

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 298**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2012 PCT/EP2012/061779**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12175531**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2012 E 12729555 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2720698**

54 Título: **Método de administración de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina y sus sales en el tratamiento de la esquizofrenia**

30 Prioridad:

20.06.2011 DK 201100465 P
20.06.2011 US 201161498653 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2018

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

HOLM, RENÉ y
BRUUN, LONE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 694 298 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

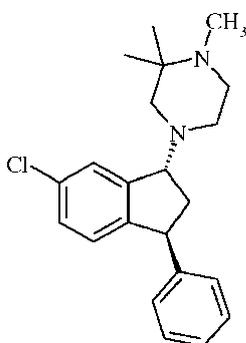
Método de administración de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina y sus sales en el tratamiento de la esquizofrenia

Campo de la invención.

- 5 La presente invención se refiere a 4-((1R, 3S) -6-cloro-3-fenil-indan-1-il) -1,2,2-trimetil-piperazina y sus sales con actividad en receptores D₁ y D₂ de dopamina así como el receptor 5HT₂ de serotonina para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central en un régimen de dosificación semanal de una sola vez.

Antecedentes de la invención.

- 10 La 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina y sus sales, las composiciones farmacéuticas que contienen estas sales y su uso médico, incluido el tratamiento de la esquizofrenia u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos, se describen en el documento WO2005/016900. La 4-((1R, 3S) -6-cloro-3-fenil-indan-1-il) -1,2,2-trimetil-piperazina se denomina en adelante Compuesto (I)



(I)

El compuesto (I) se conoce también como ziconapina.

- 15 El documento EP 638 073 cubre un grupo de isómeros *trans* de 3-aryl-1-(1-piperazinil)indanos sustituidos en la posición 2 y/o 3 del anillo de piperazina. Se afirma que los compuestos tienen una alta afinidad por los receptores D₁ y D₂ y el receptor 5-HT₂ de dopamina y se sugiere que son útiles para el tratamiento de varias enfermedades del sistema nervioso central, entre las que se incluye la esquizofrenia.

- 20 El compuesto (I) anterior ha sido descrito por Bøgesø et al. en *J. Med. Chem.*, 1995, 38, páginas 4380 - 4392, en forma de sal fumarato, véase la tabla 5, compuesto (-)-38. Esta publicación concluye que los enantiómeros (-) del compuesto 38 son potentes antagonistas D₁/D₂ que muestran cierta selectividad D₁ in vitro. El compuesto se describe también como un potente antagonista de 5-HT₂. También se menciona que el compuesto no induce catalepsia en ratas.

- 25 Los documentos WO 2010/037398 y Anónimo: "Ziconapine" New Drugs Online, 23 de marzo de 2010, XP002680825 describen ambas composiciones farmacéuticas que comprenden ziconapina y excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 30 La etiología de la esquizofrenia no se conoce, pero la hipótesis de la dopamina de la esquizofrenia formulada a principios de la década de los 60 ha proporcionado un marco teórico para comprender los mecanismos biológicos subyacentes de este trastorno (Carlsson, *Am. J. Psychiatry* 1978, 135, 164 - 173). En su forma más simple, la hipótesis de la dopamina establece que la esquizofrenia está asociada con un estado hiperdopaminérgico, una noción que se apoya en el hecho de que todos los fármacos antipsicóticos en el mercado actual ejercen cierto antagonismo del receptor D₂ de dopamina (Seeman *Science and Medicine* 1995, 2, 28 - 37). Sin embargo, aunque generalmente se acepta que el antagonismo de los receptores D₂ de dopamina en las regiones límbicas del cerebro desempeña un papel clave en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, el bloqueo de los receptores D₂ en las regiones estriatales del cerebro causa síntomas extrapiramidales (EPS). Como se describe en el documento EP 638 073, se ha observado un perfil de inhibición mixta del receptor D₁/D₂ de dopamina con algunos de los llamados compuestos antipsicóticos "atípicos", en particular con clozapina (8-cloro-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-dibenzo [b, e] [1,4] diazepina), utilizada en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos.

- 40 Además, los antagonistas D₁ selectivos se han relacionado con el tratamiento de los trastornos del sueño y el alcoholismo (D.N. Eder, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2002 3 (2): 284 - 288).

La dopamina puede también desempeñar un papel importante en la etiología de los trastornos afectivos (P. Willner, *Brain. Res. Rev.* 1983, 6, 211 - 224, 225 - 236 y 237 - 246; Bøgesø et al., *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1817 - 1828).

