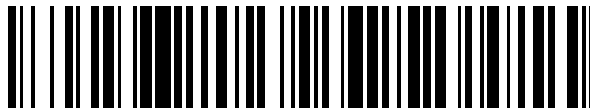


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 544**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4965** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2009 PCT/US2009/045221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO09148891**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2009 E 09759052 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2278972**

54 Título: **Tratamiento para trastornos mentales y neurológicos**

30 Prioridad:

**30.05.2008 US 57713 P**

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

**11.07.2018**

73 Titular/es:

**PSYCHOGENICS INC. (100.0%)  
765 Old Saw Mill River Road Tarrytown  
New York 10591, US**

72 Inventor/es:

**LEAHY, EMER y  
DAY, MARK**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 675 544 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento para trastornos mentales y neurológicos

## CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente invención hace referencia a la eltoprazina o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de un individuo que presenta un deterioro cognitivo o una disfunción asociada con una enfermedad o trastorno mental o neurológico.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] Los trastornos mentales suponen fenómenos complejos que afectan con frecuencia al desarrollo individual de las tareas cognitivas. Los procesos cognitivos juegan un papel clave en los desórdenes neuropsiquiátricos relacionados con el estrés, incluyendo los trastornos emocionales, como la ansiedad y la depresión. (Hariri y otros, 2006, *Trends in Cognitive Sciences*, 10(4):182-191; Miles y otros, 2004, *Journal of Adolescence*, 27(6):691-701; Waikar y otros, 1997, *Journal of Anxiety Disorders*, 11(1):1-16). Las abundantes evidencias clínicas y las realizadas sobre animales apoyan fuertemente esta afirmación, sugiriendo que los procesos cognitivos alterados constituyen una parte importante de la enfermedad afectiva. Además, el deterioro cognitivo leve (MCI por sus siglas en inglés) resulta significativo debido a que a menudo los distintos desórdenes se presentan como MCI y luego derivan en demencia. El MCI supone un trastorno transicional entre los cambios cognitivos asociados con el deterioro cognitivo debido a la edad y representan en muchos casos las primeras manifestaciones clínicas de la demencia (Petersen, 2006, *Jd. Geriatr. Psychiatry Neurol. Sep*; 19(3):147-54); algunos factores de riesgo vascular ayudan, además, a potenciar los riesgos de la conversión en demencia. (Ravaglia, 2006, *Dement Geriatr. Cogn. Dsiord.*; 21(1):51-8).

20 Los desórdenes psiquiátricos potencialmente tratables son también comunes en pacientes con enfermedades cerebrales degenerativas que afectan al movimiento y la coordinación. Por ejemplo, un estudio aportó que hasta el 80 % de los pacientes con enfermedad de Huntington u otra enfermedad degenerativa también sufrían depresión, procesamiento cognitivo alterado (por ejemplo, al pensar) y cambios de personalidad. (Leroi y otros, *Am. J. Psychiatry.*, 2002, Aug;159(8):1306-14).

25 [0003] La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo causado por la muerte de células en la *substantia nigra* (mesencéfalo) y que se caracteriza por presentar síntomas de bradicinesia, rigidez, discinesia e inestabilidad postural. Entre otros síntomas se incluye la demencia, alteraciones de sueño y confusión que se asocian con la desorganización cognitiva. La levodopa y la amantadina son dos fármacos utilizados para tratar algunos de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Dichos fármacos están dirigidos más hacia el desorden de movimiento asociado con la enfermedad de Parkinson que con el deterioro cognitivo relacionado que supone una necesidad médica no cubierta.

30

35 [0004] La enfermedad de Alzheimer supone un trastorno neurodegenerativo progresivo del sistema nervioso central (SNC) asociado con una pérdida cognitiva y de memoria irreversible caracterizada por la deposición extracelular de los péptidos beta-amiloide en placas seniles, la aparición de ovillos neurofibrilares intracelulares, déficits coligéricos, pérdida neuronal extensiva y cambios sinápticos en el córtex cerebral, el hipocampo u otras áreas del cerebro esenciales para las funciones cognitivas y de memoria. Las señales clínicas distintivas de la enfermedad del Alzheimer son el deterioro progresivo en atención, memoria a corto y largo plazo, juicio, toma de decisiones, orientación en el entorno físico y lenguaje. Supone la enfermedad neurodegenerativa más común, representando unos dos tercios de los casos de demencia con causas vasculares, junto con otras enfermedades neurodegenerativas cubriendo la mayor parte del tercio restante. Hasta la fecha, no existe cura para la enfermedad de Alzheimer y tan sólo cuatro fármacos han sido aprobados para el tratamiento de los síntomas de dicha enfermedad. Existe la necesidad de encontrar nuevos compuestos con una mayor eficacia que, a su vez, presenten menos efectos secundarios.

40

45 [0005] La enfermedad de Huntington (EH) presenta un trastorno neurológico causado por la mutación genética del gen IT15 (huntingtin). La muerte progresiva de células en el cuerpo estriado y el córtex, acompañada de un deterioro en las funciones cognitivas, motoras y psiquiátricas, son algunas de las características de esta enfermedad. Dicha degeneración provoca movimientos incontrolados, pérdida de facultades intelectuales y trastorno emocional. Algunos de los primeros síntomas de la EH son cambios de humor, depresión, irritabilidad y problemas en la conducción, con nuevos aprendizajes, al recordar un hecho o a la hora de tomar una decisión. El suicidio es un riesgo asociado, con un índice de suicidios de hasta un 7,3% (cuatro veces por encima de la media general). Los facultativos prescriben una serie de medicamentos para ayudar al control emocional y a los problemas motores asociados con la EH, pese a que muchos de dichos fármacos utilizados para tratar los síntomas de la EH presentan efectos secundarios como la fatiga, la agitación o la hiperexcitabilidad. Además, dichos fármacos no están indicados para los deterioros cognitivos asociados.

50

55 [0006] El síndrome de Cushing supone un desorden causado por altos niveles de la hormona cortisol en la sangre producidos por un sinfín de causas, entre ellas, un adenoma pituitario (conocido como enfermedad de Cushing),

una hiperplasia o neoplasia adrenal, así como una producción de hormona adrenocorticotropa ectópica (ACTH). Los pacientes sufren habitualmente distintos tipos de alteraciones psicológicas, desde la euforia hasta la psicosis. La depresión y la ansiedad también son muy comunes. Además, padecen déficits en diferentes áreas cognitivas, particularmente aquellas que implican el procesamiento de atención selectiva, así como memoria y aprendizaje visoespacial y visoverbal.

5

**[0007]** La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es considerada el segundo tipo de demencia más común. Provoca problemas cognitivos similares a aquellos que presenta la enfermedad de Alzheimer, junto con problemas motores como los del Parkinson. Al igual que el Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy es incurable a día de hoy y empeora con el paso del tiempo. No existen tratamientos efectivos.

10 **[0008]** La esclerosis múltiple (EM) supone una enfermedad neurológica debilitadora caracterizada por una pérdida progresiva de las funciones sensoriales y motoras, que eventualmente derivan en parálisis o fallecimiento. La causa principal de este deterioro neurológico es la desmielinización de los nervios del sistema nervioso central (SNC) provocada por una respuesta autoinmune inflamatoria. Así, en las personas afectadas por la EM aparecen zonas dañadas, llamadas placas o lesiones, en áreas aparentemente aleatorias de la sustancia blanca del SNC, que está formada por las fibras nerviosas responsables de la transmisión de las señales de comunicación tanto de manera interna en el SNC, como entre el SNC y los nervios que se comunican con el resto del cuerpo. En el lugar de la lesión, se produce la pérdida de la mielina, la sustancia aislante del nervio. Los tratamientos actuales para la EM están dirigidos predominantemente a reducir la respuesta inflamatoria responsable de la desmielinización. Los déficits cognitivos afectan a los campos de memoria, atención y razonamiento.

15

20 **[0009]** El ictus (también conocido como accidente cerebrovascular, síndrome isquémico o ictus isquémico) representa una afección de aparición repentina causada por lesiones vasculares agudas en el cerebro, como un infarto derivado de una hemorragia, embolia, trombosis o la ruptura de una aneurisma. Como tal, se trata de un trastorno heterogéneo que da lugar a un amplio rango de déficits neurológicos para los que se requieren con urgencia tratamientos efectivos. Los síntomas habituales que reflejan la aparición de un infarto o hemorragia incluyen la hemiparesia, vértigo, entumecimiento, afasia y disartria. Muchos pacientes que sobreviven a las fases aguda (horas) y subaguda críticas (días) de un ictus son remitidos a centros especializados en los que reciben tratamientos de rehabilitación. Los pacientes con ictus suelen mostrar con el tiempo modestos signos de mejora/recuperación espontánea de la función neurológica perdida. No obstante, esta respuesta compensatoria es leve, dejando significantes deterioros motores/sensoriales que conllevan a una discapacidad o minusvalía persistente que interfiere de manera significativa en la calidad de vida del paciente. La recuperación funcional espontánea observada tras el infarto cerebral, particularmente en el córtex cerebral, ha sido atribuida a la activación de varios mecanismos de reparación (a saber, ramificación axonal, angiogénesis), así como a la reorganización anatómica de las redes neuronales existentes tanto adyacentes como lejanas a la zona dañada (por plasticidad) (Nudo, 2006; Nudo, 2007). Sin embargo, el resultado es generalmente un daño neurológico permanente, asociado con diversos déficits cognitivos, como problemas con la memoria a corto plazo, atención, memoria visual y verbal, problemas del habla y comprensión (disfasia), con la lectura y escritura, todos los cuales ralentizan la recuperación funcional.

25

30

35

**[0010]** Los desórdenes adictivos se caracterizan por el uso crónico de un agente o la participación en una actividad que puede tener como resultado el desarrollo de una tolerancia, dependencia física o psicológica y, finalmente, cambios de comportamiento con el fin de encontrar dicho agente o actividad. Las actividades y agentes adictivos incluyen el tabaco, el consumo de drogas, la dependencia a la cocaína, ludopatía y otros trastornos en el control de impulsos. Se necesitan más opciones de terapias para tratar estos síntomas y facilitar la supresión de dicho comportamiento o agente adictivo. Factores psicológicos, como una capacidad de juicio alterada y la impulsividad, se encuentran en el centro de dichos desórdenes.

40

45 **[0011]** Los trastornos generalizados del desarrollo (TGD) hacen referencia a un grupo de cinco desórdenes caracterizados por retrasos en el desarrollo de múltiples funciones básicas, entre las que se incluyen la socialización y la comunicación. El TGD más conocido es el autismo; los otros son el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo infantil, el síndrome de Asperger y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TFD-No Especificado). Los síntomas incluyen dificultad en el uso y comprensión del lenguaje, problemas para relacionarse con las personas, objetos y en acontecimientos, juego inusual con juguetes y otros objetos, dificultad en los cambios de rutina o en el entorno familiar, así como movimientos corporales repetitivos o patrones de comportamiento. De tal modo, dichos síntomas representan un retraso en el desarrollo cognitivo. No se conoce cura para los TGD y los fármacos que se utilizan son para dirigir determinados problemas en el comportamiento.

50

**[0012]** Los TGD específicos incluyen los trastornos en el espectro autista (TEA), que suponen desórdenes de desarrollo cerebral que obstaculizan la interacción y comunicación social y causan comportamientos repetitivos y limitados, todos ellos manifestándose antes de que el paciente cumpla los tres años. Los síntomas incluyen la falta de reciprocidad emocional y social, uso repetitivo y estereotipado del lenguaje o lenguaje idiosincrásico, así como preocupación persistente por partes de objetos. Una persona con TEA puede responder de manera atípica a medicación del tipo antidepresivos, estimulantes y antipsicóticos; no obstante, dicha medicación puede presentar

55

efectos adversos y no existe ninguna medicación que mitigue los síntomas principales del autismo en cuanto a alteraciones en la comunicación y socialización. Dichos desórdenes cognitivos son graves y, además, presentan como síntomas consistentes una incapacidad fundamental para captar significados, organizar pensamientos y planear acciones, crear relaciones y atender a diferentes estímulos.

- 5 **[0013]** El síndrome del X frágil (SXF) es un desorden genético causado por mutaciones en el gen FMR1 en el cromosoma X. Los síntomas incluyen movimientos estereotípicos (por ejemplo, aleteo de manos) y desarrollo social atípico, particularmente timidez y contacto visual limitado. Aunque en estos momentos no existe una cura para este síndrome, queda la esperanza de que una mayor comprensión de las causas subyacentes pueda conducir a nuevas terapias.
- 10 **[0014]** Los trastornos de ansiedad se caracterizan por presentar sentimientos de preocupación y miedo, acompañados por síntomas físicos que son graves e incapacitantes, así como déficits en la función cognitiva ejecutiva. Los síntomas de la ansiedad incluyen respiración acelerada, taquicardia, sudores y temblores. Generalmente, las benzodiacepinas son efectivas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad; no obstante, puede limitarse su uso a largo plazo ya que pueden causar dependencia.
- 15 **[0015]** El síndrome de Prader-Willi (SPW) supone un desorden genético poco común que se caracteriza por hiperfagia y preocupaciones alimenticias, así como pequeña estatura y dificultades en el aprendizaje. Los síntomas incluyen retraso en el habla, problemas de crecimiento, retraso intelectual o estacional e hiperfagia. El síndrome de Prader-Willi no presenta cura. Sin embargo, son varios los tratamientos que se aplican para reducir los síntomas. La terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento mejora la formación corporal e incrementa la altura lineal.
- 20 **[0016]** La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico común y altamente incapacitante con una incidencia en la población del 1%. Las manifestaciones de la esquizofrenia pueden clasificarse en tres campos principales: 1) síntomas “positivos”, como delirios, alucinaciones y trastornos de conducta; 2) síntomas “negativos”, incluyendo aislamiento social, falta de motivación y expresión de afecto reducida; y 3) disfunción cognitiva. Los déficits cognitivos (a saber, síntomas cognitivos) incluyen alteraciones graves en la atención, en la memoria de trabajo y episódica, la velocidad de procesamiento de información y función ejecutiva. En un ensayo clínico aportado por Tiihonen (Lancet, 1993 Jan 30;341 (8840):307), se administró eltoprazina a un grupo de esquizofrénicos con el limitado objetivo de valorar si la eltoprazina presentaba alguna eficacia para el tratamiento de la agresividad asociada con la esquizofrenia.
- 25 **[0017]** El trastorno bipolar constituye una categoría de trastornos del estado de ánimo caracterizada por la presencia de uno o más estados de ánimo anormalmente exaltados, conocidos clínicamente como manías. Las personas que sufren episodios maníacos también suelen padecer síntomas o episodios depresivos, o episodios mixtos en los que están presentes momentos maníacos y depresivos. Durante los episodios maníacos, un paciente puede experimentar un control deficiente de los impulsos, hiperactividad, pensamientos acelerados, sentimiento de superioridad o invencibilidad. La alteración cognitiva implica una función ejecutiva pobre así como una memoria verbal, emocional y episódica deficiente. El litio es uno de los principales fármacos que se prescriben para el trastorno bipolar pero presenta un estrecho rango terapéutico con efectos secundarios tóxicos y graves.
- 30 **[0018]** Los trastornos depresivos afectan a más del quince por ciento (15%) de la población. La depresión es un estado mental que refleja un estado de ánimo depresivo caracterizado por sentimientos de tristeza, desesperanza y desánimo. La depresión incluye los sentimientos típicos de estar depresivo, desde un trastorno distímico hasta un trastorno depresivo mayor. El trastorno distímico supone un trastorno en el estado de ánimo caracterizado por sentimientos depresivos (tristeza, decaimiento, depresión), pérdida de interés o placer en actividades corrientes y, al menos, alguno de los siguientes: cambios en los patrones de apetito y sueño, falta de energía, autoestima baja, habilidades para la toma de decisiones y concentración deficientes y sentimientos de desesperanza. En los trastornos distímicos, los síntomas persisten durante más de dos años pero no son lo suficiente graves como para cumplir con el criterio de clasificación en un trastorno depresivo mayor. Un trastorno depresivo mayor se caracteriza por episodios depresivos más graves, un estado de ánimo depresivo diario, y pérdida de interés o placer por casi todas las actividades con la combinación de alguno de los siguientes: alteración en el apetito, peso y patrones de sueño, retraso o agitación psicomotriz, capacidad disminuida de pensamiento, concentración o decisión, falta de energía y fatiga, sentimientos de inutilidad, autorreproches o culpa, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, y planes o intentos de cometerlo (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Ed., American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994).
- 35 **[0019]** La demencia vascular hace referencia a un grupo de trastornos causados por diferentes mecanismos, todos ellos resultantes en lesiones vasculares en el cerebro. El más común de ellos es la demencia multiinfarto, que supone el 10-20% de todos los casos de demencia progresiva o de empeoramiento gradual. Los síntomas incluyen problemas con la memoria, dificultad con la organización y la resolución de problemas complejos, capacidad reducida de pensamiento, distracción o “conciencia psicológica ausente”, dificultad para recuperar palabras de la memoria, dificultad para seguir instrucciones, confusión y labilidad emocional. Los síntomas afectivos y de comportamiento son particularmente importantes en este grupo de pacientes y merecen una consideración
- 40
- 45
- 50
- 55

especial. Si estos problemas se desarrollan, suelen ser resistentes a tratamiento psicofarmacológicos convencionales y, en muchos casos, llevan a un ingreso en el hospital y ubicación en atención permanente. Los fármacos que pueden ser útiles incluyen los antidepresivos, neurolépticos y estabilizadores del ánimo.

