que justifican su uso. Los agonistas en el receptor 5-HT_{2A}, tales como (+/-)-1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano (DOI), tienen propiedades ansiolíticas bien descritas que se pueden detectar en

ensayos con roedores, como la prueba de cuatro placas o el laberinto en cruz elevado (Nic Dhonnchadha et al Behavioural brain research. 147:175-84, 2003). Los efectos de los ligandos de 5-HT2A pueden estar mediados en parte a través del sistema GABA (Masse et al., Behav Brain Res 177:214-26. 2007), y aumentar la relevancia de estos mecanismos para la acatisia.

[0091] La presente investigación prueba la hipótesis de que los antagonistas del receptor NMDA pueden revertir los efectos inducidos por la acatisia de los agentes que actúan en su totalidad o en parte a través del bloqueo de 5-HT2A, incluidos los antagonistas selectivos/agonistas inversos de 5-HT2A, antidepresivos y antipsicóticos atípicos. Para este estudio, el antagonista primario del receptor de NMDA utilizado fue D-cicloserina (DCS).

[0092] Procedimientos: Todos los estudios se realizaron en PsychoGenics, Inc., con sede en 765 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, Nueva York, usando un aparato de laberinto en cruz elevado (EPM) para evaluar los efectos conductuales de la medicación.

[0093] Preparación: Se usaron ratones machos C57Bl/6J de Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) para este estudio. Los ratones se recibieron con una edad de 6 semanas. Tras la recepción, a los ratones se les asignaron números de identificación únicos (marcados en la cola) y se alojaron en grupos de 4 ratones por jaula en jaulas OPTI con ventilación para ratones. Todos los animales permanecieron alojados en grupos de cuatro durante el resto del estudio. Todos los ratones se aclimataron a la sala de colonias durante al menos 1 semana antes del ensayo y, a continuación, se examinaron con un promedio de 7 semanas de edad.

[0094] Durante el período de aclimatación, los ratones fueron examinados de forma regular, manipulados y pesados para asegurar una salud e idoneidad adecuadas. Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz y 12 de oscuridad; el ensayo se realizó durante la fase de luz. La temperatura ambiente se mantuvo entre 20 y 23 °C y la humedad relativa entre un 30 % y un 70 %. La comida y el agua se proporcionaron a placer durante la duración del estudio. En cada prueba, los animales fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Todos los animales fueron sacrificados después de la finalización del estudio.

[0095] Equipo: El ensayo del laberinto en cruz elevado evaluó la ansiedad. El laberinto (Kinder Scientific; Poway, CA) consiste en dos brazos cerrados (14,5 cm altura x 5 cm ancho x 35 cm largo) y dos brazos abiertos (6 cm ancho x 35 cm largo) formando una cruz, con una plataforma central cuadrada (6 x 6 cm). Todas las superficies visibles están fabricadas con acrílico negro. Cada uno de los brazos del laberinto se colocó en una columna de soporte a 56 cm por encima del suelo. Las cortinas de vinilo negro antiestáticas (17,78 cm de alto) rodean el EPM para formar una envoltura de 12,7 cm de ancho x 12,7 cm de largo.

Se permitió que los animales se aclimataran a la habitación experimental al menos 1 hora antes del ensayo. Los ratones se colocaron en el centro del laberinto en cruz elevado orientados hacia el brazo cerrado para una carrera de 5 minutos. A todos los animales se les realizó la prueba una vez. El tiempo de permanencia, la distancia recorrida y las entradas en cada brazo fueron registradas automáticamente por el ordenador. El EPM se limpió a fondo después de cada ensayo.

[0096] Medicación: Los medicamentos se administraron por inyección ip. Todos los medicamentos se disolvieron en un vehículo apropiado. Las dosis se expresan en miligramos por kilogramo (mpk).

[0097] Análisis estadístico: La medición primaria dependiente para este estudio consistió en el porcentaje de tiempo de permanencia dentro de los brazos abiertos, que se considera una medición de los efectos antiansiedad. Las comparaciones entre condiciones se realizaron usando la DMS post-hoc con significancia unilateral de $p < 0,05$.