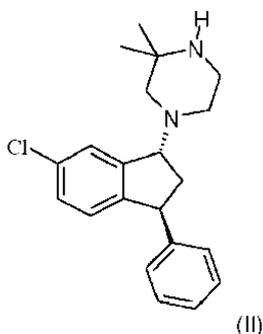
5 En el documento EP 638 073 se describe cómo los compuestos que tienen afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, en particular los antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, han sido sugeridos para el tratamiento de diferentes enfermedades, como la esquizofrenia, incluyendo los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, ataques de migraña y parkinsonismo inducido por neurolépticos. El antagonismo del receptor 5-HT_{2A} también se ha sugerido para reducir la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales inducidos por los neurolépticos clásicos (Balsara et al. *Psychopharmacology* 1979, 62, 67 - 69).

10 Los pacientes psicóticos, y en particular los pacientes esquizofrénicos, son frecuentemente reacios o incapaces de tomar su medicación regularmente; varios estudios han demostrado que una dosificación menos frecuente produce un mayor grado de cumplimiento y, por lo tanto, un tratamiento de los pacientes eventualmente mejor. Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha de preparados de acción prolongada de medicamentos antipsicóticos de acción prolongada. En particular, existe la necesidad de preparados de acción prolongada de medicamentos antipsicóticos en forma no invasiva que representen una alternativa a las formulaciones de depósito intramuscular para hacer más flexible el cambio en el régimen de
15 dosificación, en la frecuencia de la medicación o en el tipo de medicación.

Sumario de la invención.

20 Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que la vida mitad de la eliminación del Compuesto (I) en seres humanos es de aproximadamente 150 horas. La prolongada vida mitad de eliminación en combinación con la afinidad para ambos receptores de dopamina D₁ y D₂ hace del Compuesto (I) un compuesto antipsicótico putativo de acción prolongada que puede ser administrado semanalmente o bi-semanalmente (dos veces a la semana), por ejemplo en una forma no invasiva, tal como en una formulación de liberación instantánea (formulación IR), una formulación de liberación prolongada, controlada o retardada para administración oral.

25 Además, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que el principal metabolito del Compuesto (I) en seres humanos, a saber la *trans*-1(6-cloro-3-fenil-indan-1-il) -3,3-dimetilpiperazina, Compuesto (II), y que también posee afinidad por los receptores de dopamina D₁ y D₂, tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 300 - 400 horas.



30 Esta sorprendente combinación de una prolongada vida mitad y una afinidad para ambos receptores de dopamina D₁ y D₂ para el Compuesto (I) y su metabolito principal ha llevado a los autores de la presente invención a la conclusión de que el Compuesto (I) se puede administrar con un intervalo de tiempo más largo que el usual en el tratamiento de la psicosis. En consecuencia, se anticipa que el Compuesto (I) puede administrarse una vez a la semana o dos veces a la semana (bi-semanalmente) en el tratamiento de mantenimiento de la psicosis, así como en el tratamiento del agravamiento agudo de la psicosis.

35 Los autores de la presente solicitud han encontrado sorprendentemente que la dosificación del Compuesto (I) una vez a la semana en una dosis entre aproximadamente 30 mg/semana y aproximadamente 45 mg/semana reduce la Puntuación Total PANSS al menos en la misma extensión que una dosis diaria de 10 mg/día. Esto permite administrar dosis más bajas a los seres humanos, es decir, menos carga para todo el cuerpo, p. ej. el hígado, y una dosificación menos frecuente.

Breve descripción de las figuras.

40 La Figura 1 muestra el diseño del estudio aplicado para una dosis del Compuesto (I) a la semana.

Descripción detallada de la invención.

Como ya se ha indicado, el Compuesto (I) es un compuesto antipsicótico putativo con afinidad para ambos receptores D₁ y D₂ de dopamina. Experimentos preclínicos en ratas utilizando el modelo de respuesta de evitación de la condición

(CAR: Condition Avoidance Response) (procedimiento experimental descrito previamente en: Hertel P, Olsen CK, Arnt J., *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 439 (1 - 3): 107 - 11) han indicado que el Compuesto (I) posee actividad antipsicótica a niveles muy bajos de ocupación del receptor D₂.