5 **[0020]** El deterioro cognitivo leve (MCI por sus siglas en inglés) supone un trastorno en el que la persona muestra déficits en la memoria, lenguaje y otras funciones mentales lo suficiente graves para ser perceptibles por otras personas y para poderse evaluar mediante pruebas, pero no lo suficiente graves para interferir en su vida diaria. En la actualidad no existe tratamiento para el MCI aprobado por la FDA.

10 **[0021]** La demencia describe un declive progresivo en las funciones cognitivas debido a un daño o enfermedad en el cerebro más allá de lo que pueda considerarse como normal en relación con la edad. En la demencia, las zonas afectadas de la cognición pueden recaer en la memoria, atención, lenguaje y la resolución de problemas. Las funciones mentales superiores se ven afectadas primero en el proceso y en las fases posteriores del trastorno; las personas afectadas pueden encontrarse desorientadas en el tiempo, lugar y con otras personas. La demencia puede clasificarse como cortical o subcortical dependiendo de la parte del cerebro que se vea afectada. Los ejemplos de demencia incluyen: la demencia asociada a VIH, que se caracteriza por una alteración cognitiva con lentitud mental, problemas de memoria y baja concentración; y la enfermedad de Pick, que presenta una habilidad disminuida para producir lenguaje, con afasia escrita y hablada, disminución de la capacidad de planificación, cambios de humor y personalidad, como apatía, comportamientos impulsivos y falta de juicio. Se necesitan fármacos mejorados para tratar a los pacientes con esta enfermedad.

20 **[0022]** El delirium o síndrome confusional agudo (SCA) supone una descenso repentino, relativo y agudo en el foco de atención, la percepción y la cognición. Suele ocurrir en pacientes con demencia. El SCA suele estar causado por múltiples factores y el tratamiento se consigue actuando sobre las causas de disfunción subyacentes.

**[0023]** Existen otras alteraciones cognitivas asociadas con afecciones para las que existen pocos tratamientos, como la disfunción en la habilidad cognitiva y de memoria relacionadas con la menopausia, o los déficits cognitivos debidos a la exposición a compuestos tóxicos o adictivos durante el desarrollo temprano.

25 **[0024]** La patente estadounidense 5.424.313 relacionada con diversos compuestos de piperazina, entre ellos, la eltoprazina, defiende que los compuestos detallados en dicha patente 5.424.313 son aptos para el tratamiento de trastornos o enfermedades que son resultado de alteraciones del sistema nervioso central; por ejemplo, las psicosis, agresiones, miedo, depresión, etc. Se recoge que algunos de los compuestos presentan una actividad analgésica central. El desarrollo de la eltoprazina como un tratamiento contra la agresividad en humanos fue desestimado por obtener unos resultados insatisfactorios en los ensayos clínicos con personas. (Véase Verhoeven y otros, 1992, *The Lancet*, 340:1037-1038; Tiihonen, 1993, *The Lancet*, 341:307; Kohen, 1993, *The Lancet*, 341:628-629; Moriarty y otros, 1994, *Human Psychopharm.*, 9:253-258; DeKoning y otros, 1994, *Int. Clin. Psychopharm.*, 9:187-194; Oliver, 1994, *Prog. Drug Res.* 42:167-308). Más recientemente, se ha demostrado que la eltoprazina es útil para el tratamiento de los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y relacionados. (Véase la publicación de la patente estadounidense 2003/0050308.)

30 **[0025]** El perfil vinculante de la eltoprazina, junto con los datos vinculantes directos obtenidos con [<sup>3</sup>H] eltoprazina, muestra que el compuesto es un ligando selectivo del 5-HT<sub>1</sub> (selectivo con respecto a todos los receptores excepto el 5-HT<sub>1</sub>). La afinidad vinculante de la eltoprazina por diversos subtipos de receptores 5-HT recuerda claramente a la serotonina, a excepción de la afinidad relativamente baja con el receptor 5-HT<sub>1D</sub>, con la afinidad apenas equipotente para el 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y cualquier afinidad menor para los receptores 5-HT<sub>2C</sub> (Schipper, J. y otros, más arriba). La eltoprazina actúa como un agonista receptor mixto de 5-HT<sub>1A/1B</sub>. La eltoprazina no muestra ninguna afinidad relevante con los receptores de dopamina (a saber, K<sub>i</sub>>1 μM, Schipper y otros, más arriba). Entro los receptores de 5-HT, el receptor de 5-HT<sub>1B</sub> se sitúa como un autoreceptor en los axones terminales y es responsable de la inhibición de la liberación neurotransmisora, a la vez que también está localizado postsinápticamente como un heteroreceptor en axones y terminales de neuronas no serotoninérgicas inhibiendo su actividad.

40 **[0026]** La patente WO 03/007956 recoge el uso de la eltoprazina para el tratamiento de alteraciones cognitivas, hiperactividad, déficit de atención e impulsividad en pacientes con TDAH. La patente WO 2004/082584 muestra los antagonistas del receptor de 5-HT<sub>2C</sub> para el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia y, particularmente, los compuestos que actúan como antagonistas al receptor 5-HT<sub>2C</sub> que posee una afinidad particular relativa, como viene definido en una fórmula en ella dispuesta. No existe divulgación favorable de la eltoprazina en este documento, ya que la eltoprazina no cumple con los requisitos de la fórmula de afinidad relativa. J Gilbert-Rahola, *European Neuropsychopharmacology*, vol. 3, nº 3, pp. 272-273 recoge el uso de la eltoprazina para provocar determinadas actividades no agresivas en pacientes con trastornos impulsivos. Estos trastornos impulsivos no están asociados con comportamientos agresivos.

55 **[0027]** Por tanto, lo que se requiere son nuevos compuestos farmacéuticos para el tratamiento de las alteraciones cognitivas asociadas con diversos desórdenes mentales y neurológicos, así como para los síntomas presentes en un individuo que muestre dichos trastornos. También se necesitan nuevos métodos y formulaciones para el

tratamiento de trastornos mentales y neurológicos, así como los síntomas que pueda presentar el individuo.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

**[0028]** La presente invención hace referencia a la eltoprazina o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para su uso según la reivindicación 1.

5 **[0029]** La invención aquí dispuesta muestra en particular su eficacia para la prevención y/o tratamiento específico de los síntomas asociados con el componente neurológico de determinados trastornos. En concreto, en una realización, la eltoprazina es particularmente útil para la mejora de la función cognitiva en pacientes que muestran alteraciones debido a cualquier tipo de déficit de atención, hiperactividad o impulsividad, o una combinación de varias, pero no TDAH.

10 **[0030]** Los métodos y composiciones útiles para el tratamiento de trastornos mentales y neurológicos asociados con disfunciones cognitivas caracterizadas por un déficit de atención, hiperactividad y/o impulsividad, pero que no suponen TDAH, incluyen, entre otras:

- i) Enfermedad de Parkinson
- ii) Enfermedad de Alzheimer
- 15 iii) Enfermedad de Huntington
- iv) Síndrome de Cushing
- v) Demencia con cuerpos de Lewy
- vi) Esclerosis múltiple
- vii) Ictus
- 20 viii) Desórdenes adictivos (por ejemplo, el tabaco, el consumo de drogas, la adicción a la cocaína, la ludopatía y otros trastornos en el control de impulsos)
- ix) Trastorno generalizado del desarrollo
- x) Autismo
- xi) Síndrome del X frágil
- 25 xii) Trastornos de ansiedad (por ejemplo, pánico crónico y agudo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de ansiedad generalizada)
- xiii) Síndrome de Prader-Willi
- xiv) Esquizofrenia no agresiva
- xv) Trastorno bipolar
- 30 xvi) Depresión
- xvii) Demencia vascular
- xviii) Deterioro cognitivo leve
- xix) Demencia
- xx) Delirium o síndrome confusional agudo (SCA)
- 35 xxi) Otros trastornos asociados con la alteración cognitiva

**[0031]** Es aceptado que la eltoprazina o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de los trastornos anteriores representa una realización diferente de la invención. La presente invención también muestra la eltoprazina o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de los trastornos anteriores o ante los síntomas subyacentes de los mismos. La presente invención también presenta la eltoprazina o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de síntomas cognitivos de los trastornos mentales o neurológicos, que incluye la administración de la eltoprazina o a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. Se cree que los compuestos para su uso recogidos en la presente invención son efectivos en el tratamiento de trastornos mentales o neurológicos, muestran unos reducidos efectos secundarios y no se espera que tengan un potencial de abuso, si se compara con otras terapias disponibles.

**[0032]** El tratamiento de los trastornos mentales o neurológicos según la presente invención puede utilizarse para reducir uno o varios de los criterios de diagnóstico asociados con dichos trastornos. En una realización preferida, la eltoprazina se administra a pacientes caracterizados por presentar una alteración mental o neurológica, distinta al TDAH, con el fin de proporcionar tratamiento a los síntomas asociados con una función cognitiva alterada. El tratamiento suele evaluarse mediante el uso de métodos y pruebas de evaluación clínica, conocidos en el campo del arte, con el fin de determinar la mejora de dichos síntomas cognitivos.

**[0033]** Es, por tanto, el objeto de la presente invención el facilitar la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en métodos y composiciones para el tratamiento de trastornos mentales

y neurológicos con alteraciones cognitivas en individuos que no presentan TDAH. Además, la presente invención muestra la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en un método de mejora de la función cognitiva en dichos individuos caracterizados por presentar trastornos mentales y neurológicos distintos al TDAH.

## 5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

### [0034]

- La Fig. 1: la eltoprazina (0,1mg/kg IP) agudiza el pico de respuesta y reduce significativamente la dispersión. No pierde su eficacia en una administración crónica.
- 10 • La Fig. 2: la administración de 0,5 mg/kg IP de escopolamina tuvo como resultado entradas disminuidas a repetir en el laberinto de brazos radiales en comparación con el nivel inicial, y dicho efecto se vio atenuado por la administración de 0,3 mg/kg PO de eltoprazina, como fue revelado por ANOVA.
- La Fig. 3: la eltoprazina a 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg administrada 1 h antes del entrenamiento mejoró significativamente la memoria de reconocimiento de objetos novedosos en ratones (NOR por sus siglas en inglés) si se compara con los controles tratados con vehículos 24 h tras el entrenamiento. La galantamina como rama de control positiva, a 3 mg/kg, también aumentó significativamente la memoria NOR relativa a la salina.
- 15 • La Fig. 4: fueron seis los ratones que se trataron por grupo de dosis con vehículo o eltoprazina a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg. La eltoprazina mostró un incremento relacionado con la dosis en la liberación de dopamina en el córtex prefrontal (PFC) de los ratones C57.
- 20 • La Fig. 5: fueron seis los ratones que se trataron por grupo de dosis con vehículo o eltoprazina a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg. La eltoprazina mostró un incremento relacionado con la dosis en la liberación de metabolito de dopamina, DOPAC, en el PFC de los ratones C57.
- La Fig. 6: fueron seis los ratones que se trataron por grupo de dosis con vehículo o eltoprazina a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg. La eltoprazina mostró un incremento relacionado con la dosis en la liberación de metabolito de norepinefrina, HVA, en el PFC de los ratones C57.
- 25 • La Fig. 7: fueron seis los ratones que se trataron por grupo de dosis con vehículo o eltoprazina a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg. La eltoprazina mostró un incremento relacionado con la dosis en la liberación de norepinefrina en el PFC de los ratones C57.
- La Fig. 8: fueron seis los ratones que se trataron por grupo de dosis con vehículo o eltoprazina a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg. La eltoprazina mostró un incremento relacionado con la dosis en la liberación de serotonina en el PFC de los ratones C57.
- 30 • La Fig. 9: fueron seis los ratones que se trataron por grupo de dosis con vehículo o eltoprazina a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg. La eltoprazina mostró un incremento relacionado con la dosis en la liberación de metabolito de serotonina, 5HIAA, en el PFC de los ratones C57.

## 35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0035] La utilidad de la eltoprazina para el tratamiento de trastornos descrita a continuación así como los síntomas asociados a los mismos están basados en el descubrimiento aquí recogido que muestra que la eltoprazina reduce selectivamente determinados síntomas asociados con el TDAH en mayor medida que otros fármacos. En concreto, en estudios clínicos con humanos, la eltoprazina mostró una gran actuación tratando la hiperactividad y el déficit de atención en comparación con la impulsividad en pacientes con TDAH. Esta respuesta selectiva sugiere que la eltoprazina y/o los compuestos relacionados con perfiles farmacológicos similares son útiles para el tratamiento de otros trastornos cognitivos que presenten síntomas similares.

[0036] En una realización, la presente invención presente la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de personas con alteraciones o disfunciones cognitivas relacionadas con una enfermedad o trastorno mental o neurológico no relacionados con un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), caracterizándose dicha disfunción o alteración cognitiva por síntomas que comprenden uno o varios déficits en la función de memoria, resolución de problemas, razonamiento, juicio, orientación o abstracción, cuando dichos síntomas sean clínicamente evaluables y no estén relacionados con TDAH. Dicho tratamiento comprenderá la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de dicha eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable a un individuo con la necesidad de reducir, bloquear o atenuar uno o varios de dichos déficits con el fin de mejorar los síntomas y tratar al individuo, cuando el trastorno se encuentre dentro del grupo de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Cushing, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, ictus, desórdenes adictivos, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome del X frágil, trastornos de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, esquizofrenia no asociado con agresión, trastorno bipolar, depresión, demencia cardiovascular, deterioro cognitivo leve, demencia y síndrome confusional agudo. Tal y como aquí se emplea, el término función cognitiva alterada hace referencia a alteraciones en el pensamiento, razonamiento y juicio valoradas por medio de métodos evaluativos conocidos por cualquiera de las técnicas habituales en este campo. La "alteración cognitiva"

incluye, entre otros, un déficit adquirido en una o varias funciones de memoria, resolución de problemas orientación y abstracción. La “evaluación de función cognitiva” puede recaer en las categorías de tareas relacionadas con la atención, como tiempo de reacción simple, tiempo de reacción de elección y vigilancia digital; en las categorías de memoria de trabajo, como la memoria de trabajo numérica y la espacial; categorías de evaluación de memoria secundaria de reconocimiento episódico, como el reconocimiento de palabras, imágenes, el recuerdo inmediato de palabras y el recuerdo de palabras con retraso; así como otras tareas como el rastreo visual. Otros ejemplos de evaluaciones estándar para la valoración de la alteración cognitiva pueden incluir, entre otros, la mini prueba de estado mental, la escala de deterioro global, escala de depresión geriátrica, el test de memoria de Randt y la escala de evaluación para la enfermedad de Alzheimer. El término “trastorno”, a menos que se indique lo contrario, presenta el mismo significado que los términos “desorden” y “enfermedad” y se utilizan indistintamente a lo largo de la descripción y las reivindicaciones.

**[0037]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable resulta útil para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Dicha enfermedad constituye un trastorno neurodegenerativo causado por la muerte de células en la *substantia nigra* dopaminérgica. En algunas realizaciones, la presente invención provee de eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en métodos para el tratamiento de uno o varios síntomas de la enfermedad de Parkinson. Algunos ejemplos de dichos síntomas incluyen, entre otros, cambios en el habla, pérdida de expresión facial, disfunción cognitiva, cambios de humor, labilidad emocional, euforia, trastorno bipolar, ansiedad, afasia, disfasia, perturbaciones, demencia o confusión, depresión, miedo, ansiedad, problemas de memoria, lentitud de pensamiento, disfunción sexual, fatiga, dolores y pérdida de energía.

**[0038]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se emplea para tratar la enfermedad de Alzheimer. Dicha enfermedad supone un trastorno neurodegenerativo progresivo del SNC asociado con una pérdida cognitiva y de memoria irreversible, y caracterizado por la deposición extracelular del péptido beta-amiloide en placas seniles y una pérdida neuronal extensiva. En otra realización, la invención presenta la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el empleo en el tratamiento de uno o varios síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Dichos síntomas incluyen, entre otros, alteración en la memoria, atención, juicio, toma de decisiones, orientación en el entorno físico, lenguaje, actividades que necesitan agilidad, razonamiento abstracto, habilidades viso-espaciales, función ejecutiva, trastornos de comportamiento, desinterés y pasividad, apatía, vestimenta inapropiada, escaso cuidado personal, agitación, arrebatos violentos, agresividad, depresión, ansiedad, alucinaciones, delirios, cambios en la personalidad y en el humor y demencia. En otra realización, se provee de un tratamiento para los síntomas cognitivos en la atención y memoria de trabajo, mientras que también se ofrece la posibilidad de una agresividad disminuida y afecto mejorado.