[0098] Resultados: Los efectos específicos de los antagonistas de los receptores NMDA sobre los síntomas relacionados con la ansiedad/acatisia se evaluaron usando la medición del porcentaje de tiempo en los brazos abiertos, que mide la disposición para entrar a una sección del EPM expuesta frente a una cerrada. Dado que representa una proporción entre la actividad en brazos abiertos y brazos cerrados, es relativamente insensible a los cambios en los niveles generales de actividad. Los posibles efectos no específicos se evaluaron usando la distancia total recorrida, que es una medición de la activación general. La hiperactividad locomotora inducida por antagonistas de NMDA se considera un modelo de psicosis en roedores. Se sabe que los antagonistas de 5-HT2A revierten los efectos de los bloqueadores de los canales de NMDAR de alta afinidad sobre la actividad de los roedores, lo que refleja su uso potencial como antipsicóticos. Sin embargo, ningún estudio ha investigado previamente la capacidad de los antagonistas de NMDAR competitivos que actúan en los sitios de glicina o glutamato para revertir los posibles efectos ansiogénicos relacionados con la acatisia de los antagonistas de 5-HT2A de alta afinidad u otros compuestos como antidepresivos o antipsicóticos atípicos potencialmente asociados con antagonismo en los receptores 5-HT2A.

Descripción de los resultados

[0099] Los resultados de los experimentos descritos anteriormente se exponen en la Tabla 1. Los resultados de un experimento individual representativo se exponen en la Tabla 2 y se representan en la Figura 1

TABLA 1

DOI/Control	Dosis DOI	Antagonista de 5-HT2A	Dosis	Antagonista de NMDA	Dosis	N	% tiempo de permanencia en brazo abierto		Distancia recorrida	
							Media	Desv. est.	Media	Desv. est.
Control	0	—		...		10	22,438	14,6418	786,30	68,531
DOI	1 mpk		10	46,859	22,3661	687,10	108,721
DOI	2 mpk		30	37,241	17,7516	678,20	96,958
DOI/D-cicloserina	2 mpk	...		D-cicloserina	30 mpk	10	44,598	10,6373	781,50	96,345
DOI/D-cicloserina	2 mpk	...		D-cicloserina	300 mpk	10	48,088	14,9833	733,70	76,202
DOI (2 mpk)+	1	MDL100907	0,3 mpk	...		10	26,760	17,6137	693,20	69,089
MDL100907	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	...		40	21,938	21,4108	741,70	85,718
MDL100907/D-cicloserina	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	D-cicloserina	30 mpk	10	20,807	24,1793	735,10	131,341
MDL100907/D-cicloserina	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	35,828	29,2316	887,10	105,288
MDL100907/CGS19755	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	CGS-19755		10	21,749	19,2252	527,00	139,276
MDL100907/CPPEne	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	D-CPPeno		10	31,813	22,6649	727,90	66,527
MDL100907/CP101606	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	CP101606		9	25,122	18,9580	775,00	157,463
MDL100907/GV150526A	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	GV150526A		11	20,818	16,6459	663,55	93,861
MDL100907/L701324	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	L701324		10	25,980	31,5739	522,90	169,097
MDL100907/PCP	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	PCP	1 mpk	10	14,916	13,6545	792,50	155,336
Ketanserina	2 mpk	Ketanserina	2 mpk	...		10	10,400	11,0660	648,90	161,515
Ketanserina/D-cicloserina	2 mpk	Ketanserina	2 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	21,390	18,2661	640,80	96,388
EMD281014	2 mpk	EMD281014	30 mpk	...		10	23,050	20,7257	628,20	110,375
EMD281014/D-cicloserina	2 mpk	EMD281014	30 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	27,380	26,7496	541,10	148,073
<i>Antipsicóticos</i>										
Lurasidona	2 mpk	Lurasidona	1 mpk	...		10	36,020	16,2589	715,50	116,712
Lurasidona/D-cicloserina	2 mpk	Lurasidona	1 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	53,230	17,6298	739,10	91,594
Quetiapina	2 mpk	Quetiapina	30 mpk	...		10	8,950	10,6937	675,50	116,319
Quetiapina/D-cicloserina	2 mpk	Quetiapina	30 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	26,004	28,9504	630,20	140,271
<i>Antidepresivos</i>										
Duloxetina	2 mpk	Duloxetina	10 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	22,290	30,4841	979,50	181,190
Mirtazapina	2 mpk	Mirtazapina	5 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	25,282	22,3245	764,20	97,790
Venlafaxina	2 mpk	Venlafaxina	16 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	21,144	12,0805	928,50	78,921