5 En un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET) en sujetos sanos que utilizan ¹¹C-SCH23390 y ¹¹C-raclopride como trazadores del receptor D₁ y D₂, se encontró que el Compuesto (I) induce una ocupación del receptor D₂ del 11 al 43% en el putamen cuando se aumenta la dosis de 2 a 10 mg/día administrada diariamente durante 18 días. Tal nivel de ocupación del receptor D₂ es bajo en comparación con el de los fármacos antipsicóticos utilizados actualmente, que en general requieren una ocupación del receptor D₂ aproximadamente o superior al 50% para ser terapéuticamente eficaces (Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. *Schizophr Bull.* 2008 26 de febrero). En el mismo estudio de PET, se encontró que el Compuesto (I) induce un aumento de ocupación del receptor D₁ del 32 al 69% en el putamen al aumentar la dosis de 2 a 10 mg/día administrada diariamente durante 18 días. Tal nivel de ocupación de D₁ tan alto no se observa generalmente con los fármacos antipsicóticos usados actualmente (Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49 (7): 538 - 44). Por tanto, el Compuesto (I) exhibe una proporción única de ocupación del receptor D₁ a D₂.

15 Basándose en lo anterior, se espera que el Compuesto (I) tenga efectos terapéuticos clínicamente significativos en pacientes con esquizofrenia en dosis (de 4 mg/dosis a 60 mg/dosis) que induzcan solamente un bajo nivel de ocupación del receptor D₂. Esto bien podría ser una consecuencia de la alta ocupación del receptor D₁ y la relación única de ocupación del receptor D₁ frente a D₂ mostrada por el Compuesto (I). Una baja ocupación del receptor D₂ a dosis terapéuticamente eficaces será beneficiosa en términos de una tendencia reducida a inducir efectos secundarios molestos mediados por el bloqueo del receptor D₂, incluidos efectos secundarios extrapiramidales e hiperprolactinemia.

20 El Compuesto (I) en una cantidad terapéuticamente efectiva de 4 - 60 mg calculada como la base libre se administra por vía oral, y se puede presentar en cualquier forma adecuada para dicha administración, p. ej. en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones.

25 En una realización, se administra una sal del Compuesto (I) en forma de una entidad farmacéutica sólida, adecuadamente como un comprimido, tal como un comprimido que se desintegra oralmente, o una cápsula.

Sales farmacéuticamente aceptables.

30 La presente invención comprende también sales del Compuesto (I), típicamente sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales tanto de ácidos inorgánicos como de ácidos orgánicos.

35 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen-salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilina acéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Berge, S.M. y col., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

40 Además, el Compuesto (I) de esta invención y sus sales pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran comparables a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

En una realización particular de la presente invención, el Compuesto (I) está en forma de sal succinato o sal malonato.

45 Composiciones farmacéuticas.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente del Compuesto (I) de la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 El compuesto (I) de la invención se puede administrar solo o en combinación con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o en dosis múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

En una realización particular, la composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I) se desintegra en 15 minutos, en particular en 10 minutos, tal como 5 minutos, 4 minutos, 3 minutos, 2 minutos o 1 minuto, medidos de acuerdo con el procedimiento descrito en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (Ed. AR Genaro), 1990, pp. 1640 - 1641.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier vía adecuada tal como las vías oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual) y parenteral (incluyendo las vías subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se apreciará que la vía dependerá de la condición general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la condición a tratar y el ingrediente activo.

10 El compuesto (I) de esta invención se utiliza generalmente como sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se han descrito más arriba.

Régimen de dosificación.

15 El compuesto antipsicótico de acción prolongada, los preparados de acción prolongada y los preparados de acción prolongada de compuestos antipsicóticos se refieren a compuestos y preparados de compuestos que mantienen niveles farmacéuticamente activos del compuesto administrado exógenamente durante más de un día, por ejemplo durante una semana, de forma que el compuesto no necesite ser administrado sobre una base diaria, sino bisemanalmente o semanalmente.

20 La presente invención se refiere al Compuesto (I) para el tratamiento de una enfermedad en el sistema nervioso central, incluyendo psicosis, en particular esquizofrenia u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos, tales como, por ejemplo, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, así como otros trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos, p. ej. trastorno bipolar, tal como la manía en el trastorno bipolar, en donde el Compuesto (I) se administra bisemanalmente o semanalmente.

25 La invención también se refiere a un método para el uso médico del Compuesto (I), tal como para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, que incluye psicosis, en particular esquizofrenia u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos tales como, p. ej., trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido y otros trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos, p. ej. trastorno bipolar, como la manía en el trastorno bipolar, en el que el Compuesto (I) se administra bisemanalmente o semanalmente.