**[0039]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se utiliza para tratar la enfermedad de Huntington (EH). Dicha enfermedad presenta un trastorno neurológico causado por una mutación genética en el gen IT15. Esta enfermedad se caracteriza por la muerte progresiva de células en el cuerpo estriado y en el córtex, acompañada de disminuciones en las funciones psiquiátrica, motora y cognitiva. En algunas realizaciones, la presente invención presenta la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de uno o varios síntomas de la enfermedad de Huntington. Algunos de los primeros síntomas de la EH son los cambios de humor, depresión, irritabilidad, gestión de problemas, aprendizaje de nuevas cosas, recordar un hecho o tomar una decisión.

**[0040]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se aplica en el tratamiento del síndrome de Cushing. Dicho síndrome supone un trastorno causado por la presencia de altos niveles de cortisol en la sangre debido a varias causas, entre las que se incluyen un adenoma pituitario (conocido como enfermedad de Cushing), una hiperplasia o neoplasia adrenal, así como una producción de hormona adrenocorticotropa ectópica (ACTH). En otras realizaciones, la presente invención presenta la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de uno o varios síntomas del síndrome de Cushing. Los síntomas incluyen distintos tipos de alteraciones psicológicas, desde la euforia hasta la psicosis. La depresión y la ansiedad también son muy comunes.

**[0041]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se presenta para el uso en el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy (DCL). Dicha demencia provoca problemas cognitivos similares a aquellos que presenta la enfermedad de Alzheimer. Al igual que el Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy es incurable a día de hoy y empeora con el paso del tiempo. En otra realización, la invención aplica la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de uno o varios de los síntomas de la demencia con cuerpos de Lewy. Entre esos síntomas se incluyen la demencia y problemas cognitivos (problemas de pensamiento, memoria, lenguaje, distintos niveles de alerta y atención, alucinaciones visuales y delirios).

**[0042]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se indica para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Dicha enfermedad presenta un trastorno autoinmune en el que el sistema inmunitario ataca al sistema nervioso central, llevando a la desmielinización de las fibras nerviosas. Puede



provocar numerosos síntomas mentales y físicos, y normalmente deriva en una invalidez cognitiva y física. En otra realización, la invención presenta la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de uno o varios síntomas de la esclerosis múltiple. Entre ellos se incluyen la depresión, disfunción cognitiva, demencia, cambios de humor, labilidad emocional, euforia, trastorno bipolar, ansiedad, afasia, disfasia y fatiga.

5

**[0043]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se muestra para el uso en el tratamiento del ictus. El ictus supone una pérdida de funciones cerebrales ocasionada con gran rapidez debido a alteraciones en los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro. Puede deberse a una isquemia causada por una trombosis o embolia, o a causa de una hemorragia. En otra realización, la invención presenta la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de uno o varios síntomas del ictus. Entre estos síntomas se incluyen la hemiparesia, vértigo, entumecimiento, afasia, confusión, depresión, fatiga, déficits motores sensoriales, disartria, disfasia, parálisis facial, pérdida del equilibrio o la coordinación, imposibilidad de andar, cambios de sensibilidad y problemas de visión. Otros síntomas menos comunes incluyen, por ejemplo, dolores de cabeza, desorientación y cambios de conciencia. La rehabilitación tras un ictus es el proceso por el cual los pacientes con ictus incapacitante se someten a tratamientos para ayudarles a retomar su vida normal en la medida que sea posible mediante el aprendizaje y asimilación nuevamente de habilidades de la vida diaria. La recuperación funcional tras un ictus requiere de una buena coordinación y función motora y visual, con la necesidad de funciones ejecutivas como la atención y la memoria de trabajo. En otra realización, la invención presenta la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en la ayuda en la recuperación funcional tras un ictus por medio de la mejora en la función cognitiva.

10

15

20

**[0044]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se presenta para el tratamiento de desórdenes adictivos. Dichos desórdenes se caracterizan por el uso habitual o crónico de un agente o la participación en un comportamiento que puede resultar en el desarrollo de una tolerancia, dependencia física o psicológica y, finalmente, cambios en el comportamiento para buscar dicho agente o comportamiento. En algunas realizaciones, la presente invención muestra la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de uno o varios síntomas de los desórdenes adictivos. Entre ellos, incluye la dependencia emocional y física.

25

**[0045]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se emplea en el tratamiento del trastorno generalizado del desarrollo (TGD). Dicho TGD hace referencia a un grupo de cinco trastornos caracterizados por retrasos en el desarrollo de múltiples funciones básicas incluyendo la socialización y la comunicación. El TGD más conocido es el autismo, pero existen otros como el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo infantil, el síndrome de Asperger y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TFD-No Especificado). En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de uno o varios síntomas del TGD. Algunos síntomas incluyen dificultad en utilizar o comprender el lenguaje, dificultad para relacionarse con las personas, objetos y situaciones, juego inusual con juguetes y otros objetos, dificultad en los cambios de rutina o en el entorno familiar, así como movimientos corporales repetitivos o patrones de comportamiento.

30

35

**[0046]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se indica para el uso en el tratamiento del autismo y los trastornos en el espectro autista (TEA). Tanto el autismo como los trastornos en el espectro autista suponen desórdenes en el desarrollo cerebral que obstaculizan la interacción y comunicación social, y causan comportamientos repetitivos y limitados, todos ellos manifestándose antes de que el paciente cumpla los tres años. En algunas realizaciones, la presente invención indica la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de uno o varios de los síntomas del autismo y del TEA. Entre los síntomas, se incluyen la agresividad, agitación, patrones del habla inusuales o con retraso, entonación plana o muy aguda, falta de lenguaje coloquial, dificultad para comprender el tono de la voz o el lenguaje corporal como un medio de expresión, ausencia de contacto visual, incapacidad de adoptar otra perspectiva, hipersensibilidad o hiposensibilidad a la luz, sonido, aglomeraciones y otros estímulos externos, así como dificultad motriz fina y gruesa.

40

45

**[0047]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se recomienda para el uso en el tratamiento del síndrome del X frágil (SXF). Dicho síndrome es un desorden genético causado por mutaciones en el gen FMR1 en el cromosoma X. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en la mejora de uno o varios de los síntomas de los desórdenes de ansiedad. Los síntomas incluyen movimientos estereotípicos (por ejemplo, aleteo de manos) y desarrollo social atípico, particularmente timidez y contacto visual limitado. Aunque en estos momentos no existe una cura para este síndrome, queda la esperanza de que una mayor comprensión de las causas subyacentes pueda conducir a nuevas terapias.

50

55

**[0048]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se recomienda para el empleo en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Los trastornos de ansiedad se caracterizan por sentimientos de preocupación y miedo, acompañados por síntomas físicos que son graves e incapacitantes. En

algunas realizaciones, la presente invención proporciona eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en la mejora de uno o varios de los síntomas de los trastornos de ansiedad. Los síntomas incluyen, entre otros, sentimientos de inquietud y miedo, acompañados de síntomas físicos que pueden reflejar el tipo de trastorno de ansiedad. Por ejemplo, los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) incluyen, entre otros, temblores, dolores musculares, insomnio, dolor abdominal, aturdimiento e irritabilidad. El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) presenta pensamientos (obsesiones) recurrentes y persistentes, que pueden llevar al individuo a realizar un comportamiento rutinario o ritual (compulsiones). La sintomatología del trastorno de pánico recoge, entre otros, palpitaciones, sensaciones de hormigueo, sentimiento de asfixia, miedo a perder el control, miedo a morir y sentimientos irreales. Tres son los principales síntomas asociados con el trastorno de estrés postraumático (TEPT): (1) “revivir” el suceso traumático, mediante flashbacks, pesadillas, recuerdos y pensamientos intrusivos, (2) evitar comportamientos y entumecimiento emocional, y (3) hipersensibilidad, como incapacidad para dormir, ansiedad, respuestas sobresaltadas e hiperactivas, hipervigilancia, irritabilidad y estallidos de ira. Los síntomas físicos del trastorno de ansiedad social, entre otros, son las palpitaciones, desfallecimiento, rubor y gran sudoración.

**[0049]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se emplea en el tratamiento del síndrome de Prader-Willi (SPW). Supone un desorden genético poco común que se caracteriza por hiperfagia y preocupaciones alimenticias, así como pequeña estatura y dificultades en el aprendizaje. En otra realización, la invención presenta la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para mejorar uno o varios de los síntomas del SPW. Entre ellos, se incluyen retraso en el habla, problemas de crecimiento, retraso intelectual o estacional e hiperfagia.

**[0050]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se recomienda para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia no agresiva. La esquizofrenia supone un trastorno caracterizado por tres grupos de síntomas distintos. En otra realización, la invención presenta la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para mejorar uno o varios de los síntomas de la esquizofrenia no agresiva. Entre los síntomas positivos se incluyen, entre otros, los delirios, alucinaciones y/o paranoia. Ejemplos de síntomas negativos son, a modo de ejemplo, el aislamiento social, la falta de expresión de afecto, anhedonia y/o escasa motivación. En otra realización de la presente invención, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se aplica en el uso del tratamiento de síntomas de esquizofrenia tratados de acuerdo con la invención y asociados a un déficit de funcionamiento cognitivo. Algunos ejemplos de dicha sintomatología cognitiva incluyen, a modo ilustrativo, alteraciones graves en la atención, el nombramiento de objetos, la memoria de trabajo, el almacenamiento en la memoria a largo plazo o funcionamiento ejecutivo, lentitud en el procesamiento de información o actividad neuronal, así como depresión prolongada.

**[0051]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se indica para el empleo en el tratamiento del trastorno bipolar. Dicho trastorno conforma una categoría de trastornos del estado de ánimo por la presencia de uno o más estados de ánimo anormalmente exaltados, conocidos clínicamente como manías. En otras realizaciones, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se presenta para emplearse en el tratamiento de uno o varios síntomas del trastorno bipolar relacionado con un funcionamiento cognitivo alterado. Algunos de los síntomas incluyen una sintomatología depresiva, como estado de ánimo depresivo, pérdida de interés y placer en algunas o todas las actividades, cambios en el apetito, los patrones de sueño y peso, falta de energía, fatiga, baja autoestima, capacidad reducida para pensar, concentrarse y tomar decisiones, tendencias psicológicas negativas, atención no apropiada, impulsividad, autolesiones, sentimientos de desesperanza e inutilidad, agitación o retraso psicomotriz, autorreproches, culpa desproporcionada, pensamientos recurrentes de muerte y suicidio (tendencias suicidas), y planes y/o intentos de suicidio. La sintomatología del trastorno bipolar también incluye síntomas maníacos, como un control deficiente de los impulsos, hiperactividad, escasa información, velocidad de procesamiento, grandiosidad y autoestima exacerbada, necesidad reducida de sueño, hablar más de lo habitual, fuga de ideas, fácil pérdida de la atención por cosas nimias, aumento de actividades dirigidas a un fin o agitación psicomotriz, implicación excesiva en actividades de ocio que presentan muchas posibilidades de acabar con consecuencias dañinas.

**[0052]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se emplea para el uso en el tratamiento de la depresión. La depresión es un estado mental que presenta un estado de ánimo depresivo, caracterizado por sentimientos de tristeza, desesperanza y desánimo. En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se indica para el uso en el tratamiento de uno o varios síntomas de la depresión asociados con el funcionamiento cognitivo. Entre ellos, se encuentran sentimientos y estados de ánimo depresivos, pérdida de interés o placer en algunas o todas las actividades, cambios en los patrones de apetito, peso y sueño, falta de energía, fatiga, autoestima baja, capacidades disminuidas de pensamiento, concentración o toma de decisiones, tendencias psicológicas negativas, atención no apropiada, impulsividad, autolesiones, sentimientos de desesperanza e inutilidad, agitación o retraso psicomotriz, autorreproches, culpa desproporcionada, pensamientos recurrentes de muerte y suicidio (tendencias suicidas) y planes y/o intentos de suicidio.

5 **[0053]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se muestra para el empleo en el tratamiento de demencia vascular. La demencia vascular hace referencia a un grupo de trastornos causados por diferentes mecanismos, todos ellos resultantes en lesiones vasculares en el cerebro. En otras realizaciones, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se indica para tratar uno o varios síntomas de la demencia vascular; entre otros, problemas con la memoria reciente, confusión, labilidad emocional y dificultad para seguir instrucciones.

10 **[0054]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se recomienda para el uso en el tratamiento del deterioro cognitivo leve (MCI). El MCI supone el límite o estado transicional entre el envejecimiento considerado normal y la demencia. En algunas realizaciones, la presente invención muestra la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se prescribe para el uso en el tratamiento de uno o varios síntomas del MCI. Entre ellos, cabe destacar déficits en la memoria, lenguaje y otras funciones mentales lo suficiente graves para ser perceptibles por otras personas y para poderse evaluar mediante pruebas, pero no lo suficiente graves para interferir en su vida diaria.

15 **[0055]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se presenta para el uso en el tratamiento de la demencia. La demencia describe un declive progresivo en las funciones cognitivas debido a un daño o enfermedad en el cerebro más allá de lo que pueda considerarse como normal en relación con la edad. En algunas realizaciones, la presente invención muestra la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de uno o varios síntomas de la demencia; entre otros, desorientación, problemas de memoria, atención y lenguaje, así como en la resolución de problemas.

20 **[0056]** En otra realización, la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se introduce para el uso en el tratamiento del delirium o síndrome confusional agudo (SCA). El SCA supone un descenso repentino, relativo y agudo (que se desarrolla de horas a días) en el foco de atención, la percepción y la cognición. En algunas realizaciones, la presente invención muestra la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de uno o varios síntomas del SCA; entre ellos, déficits de memoria, desorientación y alteraciones en el habla.

30 **[0057]** Para todos los trastornos arriba descritos, un experto en el estado de la técnica valorará cómo determinar la presencia o ausencia de los síntomas característicos así como la manera de diagnosticar dichos trastornos. Resulta útil contar con una serie de criterios para el diagnóstico de enfermedades con el fin de parametrizar dichas patologías; por ejemplo, los criterios de NINCDS-ADRDA (McKhann y otros, 1984), los criterios de CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1992) y/o los criterios DSM-IV (Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 1994). Otros manuales que pueden resultar útiles en el diagnóstico de dichos trastornos aquí descritos incluyen, por ejemplo, el *Oppenheimer's Diagnostic Neuropathology: A Practice Manual* (Esiri y Perl, 2006, Hodder Arnold, Londres); *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Ed. Kasper y otros, 16ª Ed. 2005 McGraw Hill, Columbus, OH); *Goetz: Textbook of Clinical Neurology* (Eds. Goetz, Pappert, 2ª Ed. 2003, W.B. Saunders, Filadelfia, PA). Un experto en la materia estará al corriente de otros manuales de este tipo utilizados en el campo de estudio con el fin de diagnosticar dichos trastornos.

**[0058]** En algunas de dichas realizaciones, el paciente queda identificado por presentar un síntoma cognitivo de un trastorno mental o neurológico y se le administra una cantidad efectiva terapéuticamente de eltoprazina o de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

40 **[0059]** A diferencia de otras terapias que pueden presentar efectos secundarios no deseables y/o abusivos, de la presente invención no se espera que presente el potencial abusivo de los psicoestimulantes, los tratamientos farmacológicos prescritos más ampliamente en la actualidad, y puede presentar un perfil de efecto secundario distinto de otros tipos de terapias farmacológicas.

45 **[0060]** Como se ha expuesto anteriormente, los trastornos se diagnostican en base a los síntomas de procesamiento individuales como vienen definidos de acuerdo con el DSM-IV-TR, así como con otros métodos reconocidos en la materia. Los compuestos utilizados en la presente invención, llamados eltoprazina o sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, pueden ser utilizados para el tratamiento de los trastornos aquí descritos, y/o los síntomas específicos o combinaciones de varios del conjunto de síntomas asociados con ellos. En una realización, el "tratamiento" o "tratar" hace referencia a la atenuación, profilaxis o reversión de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma discernible.

50 **[0061]** En otra realización, por "tratamiento" o "tratar" se hace referencia a una atenuación, profilaxis o reversión de al menos un parámetro cognitivo o físico medible, no necesariamente discernible en o por el sujeto. En otra realización diferente, "tratamiento" o "tratar" hacen referencia a la inhibición o ralentización de la progresión de una enfermedad o desorden, tanto física como cognitivamente; por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible psicológicamente o la estabilización de un parámetro cognitivo o físico, o ambos. En otra realización, por "tratamiento" o "tratar" se hace referencia al retraso de la aparición de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, inhibiendo los procesos patológicos subyacentes antes de que presente una significancia clínica.