TABLA 2

N.º barra	Afección	Media	EEM	N
1	PTS - DOI (2 mg/kg)	35,56903	6,428943	10
2	DCS (30 mg/kg) - DOI (2 mg/kg)	44,59816	3,363823	10
3	DCS (300 mg/kg) - DOI (2 mg/kg)	48,1	4,7	10
4	MDL100907 (0,3 mg/kg) - DOI (2 mg/kg)	9,553678	2,931169	10
5	MDL100907 (0,3 g/kg) + DCS (30 mg/kg) - DOI (2 mg/kg)	20,8	7,6	10
6	MDL100907 (0,3 g/kg) + DCS (300 mg/kg) - DOI (2 mg/kg)	35,8	9,2	10

[0100] DOI (2 mpk) aumentó significativamente el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos con la solución salina a dosis de 1 mpk ($p=0,05$) y 2 mg ($p<0,05$); DCS no tuvo ningún efecto significativo cuando se agregó a DOI solo en dosis de 30 mpk o 300 mpk, lo que sugiere la ausencia de efectos de comportamiento no específicos en este sistema de ensayo. DCS (300 mpk) revirtió significativamente los efectos de MDL100709 ($p<0,05$), mientras que los efectos de DCS (30 mpk) no fueron significativos. Además, el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos fue numéricamente superior para DCS combinado (300 mpk) y con ambos, ketanserina y ED28101 que con alguno de los agentes solo. Cuando se realizaron análisis dentro del experimento, se observó un efecto altamente significativo de D-cicloserina (300 mpk) frente a DOI (2 mpk) y MDL100907 (0,3 mpk) solo ($p<0,01$) (Figura 1).

[0101] En presencia de DOI (2 mpk), los antagonistas/antagonistas inversos de 5-HT_{2A} MDL100907 ($p = 0,001$) y ketanserina ($p<0,001$) y EMD281014 ($p<0,05$) redujeron significativamente el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos, lo que sugiere una propensión significativa para la acatisia.

[0102] El antagonista competitivo del sitio de glutamato, D-CPPeno, produjo una reversión del nivel de tendencia de los efectos de MDL100.907 ($p<1$) sobre el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos. Otros antagonistas del receptor NMDA, incluidos CGS19755 y CP101606, produjeron una mejora numérica. No se observó ningún efecto significativo para el antagonista del sitio del canal, PCP, aunque la tendencia fue al aumento del efecto. Además, el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos en presencia de la combinación D-cicloserina/DOI/MDL100907 fue significativamente mayor que en presencia de la combinación PCP/DOI/MDL100907 ($p<0,05$).

[0103] Además de los antagonistas/agonistas inversos de 5-HT_{2A} selectivos, los antipsicóticos atípicos quetiapina ($p<0,001$) y lurasidona ($p<0,05$) también redujeron significativamente el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos, lo que sugiere una propensión para inducir una acatisia. Tanto para la quetiapina ($p<0,05$) como para la lurasidona ($p<0,05$), los efectos se revirtieron significativamente con DCS 300 mpk.

[0104] Finalmente, se analizaron tres antidepresivos: duloxetina, mirtazapina y venlafaxina en presencia de D-cicloserina (300 mpk) y DOI (2 mpk). Los 3 mostraron porcentajes de entradas en el brazo abierto significativamente reducidos frente a DOI solo, coherente con la capacidad de inducir clínicamente una acatisia.

Distancia recorrida (DR)

[0105] A diferencia del porcentaje de tiempo en los brazos abiertos. DOI (2 mpk) redujo significativamente la distancia total recorrida. MDL100907 aumentó significativamente la DR frente a DOI (2 mpk) solo ($p<0,05$), y este efecto se mejoró (en lugar de revertirse) con D-cicloserina (300 mpk) ($p<0,001$). Otros antagonistas de 5-HT_{2A} y NMDAR solos y en combinación tuvieron efectos inconsistentes con un patrón diferente al que se observa para el porcentaje de tiempo permanencia en la medición de brazo abierto, lo que refleja la especificidad de los efectos anti-acatisia. Como grupo, duloxetina, venlafaxina y mirtazapina añadidos a DOI (2 mpk) y D-cicloserina (300 mpk) mejoraron significativamente DR en comparación con DOI (2 mpk) y D-cicloserina (300 mpk) solos ($p<0,05$).