30 La dosis semanal (es decir, con un intervalo de 7 días) o bisemanal (es decir, dos veces a la semana con un intervalo de 3 a 4 días) del Compuesto (I), calculada como la base libre, está adecuadamente entre 1 mg/dosis y 100 mg/dosis, más adecuadamente entre 1 mg/dosis y 60 mg/dosis, p. ej. preferiblemente entre 5 mg/dosis y 55 mg/dosis, tal como entre 10 mg/dosis y 45 mg/dosis, en particular entre 30 mg/dosis y 45 mg/dosis, como 40 mg/dosis o 45 mg/dosis.

35 En consecuencia, en una realización específica, la invención se refiere al Compuesto (I) para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, caracterizado porque el Compuesto (I) se administra bisemanalmente o semanalmente en una dosis correspondiente a entre 20 mg/semana y 50 mg/semana, calculada como la base libre del Compuesto (I).

La administración semanal o bisemanal (es decir, dos veces a la semana con un intervalo de 3 a 4 días) del Compuesto (I) puede ser para el tratamiento de mantenimiento de una enfermedad del sistema nervioso central, en particular la psicosis, así como para el tratamiento del empeoramiento agudo de la psicosis.

40 El tratamiento de mantenimiento está diseñado para prevenir la recaída una vez que los pacientes han sido estabilizados por el Compuesto (I) de la presente invención o bien por un compuesto antipsicótico diferente.

El empeoramiento agudo es un empeoramiento repentino de las condiciones psicóticas.

45 Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes citadas en el presente documento se incorporan al mismo como referencia en su totalidad y en la misma medida que si cada referencia fuera indicada individualmente y específicamente para ser incorporada como referencia y se expusiera en su totalidad (en la medida máxima permitida por la ley).

Los encabezamientos y subencabezamientos se usan aquí por mera conveniencia, y en modo alguno deben considerarse como limitantes de la invención.

El uso de cualquiera de los ejemplos, o lenguaje modelo (incluido "por ejemplo", "e. g." y "como tal") en la presente memoria descriptiva está destinado meramente a esclarecer mejor la invención, y no pone limitación en el alcance de la invención a menos que se indique otra cosa.

5 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se usa aquí para significar "más o menos", "aproximadamente", "alrededor de" o "en la zona de". Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se usa en este documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido por una varianza del 10 por ciento por arriba o por abajo (mayor o menor).

10 Como se usa en el presente documento, el término "entre" usado junto con un intervalo numérico incluye el valor inferior y superior (los puntos finales) del intervalo.

El uso de los términos "un", "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención debe interpretarse de modo que cubra tanto el singular como el plural, a menos que en este documento se indique otra cosa o se contradiga claramente por el contexto.

15 A menos que se indique otra cosa, todos los valores exactos proporcionados en este documento son representativos de los correspondientes valores aproximados (por ejemplo, se puede considerar todos los valores exactos de ejemplo proporcionados con respecto a un factor o a una medida en particular también proporcionan una medida aproximada correspondiente, modificada, en su caso, por "aproximadamente").

20 La descripción en este documento de cualquier aspecto o aspecto de la invención que usa términos como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos, se entiende que proporciona un soporte para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se establezca otra cosa o esté claramente en contradicción con el contexto.

25 La citación e incorporación de documentos de patente en este documento se hace solo por conveniencia, y no refleja visión alguna de la validez, patentabilidad y/o exigibilidad de dichos documentos de patente.

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto de la invención, citada en las reivindicaciones adjuntas, según lo permitido por la ley aplicable.

Parte experimental.

Ensayos de unión.

30 Descripción del ensayo de unión con D₂ humano.

El ensayo se puede realizar como una unión de competición basada en SPA en un tampón de ensayo Tris 50 mM, pH 7,4 que contiene NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 4 mM, CaCl₂ 1,5 mM, EDTA 1 mM.

35 Se mezcla ³H-raclopride 1,5 nM (Perkin Elmer, NET 975) con el compuesto de prueba antes de la adición de 20 microgramos de un preparado de membrana receptor D2 humano homogeneizado y 0,25 mg de esferas de SPA (WGA RPNQ 0001, Amersham) en un volumen total de 90 microlitros. Las placas de ensayo se incuban bajo agitación durante 60 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se cuentan en un contador de centelleo (TriLux, Wallac). La unión total, que comprendía aproximadamente el 15% del radioligando añadido, se define utilizando un tampón de ensayo, mientras que la unión no específica se define en presencia de haloperidol 10 microM. La unión no específica constituyó aproximadamente el 10% de la unión total.