**[0062]** La eltoprazina (1-(2,3-dihidro-1, 4-benzodioxanil-5-yl) piperazina) se prefiere particularmente para el uso en esta invención o sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente ácido clorhídrico, HCl.

**[0063]** Los compuestos descritos anteriormente incluyen la eltoprazina y sus métodos de síntesis que son conocidos en el campo y descritos en las patentes estadounidenses 4.833.142 y 5.424.313, así como en las patentes europeas 189.612 y 138.280.

**[0064]** La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento de acuerdo con esta invención variará de manera habitual en función de la seriedad del trastorno, el peso y la salud metabólica del individuo en tratamiento. La dosis inicial ideal para los pacientes en general será determinada por los estudios rutinarios de rango de dosis, que se llevan a cabo, por ejemplo, durante los ensayos clínicos. Las dosis efectivas para los pacientes desde el punto de vista terapéutico pueden determinarse mediante la valoración de la cantidad de fármaco facilitado a un individuo hasta llegar al efecto profiláctico o terapéutico deseado, al tiempo que se minimizan los efectos secundarios. La dosis inicial preferida para este compuesto puede variar del 0,1 mg/día hasta los 20 mg/día. Preferiblemente, la dosis inicial se estima entre 0,1 mg/día y 10 mg/día. Más en detalle, se estima como dosis inicial de 0,5 mg/día a 5 mg/día, pero aún es más preferible estimarla entre 1,0 mg/día y 5 mg/día. Por último, el rango más deseable sería entre 2,5 mg/día y 5 mg/día, inclusivo.

**[0065]** Otras dosis útiles de eltoprazina y/o compuestos relacionados están establecidas de 0,5 a 20 mg/día, de 1,0 a 15 mg/día, de 5 a 10 mg/día, de 7 a 12 mg/día y de 8 a 10 mg/día. En unas realizaciones, las dosis diarias de eltoprazina y/o compuestos relacionados se establecen en 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg y 20 mg. Las pautas posológicas pueden verse modificadas con el fin de conseguir una concentración del compuesto efectiva terapéuticamente con el fin de tratar el trastorno o los síntomas aquí descritos. En otras realizaciones, el compuesto puede administrarse una vez al día, dos, tres, cuatro, cinco, siete o incluso diez veces al día. A menudo, la dosis se divide de manera proporcional a lo largo del día; no obstante, en algunas realizaciones destinadas a tratar determinados trastornos o síntomas, puede ser de utilidad dividir las pautas de administración de las dosis de manera que la mayor parte del tratamiento diario quede administrado en la primera mitad del día. En otras realizaciones, alrededor del 50, 60, 70 o 80 % de la dosis se administra en la primera mitad del día. En otras realizaciones, se puede considerar apropiado administrar la mayor parte de la dosis en la última parte del día, por lo que el 50, 60, 70 o 80 % de la dosis se administraría en la segunda mitad del día.

**[0066]** La eltoprazina y/o compuesto relacionado puede administrarse conjuntamente con otros compuestos terapéuticos. Los compuestos adyuvantes pueden presentar efectos que sean similares, sinérgicos o diferentes a la eltoprazina y/o compuestos relacionados. Los ejemplos de compuestos adyuvantes incluyen, entre otros, agentes antipsicóticos, estabilizadores de ánimo, antidepresivos ISRS (incluyendo la hierba de San Juan), un agonista receptor 5HT<sub>1A</sub> u otro tratamiento mediado por serotonina, analgésicos narcóticos, anticoagulantes, antieméticos, betabloqueantes, antihistamínicos sedantes, antiinflamatorios no esteroideos (como la aspirina o el ibuprofeno); inhibidores del COX-2; opiáceos naturales y sintéticos (como la oxicodeona, meperidina, morfina y codeína); mexiletina; baclofeno; tramadol; antiarrítmicos; antiépilépticos (por ejemplo, la lamotrigina, gabapentina, ácido valproico, topiramato, famotodina, fenobarbital, difenilhidantoina, fenitoina, mefenitoina, etoína, mefobarbital, primidona, carbamazepina, etosuximida, mesuximida, fensuximida, trimetadiona; benzodiacepinas como el diazepam, fenacemida, acetazolamida, progabide, clonazepam, divalproex sódico, sulfato de magnesio inyectable, metarbital, parametadiona, fenitoina sódica, valproato sódico, clobazam, sultiame, dilantina, difenilan); capsaicina en crema; estabilizadores de membrana (como la lidocaína); antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) como la ketamina; además de otros analgésicos y fármacos útiles para el tratamiento de los síntomas y las neuropatías, como la pregabalina, harkoserida, amitriptilina, desipramina y otros antidepresivos tricíclicos, así como cualquier otro fármaco que actúa en el sistema nervioso central.

**[0067]** La administración de los compuestos de esta invención puede realizarse por cualquiera de los métodos para la administración de fármacos, ya sea por vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o rectal.

**[0068]** Un experto en la materia valorará que la edad del paciente con las patologías descritas aquí pueda responder al tratamiento en diferentes grados dependiendo de factores como la dosis, la administración o la presencia de otros factores y patologías comórbidas. Por tanto, para los entendidos los métodos aquí recogidos pueden dirigirse a un grupo de edad en particular. Los grupos en tratamiento pueden dividirse por edad en bebés/niños pequeños, niños, adolescentes, adultos, mayores y ancianos. Dichos términos se han empleado en este estudio refiriéndose aproximadamente a grupos comprendiendo las siguientes edades: bebés/niños pequeños (hasta 5 años), niños (de 5 a 12 años), adolescentes (de 12 a los 22 años aproximadamente), adultos (de los 22 a los 55 años aproximadamente), mayores (de los 55 y a los 65 años) y ancianos (de los 65 en adelante). Así, el término bebé hace referencia a un ser humano desde su nacimiento hasta la adopción de la posición erguida. El término niño pequeño comprendería a los menores durante el tiempo en el que el niño comienza a aprender sobre los roles sociales y desarrolla sus habilidades motoras. Por adolescente se suele hacer referencia al periodo de vida que comienza con la aparición de las características sexuales secundarias y termina con el cese del crecimiento somático. Con el término adultos se hace referencia generalmente a un individuo que ha obtenido su

total madurez y crecimiento. Por mayor se hace referencia a un adulto que todavía no ha llegado a la etapa geriátrica (anciano), pero que ha comenzado a envejecer. Y, por último, por anciano se hace referencia a los adultos que han alcanzado una edad avanzada.

5 **[0069]** Además de aportar los compuestos terapéuticos para el uso en esta invención, en particular la eltoprazina [1-(2,3-dihidro-1, 4-benzodioxin-5-yl) piperazina] o las sales farmacéuticamente aceptables (preferiblemente la HCl en el caso de la eltoprazina) aquí detalladas, los compuestos farmacéuticos para el uso en la presente invención pueden también comprender un portador farmacéuticamente aceptable. Dichos portadores pueden estar formados por aditivos, como los conservantes, excipientes, rellenos, agentes humectantes, aglutinantes, desintegrantes y amortiguadores, que pueden estar presentes en las composiciones de la invención. Aditivos aptos serían, por ejemplo, el carbonato de magnesio y cálcico, la carboximetilcelulosa, almidones, azúcares, gomas, estearato cálcico o de magnesio, agentes saborizantes y colorantes y similares. Existe una gran variedad de aditivos farmacéuticamente aceptables para diferentes formas de dosis farmacológica y la elección de los aditivos apropiados es algo corriente para aquellos profesionales en formulación farmacéutica.

15 **[0070]** La composición puede presentarse en forma de comprimido, cápsula, en polvo, granulado, pastilla, supositorios, polvos reconstituyentes o soluciones líquidas, como soluciones o suspensiones parenterales estériles u orales.

20 **[0071]** Con el fin de conseguir una constancia en la administración, se prefiere que la composición de la invención se presente en forma de dosis unitaria. Este tipo de dosis unitarias para administración oral puede ser del tipo cápsulas, comprimidos o similares, y pueden contener excipientes convencionales como agentes aglutinantes, ya sea jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; portadores o rellenos como la lactosa, el azúcar, el almidón de maíz, el fosfato cálcico, sorbitol o glicina. También se puede recurrir a desintegrantes, como el almidón, la polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; y conservantes, como los agentes humectantes aceptables farmacéuticamente (por ejemplo, el lauril sulfato de sodio).

25 **[0072]** Además de la forma de dosis unitaria, también se contemplan en el alcance de esta invención formas de multidosis. Las formas de dosificación para una liberación controlada o modificada están recogidas en el uso de la presente invención; entre otras, las formas de dosis de liberación sostenida, liberación extendida, retardada o pulsátil.

30 **[0073]** Los polímeros aptos para el uso en las formulaciones de liberación controlada de la presente invención incluyen, entre otros, polímeros lineales no entrecruzados, entre los que se incluyen polímeros preferiblemente como la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, la hidroxipropilmetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, la metilcelulosa y la etilcelulosa, así como las combinaciones de las mismas; polímeros entrecruzados insolubles covalentemente, como los homopolímeros y copolímeros entrecruzados de alto peso molecular de ácido (meta) acrílico, incluyendo las resinas de carbopol o mezclas de polímeros entrecruzados y no entrecruzados covalentemente. Además, otros polímeros aptos incluyen el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el acrilato de metilo, el metacrilato de amonio, el acrilato de etilo, el metacrilato de metilo y/o el metacrilato de etilo, polímeros y copolímeros de vinilo, como la polivinilpirrolidona, el polivinilacetato, el polivinilacetato ftalato, copolímeros de ácido crotonico-acetato de vinilo y copolímeros de etilvinilacetato, por mencionar algunos. Se contemplan varias combinaciones de dos o más de los polímeros arriba mencionados para su uso en las formas de dosis de la invención.

40 **[0074]** Las composiciones de liberación retardada pueden prepararse, por ejemplo, mediante el uso de revestimiento de liberación lenta, microencapsulación y polímeros de disolución lenta.

45 **[0075]** Las composiciones sólidas orales pueden prepararse por medios convencionales de mezclado, llenado, encapsulado y demás. Operaciones de mezcla repetitivas pueden utilizarse para distribuir el agente activo a través de dichas composiciones recurriendo a grandes cantidades de relleno. Dicha operativa es común en el campo. Los comprimidos pueden estar revestidos según los métodos ampliamente conocidos en la práctica farmacéutica habitual como, por ejemplo, con un recubrimiento entérico.

50 **[0076]** Las preparaciones líquidas orales pueden presentarse en forma de, por ejemplo, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden mostrarse en forma de producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo apropiado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales como agentes de suspensión como, por ejemplo, el jarabe de sorbitol, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, estearato de aluminio en gel y grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes como, por ejemplo, la lecitina, el monooleato de sorbitano o la acacia; vehículos no acuosos (que puede incluir aceites comestibles) como, por ejemplo, el aceite de almendras o el aceite de coco fraccionado, esterios oleosos como esterios de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes como el metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico; y, si se desea, agentes colorantes o saborizantes.

- [0077]** Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluida se preparan utilizando el compuesto y el vehículo estéril y, dependiendo de la concentración utilizada, pueden suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de las soluciones, el compuesto puede disolverse en agua o suero para su inyección y filtrado estéril antes de rellenar un vial o ampolla adecuada y su posterior sellado. De manera ventajosa, los aditivos, como los anestésicos locales, conservantes y agentes amortiguadores pueden disolverse en el vehículo. Agentes amortiguadores aptos son, por ejemplo, los citratos y fosfatos. Para potenciar la estabilidad, la composición puede congelarse tras su llenado en el vial y retirar el agua al vacío. Las suspensiones parenterales están preparadas básicamente de la misma manera, a excepción de que el compuesto queda suspendido en el vehículo en lugar de disuelto y la esterilización no se lleva a cabo por filtración. El compuesto puede esterilizarse por medios convencionales como, por ejemplo, por su exposición a la radiación u óxido de etileno antes de ser suspendido en el vehículo estéril. De manera positiva, un agente humectante o surfactante está incluido en la composición con el fin de facilitar la distribución uniforme del compuesto.
- [0078]** Los pacientes pueden ser evaluados de trastornos mentales o neurológicos recurriendo a cualquiera de los test conocidos en el campo. El tratamiento para la enfermedad de Parkinson puede evaluarse mediante la valoración de la reducción de la neurotoxicidad de MPTP en ratas (Lee E. H. y otros, 1992 *Chin J. Physiol* 35(4):317-36). También sería un modelo válido para el Parkinson la depleción de DA estriatal inducida experimentalmente en animales (Schultz W. 1982 *Prog. Neurobiol.* 18(2-3): 121-66). La capacidad de determinadas sustancias para dañar las neuronas catecolaminérgicas ha sido empleada de manera extensiva para producir una deficiencia de DA en animales (Annett L. E. y otros, 1994 *Exp Neurol* 125(2): 228-46).
- [0079]** Los síntomas cognitivos relacionados con la memoria, incluyendo aquellos derivados de enfermedades neurodegenerativas como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la de Huntington o enfermedades vasculares como el ictus, pueden evaluarse mediante el uso de modelos como el test de tiempo de reacción serial de cinco alternativas (5-CSRTT por sus siglas en inglés) (la tarea de tiempo de reacción serial de cinco alternativas: farmacología conductual y neuroquímica funcional. *Pshycopharmacology* (Berl). 2002 Oct; 163(3-4):362-80), el paradigma de condicionamiento del miedo (Gould T. J. y otros, 2002 *Behav Pharmacol.* 13(4):287-94; Hamm A. O. y otros, 2003 *Brain* 126 (Pt 2):267-75) y el reconocimiento de objetos novedosos (*Animal Models of Cognitive Impairment*, 2006 (Ed. By Levin, E. D. & Buccafusco, J. J.). Boca Ratón, Fla.), mientras que la memoria y el aprendizaje de referencias espaciales puede evaluarse mediante el test de brazos radiales (Aggleton J.P. y otros, 1996 *Behav Brain Res.* 19(2):133-46) o el laberinto acuático de Morris (Bontempi B. y otros, 1996 *Eur J Neurosci.* 8(11):2348-60). Adicionalmente, la memoria y el hipofuncionamiento del hipocampo pueden evaluarse a través de la medición del impacto de la eltoprazina en la plasticidad sináptica (Day and Good, 2005 Jan., *Neurobiol Learn Mem.*, 83(1): 13-21). Se puede recurrir a un número de modelos animales transgénicos en combinación con dichos paradigmas y tests, como los ratones transgénicos Tg2576, APP, PS1 y PS2. (Frautschy S.A. *Am J. Pathol.* 1998 Ene; 152(1):307-17).
- [0080]** La enfermedad de Huntington puede ser valorada utilizando tests cognitivos y de comportamiento en combinación con modelos transgénicos, como los modelos de los ratones N171-82Q y R6/2 de la enfermedad de Huntington. (Luthi-Carter, *Hum Mol Genet.* 2000 May 22;9(9):1259-71; Cha, *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 May 26;95(11):6480-5).
- [0081]** El síndrome de Cushing puede evaluarse mediante tests cognitivos y de comportamiento en combinación con determinados modelos, como los modelos del perro y el caballo espontáneos (Kemppainen, *Trends Endocrinol Metab.* 1994 Ene-Feb;5(1):21-8.).
- [0082]** La demencia con cuerpos de Lewy puede valorarse por medio de tests cognitivos y de comportamiento en combinación con otros modelos, como los tests de comportamiento, en combinación con modelos transgénicos como el ratón transgénico de la alfa-sinucleína (Kahle, *Am J. Pathol.* 2001 Dic;159(6):2215-25).
- [0083]** La esclerosis múltiple se valora por medio del modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (Liu H. Y. y otros, 2002 *J Neurosci Res* 70(2): 238-48; Lublin, *Springer Semin Immunopathol.* 1985;8(3): 197-208).
- [0084]** Para el ictus, el modelo Tamura es uno de los modelos de isquemia focal mejor caracterizados por el cual la arteria cerebral media está ocluida por electrocoagulación. También el modelo de McCarty y Johnson, la rata espontáneamente hipertensiva (SHR) y el modelo novedoso endotelina-1 pueden utilizarse para evaluar el ictus (Johnson M. P., McCarty D. R. y otros, 1998 *Life Sci.* 63(4):241-53; Sharkey J. and Butcher S. P. 1995 *J Neurosci Methods* 60(1-2):125-31).
- [0085]** Los desórdenes adictivos se pueden valorar utilizando tests cognitivos y de comportamiento en combinación con otros modelos, como el modelo de restitución (Shaham, *Psychopharmacology* (Berl) 168, 3-20 (2003), modelos de aprendizaje de refuerzo, como el modelo de aprendizaje de refuerzo de diferencia temporal (TDRL) (Redish, *Science.* 2004 Dic. 10;306(5703):1944-7).