Resumen:

[0106] Estos hallazgos demuestran una capacidad inesperada de la D-cicloserina, a dosis altas, para revertir reducciones en el porcentaje del tiempo de permanencia en el brazo abierto del laberinto en cruz elevado inducido por antagonistas de 5-HT_{2A} como MDL100709, ketanserina o antipsicóticos atípicos. Los efectos pro-terapéuticos se observaron no solo para D-cicloserina, sino también para otros antagonistas del receptor NMDA tales como D-CPPeno, CGS19755 o CP 101606. Por el contrario, el bloqueador de canales tradicional PCP empeoró el rendimiento con respecto a DCS, sugiriendo que los agentes que actúan en los sitios de unión a glutamato o glicina o los bloqueadores de los canales de afinidad inferior, tales como GlyX-13, pueden ser superiores a los antagonistas no competitivos de mayor afinidad, como PCP o MK- 801. Además, aunque se sabe que los antagonistas de 5-HT_{2A} revierten la hiperactividad inducida por bloqueadores de los canales NMDA tales como ketamina, MK-801 o

PCP, la medición del porcentaje en el brazo abierto (que compara la distancia recorrida en los brazos abiertos frente a los brazos cerrados) corrige los cambios generales en los niveles de actividad.

5 **[0107]** Aunque los modelos animales actuales dejan abierto el grado en que el fenómeno observado en roedores es isomorfo con la acatisia inducida por fármacos y/o síndrome de nerviosismo/ansiedad en humanos, este problema es irrelevante para la invención reivindicada, que muestra una reversión altamente potente e inesperada de las propiedades ansiogénicas de los compuestos antipsicóticos atípicos y antagonistas de 5-HT_{2A} por la D-cicloserina y otros antagonistas de los receptores NMDA. Estos hallazgos sugieren, por tanto, un beneficio único e inesperado de la adición de antagonistas del receptor NMDA a antagonistas de 5-HT_{2A} que incluyen antagonistas típicos/atípicos y antidepresivos, y sugiere que los efectos secundarios ansiogénicos no deseados de estos compuestos pueden minimizarse mediante el uso de antagonistas de NMDAR.

10 **[0108]** Donde se proporcionan intervalos numéricos en el presente documento, los extremos se incluyen dentro del intervalo a menos que se especifique lo contrario. Además, debe entenderse que a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto y la comprensión de un experto en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos establecidos, incluyendo o excluyendo opcionalmente uno o ambos extremos, en diferentes realizaciones de la invención, a la décima parte de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el uso en el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicaciones administradas a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, que comprende una cantidad efectiva reductora de efectos secundarios de una dosificación oral o parenteral compuesta de:
 - 5 - un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en un antagonista selectivo/agonista inverso del receptor 5-HT2A;
 - y
 - un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en antagonistas del receptor NMDAR.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicamentos administrados a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, en la que el antagonista del receptor NMDAR se selecciona del grupo que consiste en antagonistas no selectivos, antagonistas selectivos y combinaciones de los mismos.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicamentos administrados a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, en la que el antagonista selectivo/agonista inverso del receptor 5-HT2A se selecciona de un grupo que incluye MDL 100.907, pruvanserina, eplivanserina, CYR-101 y pimavanserina.
- 20 4. La composición de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicamentos administrados a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, en la que el antagonista del receptor NMDAR se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de los sitios de reconocimiento de glicina, glutamato o del canal.
- 25 5. La composición de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicamentos administrados a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, en la que el antagonista es selectivo para NMDAR que contiene una subunidad NR2B.
- 30 6. La composición de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicamentos administrados a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, en la que el antagonista del receptor NMDAR consiste en D-cicloserina, administrada a una dosis de 500 mg o superior.
7. La composición de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicamentos administrados a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, en la que el antagonista del receptor NMDAR se selecciona del grupo que consiste en CGS-19755, D-CPPeno, MK-0657, AZD6765, Glyx-13, NRX- 1059, o EVT-101.
- 35 8. La composición de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de efectos secundarios asociados con medicamentos administrados a un sujeto humano para el tratamiento de enfermedades mentales, formulados para administración oral, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o parenteral.