**[0086]** Los trastornos del espectro autista se pueden valorar utilizando tests cognitivos y de comportamiento, en combinación con modelos como el de los ratones transgénicos R451C (Tabuchi, *Science*. 2007 Oct 5;318(5847):71-6.).

5 **[0087]** Los trastornos de ansiedad puede evaluarse mediante tests cognitivos y de comportamiento en combinación con modelos, como el de los ratones knockout por la proteína DHH (Umehara, *Behav Brain Res*. 2006 Nov 1;174(1):167-73).

**[0088]** De manera preclínica, los animales se evalúan por el bloqueo/atenuación de los síntomas asociados con la esquizofrenia no asociada con agresividad. Los síntomas positivos en los modelos de esquizofrenia con animales pueden valorarse por medio de la cuantificación de los cambios en los niveles totales de la actividad de la dopamina (DA) con los cambios paralelos concomitantes en la actividad locomotora (Depoortere R. y otros, 2003 *Neuropsychopharmacology* 28(11):1889-902), la dextroanfetamina (AMPH= y la fenciclidina (PCP) vía inducción del modelo de psicosis, o la hiperactividad locomotora (Freed W. J. y otros, 1984 *Neuropharmacology* 23(2A): 175-81. Por ejemplo, Depoortere y otros han descrito tests para evaluar la actividad locomotora, la catalepsia, escalada y estertipia, que relacionan la sintomatología positiva y el perfil de efecto secundario, por medio de la caracterización de los compuestos con la eficacia antipsicótica típica y atípica (2003). La atenuación en la catalepsia, estereotipia y escalada inducida por la apomorfina (AIC) puede valorarse según lo descrito por Fung Y. K. y otros, 1986 *Pharmacol Biochem Behav*. 1986 24(1): 139-41 y Fung y otros, 1987 *Steroids* 49(4-5):287-94. Se puede recurrir a modelos adicionales para valorar los síntomas de la esquizofrenia, incluyendo el modelo de crianza de aislamiento social (Geyer y otros, *Biol. Psychiatry*, 34, 361-372, 1993) y el modelo de privación maternal (Ellenbroek y otros, *Schizophr. Res.*, 30(3), 251-260, 1998). Un recurso ampliamente aceptado para validar modelos de esquizofrenia en animales incluye la prueba de inhibición prepulso (Van den Buuse y otros, *Curr. Mol. Med.*, 3, 459-471, 2003). Además, los cambios en la función de atención debidos a la esquizofrenia pueden examinarse por medio del test de tiempo de reacción serial de cinco alternativas (5CSRT) (véase Muir J. L., y otros, 1995 *Psychopharmacology (Berl)* 118(1): 82-92; Robbins y otros, 1998 *Ann N.Y. Acad Sci*. 846:222-37), y la prueba de cambio de atención fijada (Birrell, *J Neurosci*. 2000;20:4320-4324), test de memoria de trabajo (Egan, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 98: 6917-6922) y función ejecutiva (Ho, *Mol Psychiatry* 2005 10: 287-298). Los cambios en la cognición social también pueden valorarse utilizando el test de reconocimiento social.

**[0089]** El trastorno bipolar puede evaluarse mediante tests cognitivos y de comportamiento en combinación con modelos como el de los ratones de proteína de unión D-Box (DBP) (Le-Niculescu H, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Mar 5;147(2):134-66) o el modelo en roedores con anfetamina para el trastorno bipolar (Frey, *Life Sci*. 2006 Jun. 13;79(3):281-6).

**[0090]** La evaluación de la depresión puede realizarse mediante modelos como el de los ratones knockout por 5-HT<sub>1A</sub> (Pattij, *Behavioural Brain Research*, 2003;141(2):137-145) y el modelo de exposición del desarrollo al clorpirifos (CPF) (Aldridge, *Environ Health Perspect*. 2005 May;113(5):527-31). La depresión y la ansiedad se evalúan ambas por medio de la atrofia de la cola por el desuso inducido por suspensión en ratas ovariectomizadas (Ohmori S. y otros, 2001 *Environ Med* 45(1):12-4). Además, la ansiedad puede valorarse por medio de los siguientes tests: (1) test de conflicto Geller-Seifter (Babbini M. y otros, 1982 *Pharmacol Biochem Behav* 17(1): 43-8; Shimizu H. y otros, 1992 *Jpn J Pharmacol* 58(3): 283-9), (2) interacción social (Gonzalez L. E. y otros, 1998 *Pharmacol Biochem Behav* 59(4): 787-92), (3) exploración luz/oscuridad (Holmes A. y otros, 2001 *Behav Brain Res* 122(2): 159-67), (4) laberinto en cruz elevado (Andreatini R. y L. F. Bacellar 1999 *Braz J Med Biol Res* 32(9): 1121-6), (5) enterramiento defensivo (Overmier J. B. y otros, 1994 *Biol Psychiatry* 36(10): 703-4), y (6) el conflicto de la rata sedienta (Mendelson W. B. y otros, 1983 *Life Sci* 32(19): 2241-6; Overton D. A. y otros 1993 *Psychopharmacology (Berl)* 112(2-3): 270-6).

**[0091]** La demencia vascular puede evaluarse utilizando modelos como aquellos sobre ratas con demencia vascular (Cai, *Chin J Integra Med*. 2006 Dic;12(4):292-6) y los de ratas espontáneamente hipertensivas (SHR) (Sabbatini, *Mach Ageing Dev*. 2002 Mar 15;123(5):547-59).

**[0092]** Otros modelos de evaluación utilizados de manera rutinaria en el campo pueden emplearse para valorar la efectividad de los métodos de tratamiento aquí descritos. Otra metodología de valoración incluye, entre otros: coeficiente estimado de inteligencia premórbida, la escala de demencia de Mattis, mini examen de estado mental, alternativa CVLT-II, CVLT, CVLT-II, WMS-R, WMS-III, test de aprendizaje verbal de Hopkins, test de figura compleja de Rey, test breve de memoria viso-espacial, test continuo de memoria visual, test de clasificación de cartas de Wisconsin, test de colores y palabras de Stroop, test de trazo, forma B (TMT-B), de la batería de tests de inteligencia militar estadounidense, prueba de señalamiento secuencial autodirigido (SOPT), subtest de semejanzas WAIS-III, test de Boston, test de vocabulario con imágenes de Peabody (PPVT-III), test de Token, prueba de amplitud de memoria de dígitos, test de organización visual de Hopper (HVOT), batería de pruebas de matrices, escala de depresión de Hamilton, escala de depresión de Beck y la escala modificada de valoración. Un entendido en la materia valorará qué método es el apropiado para evaluar un trastorno mental o neurológico en concreto.

5 **[0093]** La presente invención se explicará con mayor detalle a continuación por medio de ejemplos, los cuales ilustran la efectividad del compuesto prototípico de la eltoprazina en la mejora de los síntomas específicos asociados con TDAH quienes, de acuerdo con el método de la presente invención, son indicativos de la eficacia para el tratamiento de síntomas similares en otros trastornos cognitivos. Se entiende que los ejemplos y realizaciones recogidas a continuación se presentan con fines meramente ilustrativos.

**Ejemplo comparativo 1: Los efectos de la eltoprazina en los síntomas de los trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en adultos: un ensayo de eficacia preliminar, seguro, cruzado, multidosis y de doble ciego**

10 **[0094]** El objetivo principal del presente estudio reside en presentar los efectos de dos dosis de eltoprazina con placebo sobre los síntomas del TDAH en adultos. La variable principal de eficacia es la escala de evaluación del TDAH (ADHD-RS-IV).

**Metodología:**

15 **[0095]** Este estudio cruzado, multidosis, controlado con placebo y de doble ciego se ha llevado a cabo para evaluar los efectos de un tratamiento con eltoprazina oral en un periodo de 14 días en 48 adultos con TDAH. Los sujetos aptos para participar en el estudio tuvieron que cumplir con el criterio del "Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales", 4ª Edición, Texto Revisado (DSM-IV-TR) para TDAH. La evaluación se llevó a cabo mediante su historial clínico, una entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje DSM-IV, versión investigación (SCID-RV) y la entrevista diagnóstica de Conners para adultos con TDAH del DSM-IV (CAADID).

20 **[0096]** Las dosis orales de clorhidrato de eltoprazina se establecieron en 5 mg/día o 10 mg/día durante 14 días consecutivos (por ejemplo, 2,5 o 5 mg dos veces al día, respectivamente). El clorhidrato de eltoprazina se administró en cápsulas de gelatina con hidrogenofosfato de calcio, 2H<sub>2</sub>O, almidón de maíz NF, polietilenglicol 6000 NF y estearato de magnesio NF como excipientes

**Resultados:**

25 **Variable principal - ADHD-RS-IV**

30 **[0097]** Las variables principales se evaluaron mediante la escala ADHD-RS-IV. Las puntuaciones tras el tratamiento en las subescalas de impulsividad, hiperactividad y déficit de atención de la ADHD-RS-IV se muestran en la Tabla 1. Tras 14 días de tratamiento con placebo, o con 5 o 10 mg/día de eltoprazina, todos los síntomas del TDAH sufrieron mejoras como se valora según la ADHD-RS-IV, en la que los valores más altos reflejan una alteración mayor.

Tabla 1: Resultados de la prueba según la ADHD-RS-IV; subescalas de impulsividad, hiperactividad y déficit de atención

	Eltoprazina	Eltoprazina	Placebo
DÉFICIT DE ATENCIÓN	5 mg/día	10 mg/día	N=38
	N=38	N=37	
	Valores iniciales	23,8	23,8
Valores tras el tratamiento	14,5	14,8	17,0
Cambio de valor inicial	-9,4 (39%)	-9,0 (38%)	-6,8 (29%)
Eltoprazina vs. Placebo	P <0,041	P <0,166	
HIPERACTIVIDAD	Eltoprazina	Eltoprazina	Placebo
	5 mg/día	10 mg/día	N=38
	N=38	N=37	
Valores iniciales	12,5	12,8	12,5



Valores tras el tratamiento	6,6	7,2	8,1
Cambio de valor inicial	-5,9 (47%)	-5,5 (43%)	-4,4 (35%)
Eltoprazina vs. Placebo	P <0,047	P <0,256	
IMPULSIVIDAD	Eltoprazina	Eltoprazina	Placebo
	5 mg/día	10 mg/día	N=38
	N=38	N=37	
Valores iniciales	6,1	6,1	6,1
Valores tras el tratamiento	3,4	3,2	3,7
Cambio de valor inicial	-2,7 (44%)	-2,9 (47%)	-3,7 (39%)
Eltoprazina vs. Placebo	P <0,61	P <0,44	

- 5 **[0098]** Los valores totales según la ADHD-RS-IV mostrados en la Tabla 2 disminuyeron significativamente con todos los tratamientos, en comparación con los valores iniciales, en un 32, 42 y 41% con la administración de placebo, 5 mg/día y 10 mg/día de eltoprazina respectivamente, como se muestra en la Tabla 2. El cambio principal de los valores iniciales para los valores totales de la ADHD-RS-IV fue de -13,6, -17,9 y -17,9 para el placebo, 5 mg/día y 10 mg/día respectivamente ( $p < 0,001$  valores iniciales vs. valores postratamiento para todos ellos).

Tabla 2: Resultados del test de la ADHD-RS-IV, valores totales

	Eltoprazina	Eltoprazina	Placebo
	5 mg/día	10 mg/día	
	N=38	N=37	N=38
Valores iniciales	42,4	42,7	42,4
Valores tras el tratamiento	24,5	25,3	28,8
Cambio de valor inicial	-17,9 (42%)	-17,4 (41%)	-13,6 (32%)
Eltoprazina vs. Placebo	P <0,051	P <0,180	

- 10 **[0099]** Utilizando las subescalas de hiperactividad y déficit de atención de la ADHD-RS-IV se muestran descensos estadísticamente significativos tras 14 días de administración de 5 mg/día de eltoprazina en comparación con los 14 días de administración de placebo ( $p = 0,041$  y  $0,047$  para las subescalas de déficit de atención e hiperactividad respectivamente). Los valores de la escala de déficit de atención se redujeron un 29% con el placebo mientras que con 5 mg/día de eltoprazina la reducción fue de un 39%; por su parte, los valores de la subescala de hiperactividad descendieron en un 35% con el placebo y un 47% con 5 mg/día de eltoprazina. También se muestran mejoras en la subescala de impulsividad aunque no presentan el mismo nivel de importancia desde el punto de vista estadístico.
- 15

#### **Variables secundarias**

- 20 **[0100]** Las variables secundarias se evaluaron con la escala de impresión global clínica de mejoría (CGI-I) y el test de ejecución continua (CPT). El test de la CGI-I se utiliza para determinar la percepción total del paciente sobre la mejoría. Los resultados del test de la CGI-I se muestran en la Tabla 4. Los valores de la CGI-I mostraron mejoras significativas con 10 mg/día de eltoprazina. El setenta y uno por ciento (71%) de los sujetos mostraron mejoras significativas desde el punto de vista estadístico con la administración de 10 mg/día de eltoprazina ( $p < 0,029$ ), en comparación con el 62% con 5 mg/día de eltoprazina y un 52% con la administración de placebo ( $p < 0,324$  y  $0,094$ ).

respectivamente), indicando que la percepción del paciente mostraba que el tratamiento había reducido los síntomas de manera efectiva. El CPT no mostró resultados estadísticamente significativos.

**Valores iniciales según la ADHD-RS-IV >40**

5 [0101] Los valores en la ADHD-RS-IV, CPT y CGI-I fueron analizados por separado en aquellos sujetos cuyos valores iniciales eran >40, indicando una mayor alteración. Veintidós sujetos presentaban unos valores totales en la ADHD-RS-IV >40.

10 [0102] Este análisis de subgrupo para los valores en la ADHD-RS-IV se muestra en la Tabla 3, así como los valores de las subescalas de impulsividad, hiperactividad y déficit de atención. Los valores medios totales de inicio en la ADHD-RS-IV fueron 47,2. Tras el tratamiento de 14 días, los valores totales de la ADHD-RS-IV disminuyeron significativamente en un 55% con 5 mg/día en comparación con una disminución de sólo el 37% con placebo en los sujetos con un TDAH más grave ( $p < 0,029$ ). Los valores de las subescalas de impulsividad, hiperactividad y déficit de atención también reflejaron mejoría con los 5 mg/día de eltoprazina, pero el cambio en la valoración alcanzó una significancia estadística en comparación con el placebo sólo en la valoración de la subescala de déficit de atención (54% vs. 32% de mejoría con 5 mg/día vs. placebo), y no en los valores de las subescalas de impulsividad e hiperactividad (56% y 55% (5 mg/día) vs 39% y 42% de mejoría (placebo), respectivamente).

Tabla 3: Resultados del test en la ADHD-RS, valores de subescalas y totales en pacientes graves

	ADHD-RS-Total	Déficit de atención	Hiperactividad	Impulsividad
Todos los pacientes (n=36) (5 mg)	0,051	0,041	0,047	0,61
Todos los pacientes (n=36) (10 mg)	0,180	0,166	0,256	0,44
Pacientes graves (n=22) (5 mg)	0,029	0,016	0,059	0,31
Pacientes graves (n=22) (10 mg)	0,805	0,792	0,884	0,80

20 [0103] Este análisis de subgrupo para los valores según la CGI-I se muestra en la Tabla 4. Tras los 14 días de tratamiento, el 62% y el 71% de los sujetos mostraron una mejoría con 5 y 10 mg/día de eltoprazina respectivamente, en comparación con el 52% del placebo. La diferencia entre los grupos en tratamiento fue similar ( $p < 0,190$  y  $0,091$  para la eltoprazina vs. placebo para 5 y 10 mg/día, respectivamente). Mientras que la mejora con 10 mg/día de eltoprazina fue estadísticamente significativa ( $p = 0,029$ ), la mejora mostrada con el placebo y con la dosis de 5 mg/día de eltoprazina no alcanzó niveles significativos estadísticamente ( $p < 0,094$  y  $0,342$ , respectivamente). El CPT no resultó en hallazgos significativos desde el punto de vista estadístico.

Tabla 4: Resultados of test CGI-I

	Eltoprazina 5mg n=38	Eltoprazina 10mg n=37	Placebo n=38
Mejora media (S.D.)	2,6 (1,2)	2,7 (0,9)	3,2 (1,2)
Eltoprazina vs. Placebo*	$P < 0,19$	$P < 0,09$	
Número de pacientes con mejoría	26	30	22
Número de pacientes sin mejoría	12	7	16
Valor P**	0,34	0,03	

30 **Conclusiones**

[0104] Los hallazgos más interesantes del presente estudio mostraron la acción selectiva de la eltoprazina predominantemente en el déficit de atención y la hiperactividad y, en menor medida, en la impulsividad. La variable principal de eficacia mostró el cambio de los valores iniciales en según la ADHD-RS-IV con entre 5 y 10 mg/día de

eltoprazina y placebo. Tras el tratamiento de 14 días con placebo, 5 mg/día o 10 mg/día de eltoprazina, todos los síntomas del TDAH mostraron mejoría en comparación con los valores iniciales medidos mediante la ADHD-RS-IV. Los valores totales según la ADHD-RS-IV disminuyeron significativamente (es decir, valores inferiores igual a menor alteración) en un 32, 42 y 41% de su valor inicial con placebo, 5 y 10 mg/día de eltoprazina respectivamente.