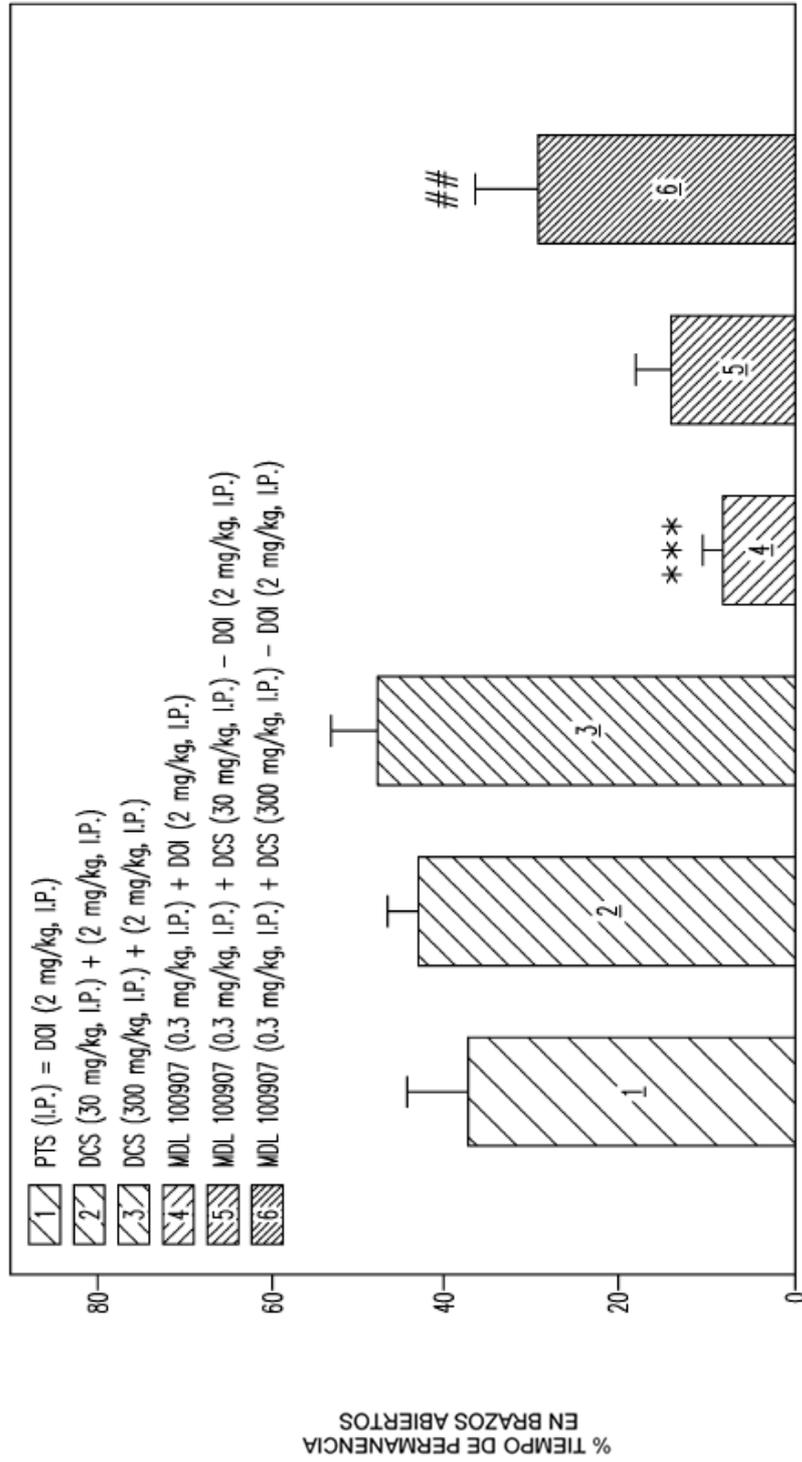


FIG. 1