5 Sin embargo, dichos cambios según la ADHD-RS-IV total no fueron significativos entre el placebo y la eltoprazina (5 y 10 mg/día). Cuando se evaluó recurriendo a las subescalas de hiperactividad y déficit de atención de la ADHD-RS-IV, se produjo un descenso significativamente mayor desde el punto de vista estadístico de los valores iniciales (es decir, mayor mejora en los síntomas) con 5 mg/día de eltoprazina en comparación con el tratamiento con placebo. Los valores de impulsividad también mejoraron, pero no alcanzaron un grado significativo desde el punto  
10 de vista estadístico.

**[0105]** Las variables secundarias sufrieron cambios desde los valores iniciales según el CGI-I con entre 5 y 10 mg/día de eltoprazina y placebo. Los valores según la CGI-I reflejaron mejoras significativas de los valores iniciales con 10 mg/día de eltoprazina, pero dichos valores no mostraron unas diferencias significativas estadísticamente entre el placebo y el tratamiento con eltoprazina.

15 **[0106]** Los valores según la ADHD-RS-IV y la CGI se analizaron por separado para aquellos sujetos cuyos valores de inicio eran >40, indicando una alteración mayor. En esta subpoblación con un TDAH más grave, se apreció una mejora mayor en los síntomas de TDAH administrando 5 mg/día de eltoprazina. Los valores totales según la ADHD-RS-IV disminuyeron de los valores iniciales en un 55 % y los valores de las subescalas se redujeron en un 54, 56 y 55 % para el déficit de atención, hiperactividad e impulsividad respectivamente. Los valores según la CGI-I  
20 mostraron una mejora en la sintomatología del TDAH en la población con una afección mayor con la toma de una dosis de 5 mg/día de eltoprazina (una reducción del 14% en el nivel de gravedad y el 62% de sujetos con mejoría, respectivamente). Estos cambios con dosis de 5 mg/día de eltoprazina mostraron diferencias significativas, desde el punto de vista estadístico, con el placebo para el total según la ADHD-RS-IV y la subescala de déficit de atención. Mientras que la dosis de 10 mg/día de eltoprazina también mostró una mejora en la sintomatología, los resultados  
25 fueron significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico para el placebo de la CGI-I.

**[0107]** Los ejemplos del 2 al 12 son premonitorios para ilustrar la forma en la que un experto en la materia llevaría a cabo los métodos aquí descritos con el fin de tratar los síntomas y trastornos asociados con la alteración cognitiva.

### **Ejemplo 2: Tratamiento del déficit de atención e hiperactividad en esquizofrenia con eltoprazina**

30 **[0108]** Los pacientes que presentaban síntomas clínicos de esquizofrenia como delirios, alucinaciones y habla alterada o desorganizada según el DSM-IV se evaluaron de manera convencional utilizando una batería de pruebas de seguimiento ocular, inhibición prepulso alterada y MATRICS, al igual que las subescalas de hiperactividad y déficit de atención según la CGI-I y ADHD-RS-IV, así como otras pruebas rutinarias utilizadas por los profesionales de salud mental para evaluar la esquizofrenia.

35 **[0109]** A los pacientes se les prescribió 10 mg/día de eltoprazina y se les evaluó nuevamente tras 2 semanas con el fin de determinar si los síntomas habían mejorado. Tras la valoración, la dosis se incrementó, disminuyó o se mantuvo igual dependiendo del cambio que se hubiera producido en los síntomas de la esquizofrenia. El tratamiento se prescribió todo el tiempo que se consideró necesario con el fin de causar una solución estable en los síntomas de esquizofrenia.

### **Ejemplo 3: Tratamiento de la depresión con eltoprazina**

40 **[0110]** Los pacientes que presentaban síntomas clínicos de depresión según el DSM-IV se evaluaron conforme a las pruebas convencionales utilizando tests de comportamiento, como la escala de depresión de Hamilton o la escala de depresión de Beck.

45 **[0111]** Se prescribió a los pacientes una dosis de 5 mg/día de eltoprazina y se les evaluó nuevamente tras 2 semanas utilizando los mismos tests de comportamiento según los cuales se incrementó, disminuyó o se mantuvo igual la dosis dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial. El tratamiento se estableció durante el tiempo que se consideró necesario para mejorar los síntomas de la depresión.

### **Ejemplo 4: Tratamiento del retraso psicomotor con eltoprazina**

50 **[0112]** Los pacientes a los que se diagnosticó retraso psicomotor, caracterizado por ralentización en la coordinación, habla y articulación alterada, fueron evaluados utilizando el test de vigilancia psicomotora (PVT) y el test informatizado de sustitución de símbolos por números (CDSST) (Rogers y otros, Brain, Vol. 110, Nº 3, 761-776, 1987).

**[0113]** A los pacientes se les prescribió 5 mg/día de eltoprazina (dos veces al día) de administración oral y se cuantificaron los signos vitales, como la frecuencia cardíaca ortostática y la tensión arterial, tras 2-4 horas de la

5 dosis con el fin de evaluar la tolerancia al compuesto. La frecuencia cardíaca y la tensión arterial en posición supina se determinaron tras un reposo de 5 minutos y dichos parámetros en posición vertical se evaluaron tras 1-2 minutos en posición erecta. Dicho sujetos contaban con un electrocardiograma realizado tras 2-4 horas de la administración del fármaco. A los pacientes se les evaluó nuevamente tras 2 semanas utilizando el PVT y CDSST. En cada evaluación, la dosis podía incrementarse, reducirse o mantenerse igual dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial. La administración se mantuvo hasta que se redujo el retraso psicomotor.

**Ejemplo 5: Tratamiento de déficit de atención e hiperactividad con eltoprazina en la enfermedad de Parkinson**

10 **[0114]** A los pacientes con un diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson se les evaluó utilizando las subescalas de hiperactividad y déficit de atención de la CGI-I y ADHD-RS-IV.

**[0115]** Se prescribió a los pacientes 5 mg/día de eltoprazina dos veces al día y se les evaluó 2 semanas después recurriendo a tests de comportamiento a partir de los cuales la dosis se incrementó, disminuyó o se mantuvo igual dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial. La administración del fármaco se mantuvo durante el tiempo que se consideró necesario para tratar el déficit de atención.

15

**Ejemplo 6: Mejora en la recuperación funcional tras un ictus**

20 **[0116]** A los pacientes con ictus se les evaluó a la aceptación en el estudio y a los 2, 4 y 6 meses de haber sufrido el ictus mediante el índice de Barthel, el índice de movilidad de Rivermead para la función motora gruesa, el índice de movilidad de Rivermead para tronco, piernas y brazos y la valoración actividades extendidas de la vida diaria de Nottingham (excepto a su admisión).

25 **[0117]** Se les prescribió 5 mg/día de eltoprazina (dos veces al día) de administración oral y se cuantificaron los signos vitales, como la frecuencia cardíaca ortostática y la tensión arterial, tras 2-4 horas de la dosis con el fin de evaluar la tolerancia al compuesto. La frecuencia cardíaca y la tensión arterial en posición supina se determinaron tras un reposo de 5 minutos y dichos parámetros en posición vertical se evaluaron tras 1-2 minutos en posición erecta. Dichos sujetos contaban con un electrocardiograma realizado tras 2-4 horas de la administración del fármaco en los 7 y 35 días, al igual que durante la evaluación y el día 45/fin del estudio. A los pacientes se le evaluó nuevamente a las 2 semanas, 1 mes y 3 meses recurriendo a los mismos tests. La eltoprazina mejoró las funciones cognitivas durante el tratamiento rehabilitador mientras el paciente llevaba a cabo el entrenamiento y el reaprendizaje de las tareas comunes.

30 **Ejemplo 7: Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con eltoprazina**

35 **[0118]** A los pacientes ambulatorios sucesivos diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer, de acuerdo con el "Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales" (4ª Edición), se les evaluó utilizando la mini prueba de estado mental (MMSE), así como otros test para valorar la memoria, razonamiento, coordinación viso-motora y habilidades del lenguaje. Se prestó particular atención a las funciones cognitivas relacionadas con la atención, la memoria de trabajo, el juicio y la toma de decisiones.

40 **[0119]** Se les prescribió 5 mg/día de eltoprazina y se les volvió a evaluar tras 2 semanas utilizando los mismos tests de comportamiento mediante los cuales la dosis se aumentó, disminuyó o se mantuvo igual dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial. La administración se prescribió el tiempo que se consideró necesario con el fin de mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y mejorar la atención, juicio y tomad de decisiones.

**Ejemplo 8: Tratamiento de los trastornos de ansiedad con eltoprazina en pacientes jóvenes**

**[0120]** Los pacientes jóvenes que cumplían con el criterio del DSM-III-R o DSM-IV en cuanto a los trastornos de ansiedad fueron evaluados por la escala de impresión global clínica de mejoría (CGI-I) y la escala de calificación de ansiedad de Hamilton (HARS).

45 **[0121]** Se les prescribió 5 mg/día de eltoprazina y se les evaluó tras 2 semanas utilizando los tests de comportamiento mediante los cuales la dosis se aumentó, disminuyó o mantuvo dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial Se determinó que los menores habían "mejorado mucho" o "muchísimo" tras el tratamiento en el número de diagnósticos de ansiedad, en los síntomas de ansiedad según el DSM-IV y en la habilidad de afrontar las situaciones temidas. Se mantuvo la administración el tiempo necesario para mejorar los síntomas de los trastornos de ansiedad.

**Ejemplo 9: Tratamiento de desinhibición cognitiva con eltoprazina**

5 [0122] A los pacientes que se les diagnosticó clínicamente con desinhibición cognitiva, caracterizada por la sensación de búsqueda y toma impulsiva de decisiones, se les valoró utilizando el test de completamiento de frases de Hayling. Se recurrió a la escala de desinhibición de la escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman para diferenciar entre la desinhibición cognitiva alta vs baja, mientras que el test de figuras conocidas (Kagan y otros, 1964) se empleó para obtener un índice de inhibición de comportamiento.

[0123] Se les prescribió 5 mg/día de eltoprazina dos veces al día y se les evaluó tras 2 semanas utilizando los tests de comportamiento mediante los cuales la dosis se aumentó, disminuyó o mantuvo dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial. Se mantuvo el tratamiento el tiempo necesario para tratar la desinhibición cognitiva.

10 **EJEMPLO 10: Tratamiento de la esquizofrenia relacionada con hiperactividad con eltoprazina**

[0124] Los pacientes que presentan síntomas clínicos de esquizofrenia, como delirios, alucinaciones y un discurso alterado o desorganizado según el DSM-IV, son evaluados utilizando las subescalas de hiperactividad y déficit de atención de la CGI-I y ADHD-RS-IV.

15 [0125] Se les prescribió 5 mg/día de eltoprazina dos veces al día y se les evaluó tras 2 semanas utilizando los tests de comportamiento mediante los cuales la dosis se aumentó, disminuyó o mantuvo dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial. Se siguió con el tratamiento el tiempo necesario para tratar la hiperactividad.

**Ejemplo 11: Tratamiento para el déficit de atención con eltoprazina en pacientes con la enfermedad de Alzheimer**

20 [0126] Los pacientes que presentan síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer son evaluados utilizando las subescalas de hiperactividad y déficit de atención del CPT, CGI-I y ADHD-RS-IV.

25 [0127] Se les prescribió 5 mg/día de eltoprazina dos veces al día y se les evaluó tras 2 semanas utilizando los tests de comportamiento mediante los cuales la dosis se aumentó, disminuyó o mantuvo dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial. Se siguió con el tratamiento el tiempo necesario para tratar la falta de atención.

**Ejemplo 12: Tratamiento para el déficit de atención, hiperactividad e impulsividad con eltoprazina en pacientes con esquizofrenia sin TDAH con comorbilidad**

30 [0128] Los pacientes que presentan síntomas clínicos de esquizofrenia, como delirios, alucinaciones y un discurso alterado o desorganizado según la DSM-IV, son evaluados utilizando las subescalas de hiperactividad y déficit de atención de la CPT, CGI-I y ADHD-RS-IV.

[0129] Se les prescribió 5 mg/día de eltoprazina dos veces al día y se les evaluó tras 2 semanas utilizando los tests de comportamiento mediante los cuales la dosis se aumentó, disminuyó o se mantuvo dependiendo de la respuesta individual ante la dosis inicial. Se continuó con el tratamiento el tiempo necesario para tratar la hiperactividad, impulsividad y déficit de atención.

35 **Ejemplo 13: El efecto de la eltoprazina en la atención e impulsividad**

40 [0130] La prueba de procedimiento de pico/sincronización es un test operativo en el que se entrena a los ratones para responder ante una recompensa en forma de comida en un intervalo de tiempo fijo de 30 segundos. Los ratones aprenden a aumentar su respuesta en un periodo de tiempo de 30 segundos. Este test evalúa la impulsividad, atención y percepción del tiempo. Un gran pico de respuesta en el intervalo de 30 segundos y una estrecha dispersión son los signos de la percepción del tiempo y la atención mejorada de los animales.

45 [0131] En resumen, los ratones se colocan en un escenario y se les entrena para presionar la palanca para obtener comida. Tras el entrenamiento, los animales aprenden a responder a un intervalo fijo de 30 segundos ya que sólo la respuesta a este intervalo fijo tiene como resultado una recompensa. Con la entrega del refuerzo la palanca se retrae y el intervalo interensayos comienza. Una vez se entrena al animal en ensayos de refuerzo, los "ensayos cumbre" o ensayos sin refuerzo se introducen y se entremezclan con los ensayos reforzados. Durante estos ensayos sin recompensa, ninguna respuesta se reforzó y los ensayos duraron 120 segundos (por ejemplo, la palanca se desplazó pero no se presentó refuerzo). Tras intervalos de 120 segundos, finalizó el ensayo, se desplazó la palanca y comenzaron los intervalos interensayos como anteriormente. Entonces, los animales aprendieron que si tras un periodo de 30 segundos no se había presentado comida, no habría entrega de refuerzo  
50 hasta que la palanca retrocediera y el ensayo empezara nuevamente.

[0132] Para llevar a cabo correctamente esta tarea, los animales necesitaban aprender la asociación entre la respuesta (presionar la palanca) y la entrega del refuerzo (leche condensada), necesitaban percibir y recordar el tiempo, actuar durante el tiempo recordado por medio de respuesta o ausencia de respuesta y, por último, necesitaban comparar el tiempo transcurrido durante un ensayo con su memoria para el tiempo de refuerzo. Un potenciador cognitivo verdadero debería disminuir la respuesta tras el tiempo de refuerzo, sin afectar al punto álgido; por ejemplo, agudizando la curva y reduciendo la dispersión de la curva de respuesta. Una curva más afilada es indicativa de procesos de atención agudizada.

[0133] Véase la Fig.1 para la demostración de los datos que muestran que la eltoprazina (0,1 mg/kg IP) agudizó el pico de respuesta y redujo significativamente la dispersión. No se produjo reducción en el efecto en las siguientes administraciones crónicas.

**Ejemplo 14: El ejemplo de la eltoprazina en la memoria de trabajo**

[0134] Se han adaptado diversos laberintos, como el laberinto de brazos radiales (RAM), con el fin de evaluar la memoria de trabajo en los roedores. El RAM consiste en ocho largas salidas que parten de una forma circular situada en un compartimento central. En el RAM, las ratas aprenden a buscar recompensas en forma de alimentos en todos y cada uno de los subpartados de los brazos. La memoria de trabajo se evaluó mediante la medición de las entradas en los brazos previamente preparados con señuelos en el ensayo en cuestión. El RAM ha mostrado aportar una evaluación delicada de la memoria de trabajo en las ratas. Las lesiones en el hipocampo producen déficits, tanto en adultos como en el modelo de lesión del hipocampo neonatal de esquizofrenia.

[0135] Para el entrenamiento, a las ratas privadas de alimento se las colocó en un cilindro cerrado en el centro del laberinto durante 20 segundos, con anterioridad a que pudieran explorar el laberinto al retirar el cilindro. Cada brazo radial contaba con un señuelo con una recompensa en forma de comida. A los animales se les dio un máximo de 5 minutos para recuperar todas las recompensas alimenticias. Este entrenamiento se realizó una vez al día durante tres semanas hasta que los animales cumplieron con el criterio de desempeño para una adquisición exitosa de la tarea.

[0136] Se registraron cuatro parámetros para evaluar el desempeño realizado por la rata: (1) el número de errores, que se entendía como tal como entrar en un brazo en el que ya había entrado, (2) el número de entradas consecutivas en brazos no visitados antes de que se produjera el primer error (entradas a repetir), (3) latencia para completar la tarea, y (4) número total de entradas en brazos antes de que recuperaran la comida en los ocho brazos o antes de que llegará el final de la duración máxima de la sesión. El criterio para una adquisición exitosa de la tarea se estableció en un máximo de tres errores y un mínimo de 6 entradas repetidas por sesión para tres sesiones consecutivas. Durante las pruebas con el compuesto, se colocó el señuelo en los ocho brazos del laberinto radial. La sesión continuó hasta que recogieron todas las bolitas de alimento o hasta que pasaron 10 minutos, lo que primero sucediera.

[0137] Las ratas recibieron escopolamina (0,5 mg/kg IP) + vehículo o escopolamina (0,5 mg/kg IP) + eltoprazina (0,3 mg/kg IP), de acuerdo con el diseño cruzado. Todos los sujetos recibieron ambos tratamientos con los compuestos. La valoración del comportamiento y de la administración del fármaco la llevó a cabo en un investigador ciego a las condiciones del tratamiento. Todas las sesiones de prueba del fármaco se registraron en un vídeo.

[0138] La administración de 0,5 mg/kg IP de escopolamina tuvo como resultado el descenso en las entradas repetidas en el laberinto de brazos radiales en comparación con los datos iniciales, y este efecto se atenuó con la administración de 0,3 mg/kg PO eltoprazina, como lo reveló ANOVA. Véase Fig. 2.

**Ejemplo 15: El efecto de la eltoprazina en la memoria viso-espacial**

[0139] Además de los déficits en la memoria de trabajo, la propuesta "Investigación de la medición y el tratamiento para mejorar la cognición en la esquizofrenia" (MATRICS) ha identificado otros campos de aprendizaje y memoria en los que los pacientes con esquizofrenia muestran memoria y aprendizaje visual alterado. Existen varias tareas de memoria y aprendizaje visual apropiadas para los estudios con roedores (Powell, S.B. y M.A. Geyer, *Overview of animal models of schizophrenia*. Curr Protoc Neurosci, 2007. Capítulo 9: p. Unidad 9, 24). Un test de memoria en roedores que presentan un componente viso-espacial para los estudios neurobiológicos de memoria en ratas es el test de reconocimiento de objetos novedosos (NOR) (Ennaceur, A. y J. Delacour, *A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data*. Behav Brain Res, 1988. 31(1): p. 47-59). El test conlleva exponer a las ratas a dos objetos idénticos y, tras un periodo, colocar a las ratas nuevamente en el escenario con uno de los objetos familiares que vieron en la primera exposición y con un objeto adicional nuevo. La tendencia natural de la rata será explorar el nuevo objeto más que el objeto familiar. Por ello, las ratas que dedican más tiempo a explorar el objeto nuevo se las considera que tienen una mejor "memoria" del objeto familiar encontrado en la exposición original.

5 [0140] Además, las ratas Wistar macho se utilizaron para valorar la habilidad cognitiva en un aparato de ensayo que comprendía un escenario abierto en una sala con aislamiento sonoro y luz tenue. Se evaluó a cada rata por separado y se tuvo cuidado de eliminar cualquier tipo de pista olfativa/gustativa limpiando el escenario, así como los objetos usados en el ensayo con otras ratas. Un observador ciego al tratamiento procedió a grabar todas las pruebas. En el Día 1, se permitió a las ratas explorar libremente el escenario durante un periodo de 10 minutos. En el Día 2, cada rata fue colocada en el escenario de la prueba en presencia de los dos objetos idénticos. Cada rata fue colocada en el escenario mirando a la misma dirección y en la misma posición y se procedió a grabar el tiempo empleado de manera activa en explorar los objetos durante un periodo de evaluación de 10 minutos. La rata volvía a su jaula de alojamiento entre cada uno de los tests. Tras 24 horas, cada rata era ubicada nuevamente en el escenario de la prueba durante 10 minutos en presencia de uno de los objetos familiares y de un objeto novedoso y el tiempo utilizado para explorar ambos objetos era grabado. El orden y posición de la presentación de los objetos (izquierda/derecha) fue aleatoria entre las ratas con el fin de prevenir la predisposición de preferencia de lugar u orden. Se registró el tiempo porcentual empleado en explorar el objeto novedoso.

15 [0141] La eltoprazina a 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg que se administró 1 h antes del entrenamiento supuso una mejora significativa en la memoria de reconocimiento (NOR) de la rata del objeto novedoso si se compara con los controles tratados con vehículos 24 h tras el entrenamiento. La galantamina de control positiva, a 3 mg/kg, también incrementó significativamente la memoria NOR relativa al suero. Véase Fig. 3.

#### **Ejemplo 16: Experimentos de microdiálisis**

20 [0142] Existe gran cantidad de evidencias que señala que la función de altas cantidades de dopamina en el córtex prefrontal (PFC) pueden mejorar los déficits cognitivos en los pacientes con esquizofrenia. La eltoprazina produce una liberación significativa de dopamina y norepinefrina en el PFC y una correspondiente disminución en la liberación de serotonina (véase Fig. 4-9).

25 [0143] Se implantaron pruebas de microdiálisis en el córtex prefrontal; las coordenadas fueron: AP +2.0 mm, ML +0.7 mm (bajo un ángulo de 8°) desde bregma, DV -3.3 mm desde dura, con la barra de dientes también situada a 0 mm. La longitud de la superficie de diálisis activa de la membrana era de 2 mm. Los experimentos de microdiálisis comenzaron 48 h tras la cirugía (córtex prefrontal). La solución de Ringer se perfundió a través de la prueba de microdiálisis a un caudal de 1,166 µl/min utilizando una bomba de alta precisión (KdScientific 220). Los eslabones giratorios de doble canal para ratones (tipo 375/D/22QM, Instech Laboratories, Inc.) conectado a tubos de PEEK (ID 0.005," OD 0.020") se utilizaron para permitir movimientos no restringidos a los ratones. Las muestras se recogieron a mano 2,5 h tras el inicio de la perfusión de la prueba de diálisis con el fin de obtener valores de base estables para las monoaminas y sus metabolitos. Se calculó la media de las primeras cuatro muestras y se tomó como representación del nivel inicial. Las muestras se recogieron cada 30 minutos y se analizaron por HPLC con detección electromecánica.

35 [0144] Los seis ratones por grupo de dosis se trataron con vehículo o eltoprazina a 3mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg. La eltoprazina mostró un incremento relacionado con la dosis en la liberación de dopamina y norepinefrina y sus metabolitos (DOPAC y HVA) y el correspondiente descenso en serotonina y sus metabolitos (5HIAA) en el PFC de los ratones C57. Véase Fig. 4-9.

## REIVINDICACIONES

1. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en el tratamiento de un individuo que presenta disfunción o alteración cognitiva asociada con una enfermedad o trastorno mental o neurológico no relacionado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), **caracterizándose** dicha disfunción o alteración cognitiva por unos síntomas que comprenden uno o varios déficits en la función de memoria, resolución de problemas, razonamiento, capacidad de juicio, orientación o abstracción, donde dichos síntomas son evaluables clínicamente y no presentan relación con el TDAH, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de dicha eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma a un individuo que la necesita para reducir, bloquear o atenuar uno o varios de dichos déficits de manera que se mejoren los síntomas y se trate al individuo, donde el trastorno se elige de entre el grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Cushing, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, ictus, desórdenes adictivos, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome del X frágil, trastornos de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, esquizofrenia no asociada con agresión, trastorno bipolar, depresión, demencia cardiovascular, deterioro cognitivo leve, demencia y síndrome confusional agudo.
2. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad o trastorno mental o neurológico no relacionado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se selecciona entre la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia no asociada con agresión, deterioro cognitivo leve, demencia o síndrome confusional agudo.
3. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad o trastorno mental o neurológico no relacionado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se selecciona entre la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia no asociada con agresión, deterioro cognitivo leve o demencia.
4. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad o trastorno mental o neurológico no relacionado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es la enfermedad de Parkinson.
5. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad o trastorno mental o neurológico no relacionado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es la esquizofrenia no asociada con agresión.
6. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad o trastorno mental o neurológico no relacionado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es el deterioro cognitivo leve.
7. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en una dosis de entre 0,1 mg/día a 20 mg/día.
8. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en una dosis de entre 0,1 mg/día a 10 mg/día.
9. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en una dosis de entre 0,5 mg/día a 5 mg/día.
10. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en una dosis de entre 1 mg/día a 5 mg/día.
11. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en una dosis de entre 2,5 mg/día a 5 mg/día.
12. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma es eltoprazina.



13. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 12, donde la eltoprazina se administra en una dosis de 5 mg/día.
14. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 12, donde la eltoprazina se administra en una dosis de 10 mg/día.
- 5 15. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 12, donde el compuesto se administra una, dos, tres, 4, 5, 7 o 10 veces al día.
16. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oral.
- 10 17. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 16, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en forma de cápsula.
- 15 18. Eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 16, donde la eltoprazina o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en una composición farmacéuticamente aceptable.

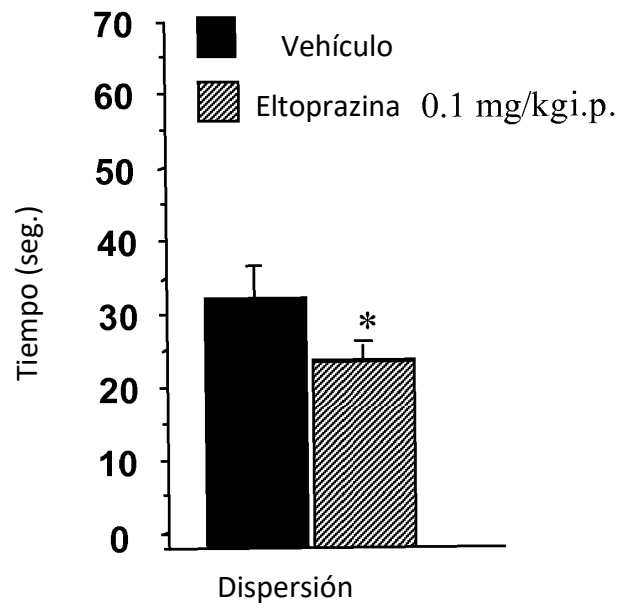


Figura 1

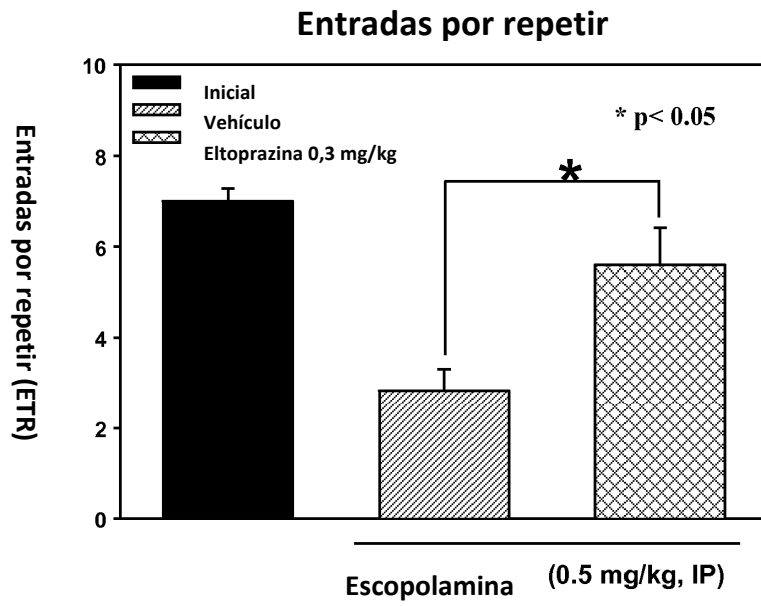


Figura 2

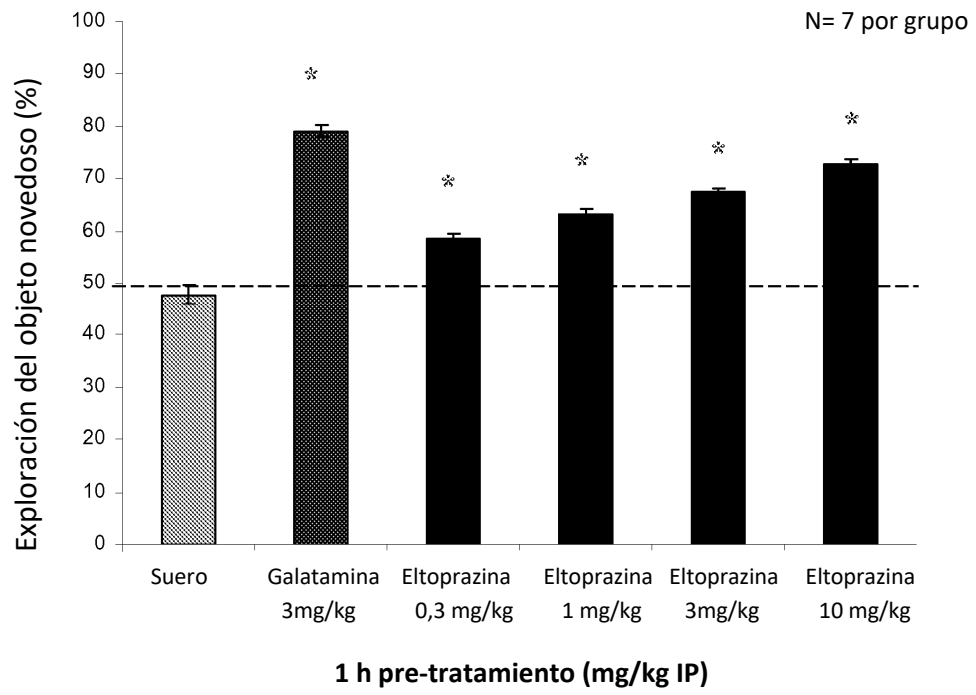


Figura 3

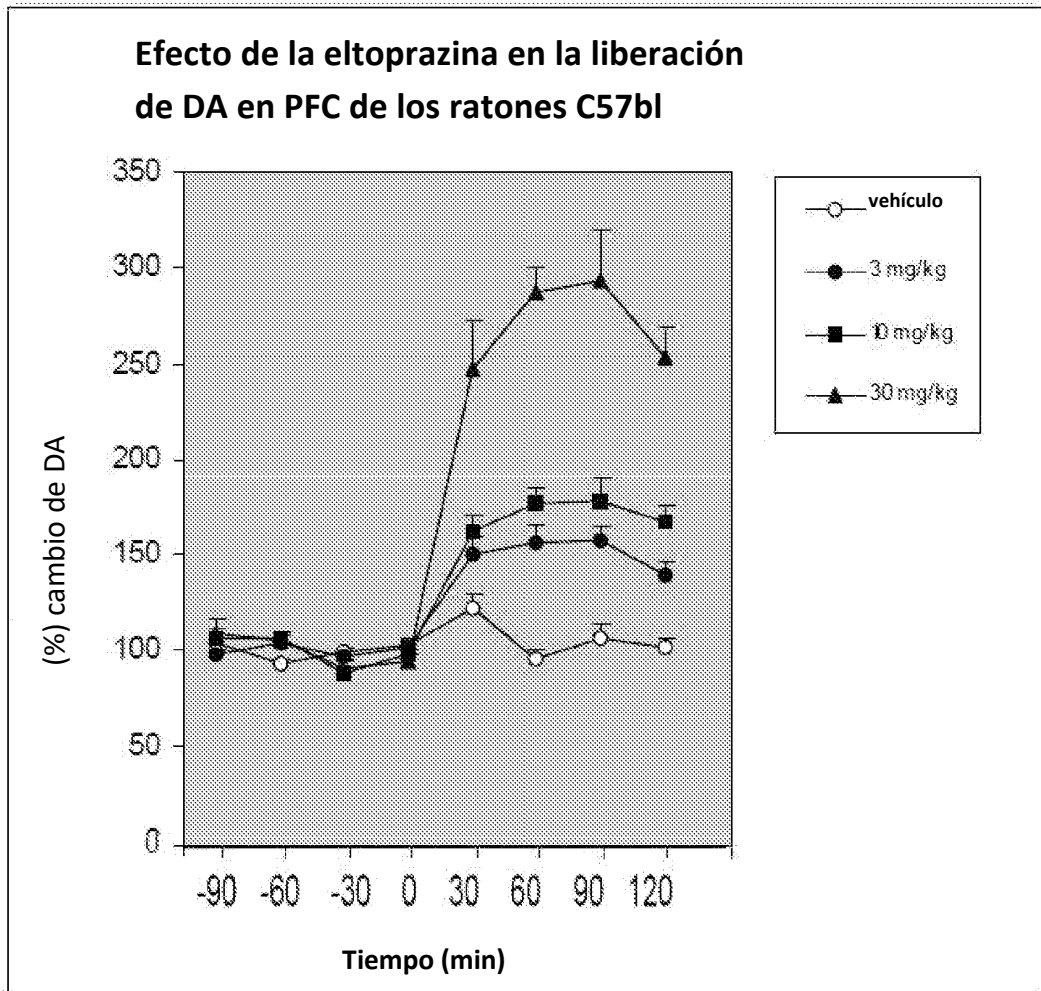


Figura 4

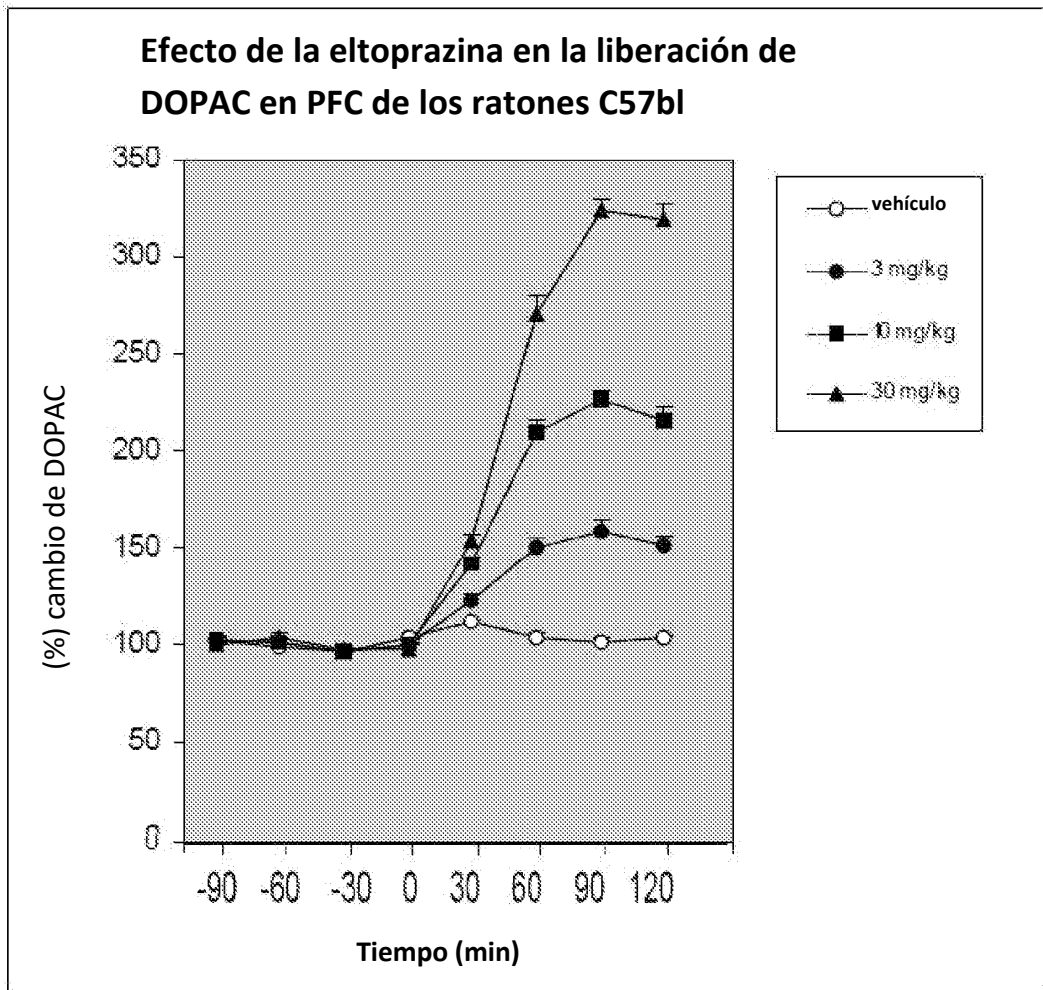


Figura 5

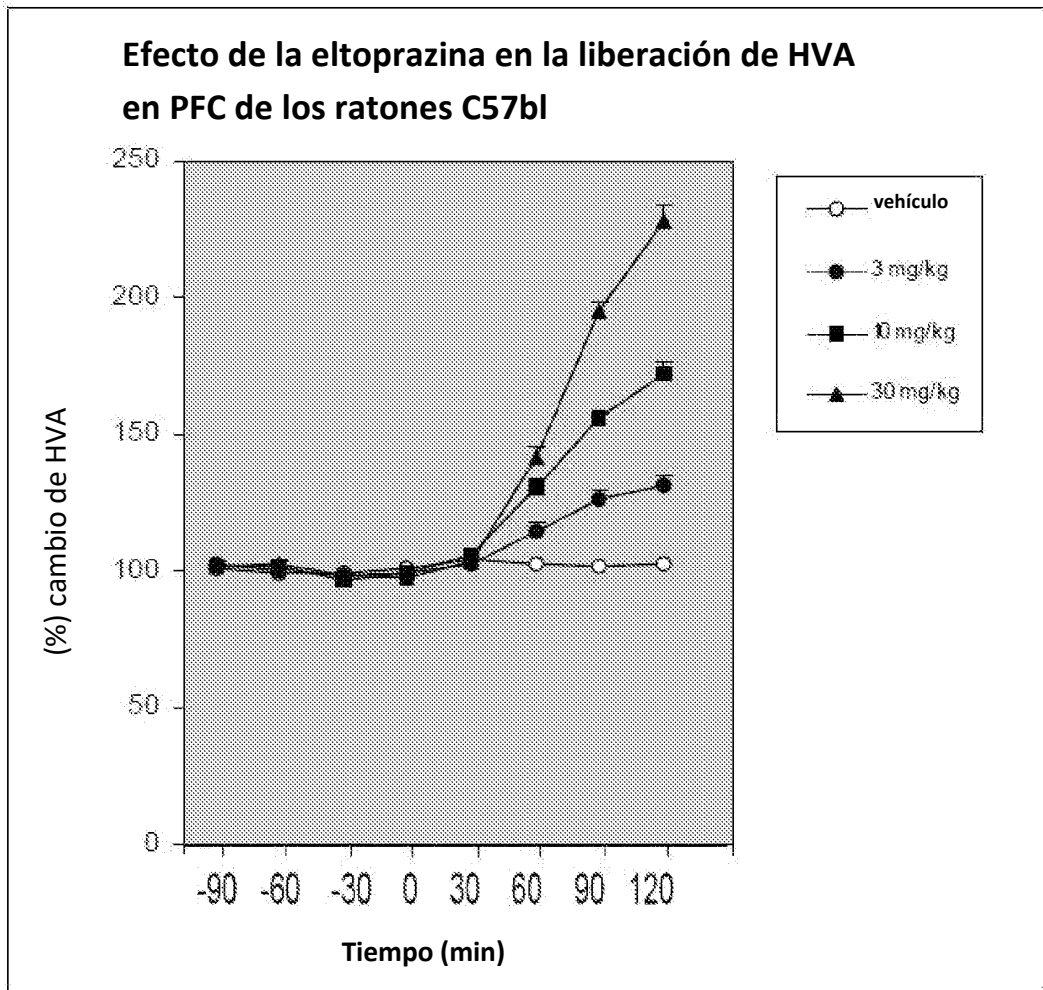


Figura 6

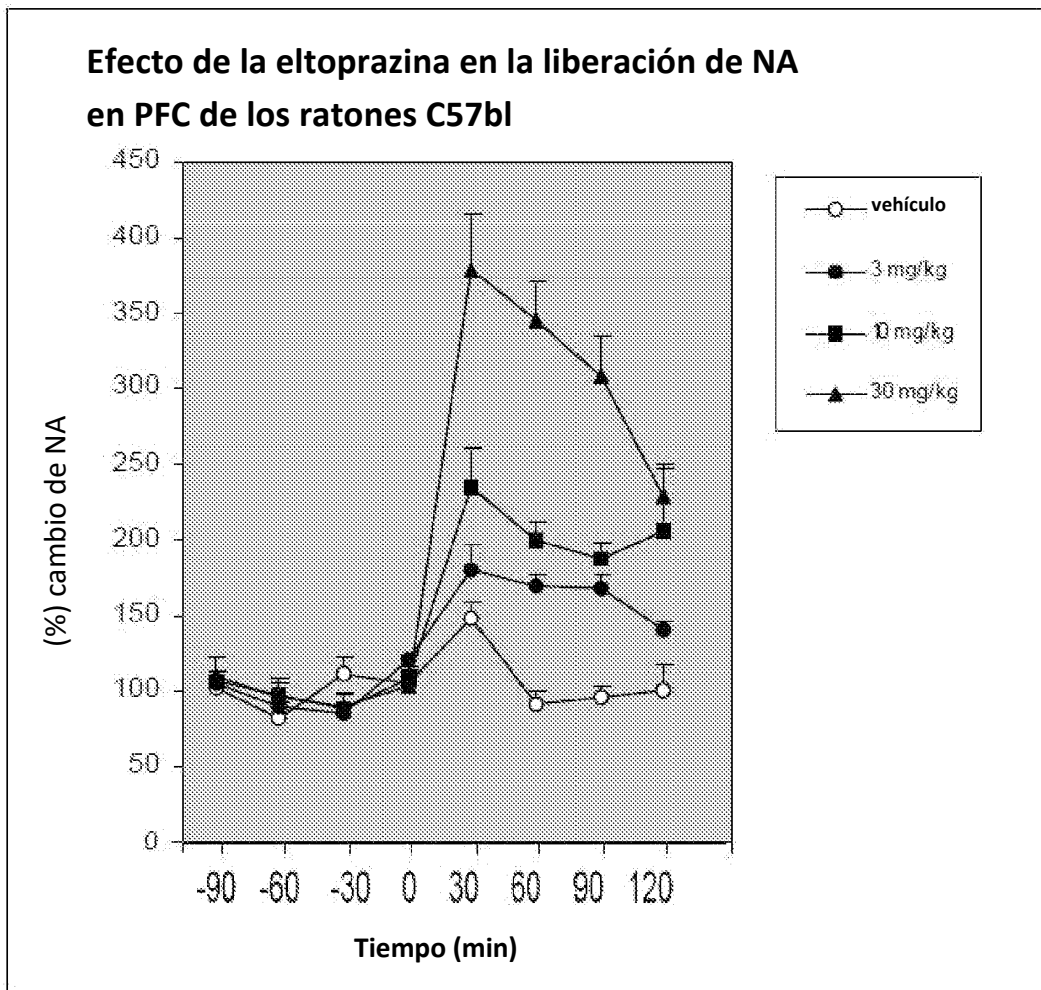


Figura 7



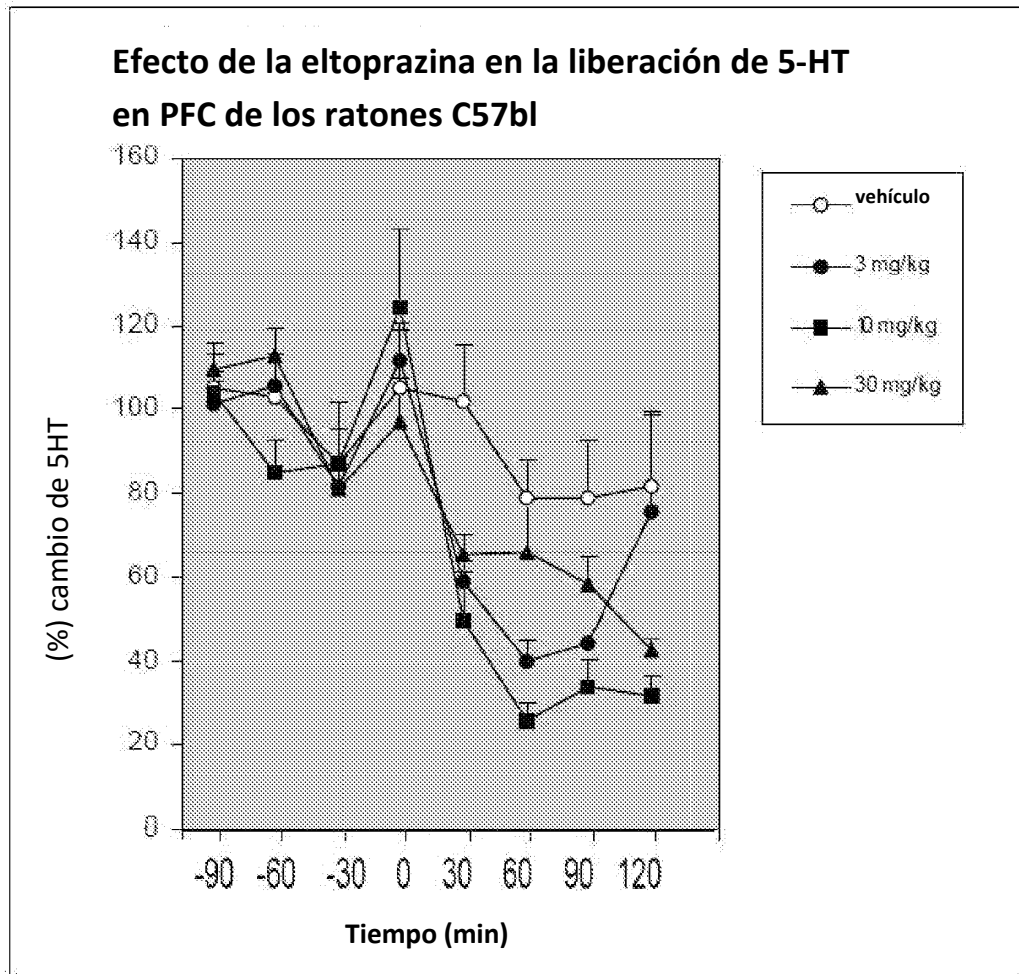


Figura 8

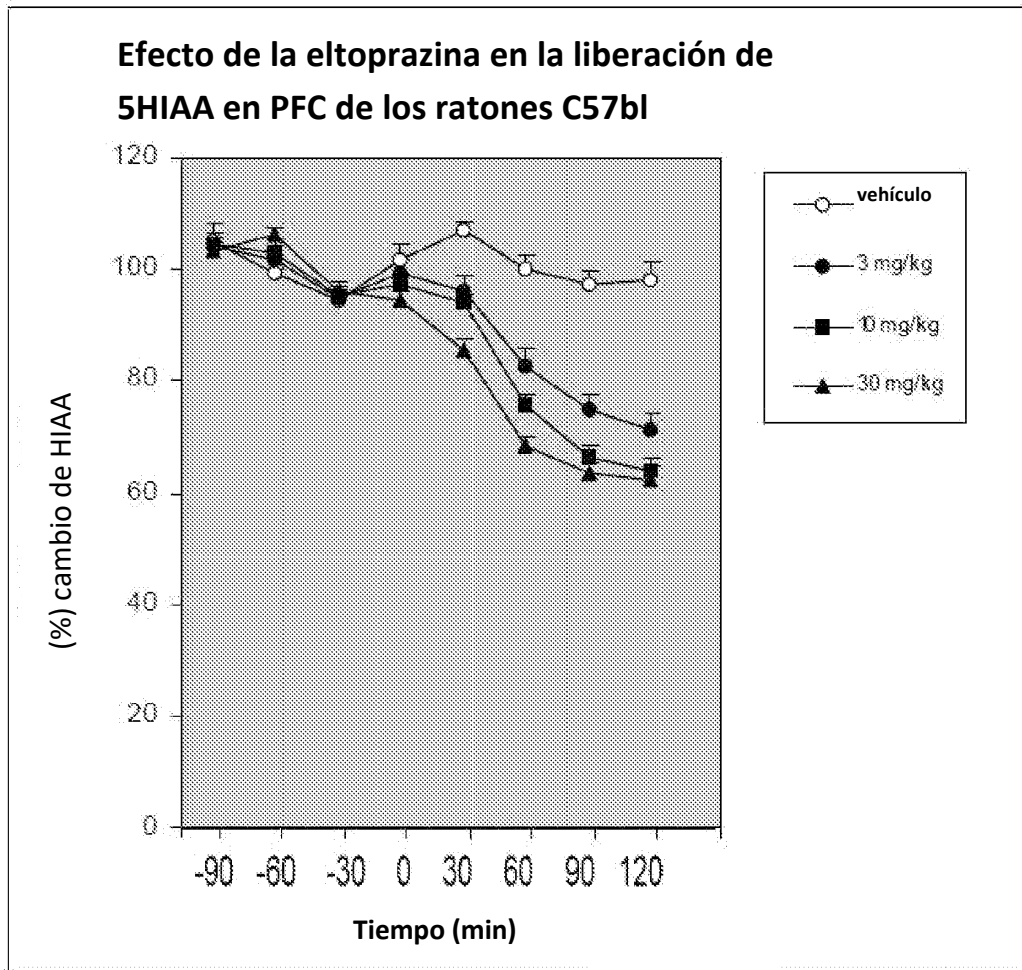


Figura 9