40 Los datos se expresan como porcentaje de la unión específica de ³H-raclopride y los valores de IC₅₀ (concentración que causa la inhibición del 50 por ciento de la unión específica de ³H-raclopride) se determinan mediante análisis de regresión no lineal utilizando un ajuste a una curva de pendiente sigmoideal variable. La constante de disociación (K_i) se calcula a partir de la ecuación de Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$), en donde la concentración del radioligando libre L se aproxima a la concentración de ³H-raclopride añadido en el ensayo. La K_D de ³H-raclopride se determina a
45 1,5 nM a partir de dos ensayos de saturación independientes, cada uno de ellos realizado con determinaciones por triplicado.

Descripción del ensayo de unión con D₁ humano.

50 El ensayo se realiza como una unión de competición basado en SPA en un tampón para ensayo Tris 50 mM pH 7,4 que contiene NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 4 mM, CaCl₂ 1,5 mM, EDTA 1 mM. Se mezcla ³H-SCH23390 (Perkin Elmer, NET 930) aproximadamente 1 nM con el compuesto de prueba antes de la adición de 2,5 microgramos de un

preparado de membrana de receptor D₁ humano homogenizado y 0,25 mg de esferas de SPA (WGA RPNQ 0001, Amersham) en un volumen total de 60 microlitros.

- 5 Las placas de ensayo se incuban con agitación durante 60 minutos a temperatura ambiente antes de centrifugar las placas y posteriormente se cuentan en un contador de centelleo (TriLux, Wallac). La unión total, que comprendía aproximadamente el 15% del radioligando agregado, se define utilizando un tampón para ensayo, mientras que la unión no específica se define en presencia de haloperidol 10 micromolar.

- 10 Los datos se expresan en porcentaje de la unión específica y se determinan los valores de IC₅₀ (concentración que causa un 50 por ciento de inhibición de la unión específica) mediante análisis de regresión no lineal utilizando un ajuste a una curva sigmoideal de pendiente variable. La constante de disociación (K_i) se calcula a partir de la ecuación de Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1 + (L/K_D))$), en donde la concentración del radioligando libre L se aproxima a la concentración de radio-ligando añadido en el ensayo.

Descripción de la unión de 5-HT_{2A} humana.

El experimento se lleva a cabo en Cerep Contract Laboratories (Cat. ref. nº 471).

Descripción de la unión *in vivo* a los receptores D₂ en el cerebro de rata.

- 15 La unión *in vivo* se lleva a cabo de acuerdo con Andersen et al (Eur J Pharmacol, (1987) 144: 1 - 6) con algunas modificaciones (Kapur S. y otros, J Pharm Exp Ther, 2003, 305, 625 - 631). En resumen, se tratan 6 ratas (Wistar macho, 180 - 200 g) con 20 mg/kg de compuesto de prueba subcutáneo 30 minutos antes de recibir 9,4 microCi de [³H]-raclopride intravenoso a través de la vena de la cola.

- 20 Después de 15 minutos de la inyección del radioligando, los animales se sacrifican por dislocación cervical, el cerebro se retira rápidamente y el cuerpo estriado y el cerebelo se diseccionan y se homogeneizan en 5 mL (el cerebelo en 20 mL) de tampón enfriado en hielo (K₂PO₄ 50 mM, pH 7,4). Se filtra 1,0 mL del homogeneizado a través de filtros Whatman GF/C empapados en PEI al 0,1%. Esto se completa dentro de los 60 segundos posteriores a la decapitación. Los filtros se lavan 2 veces con 5 mL de tampón enfriado en hielo y se cuentan en un contador de centelleo. Se utiliza un grupo de animales tratados con vehículo para determinar la unión total de [³H]-raclopride en el cuerpo estriado y la unión no específica en el cerebelo. Se mide el contenido de proteína del homogeneizado mediante el ensayo de determinación de proteínas BCA (Smith PK et al (1985) Anal. Biochem., 150: 6 - 85).

Ejemplo 1: Afinidad de unión del Compuesto (I).

Estudios de unión *in vitro* realizados con anterioridad han demostrado que el Compuesto (I) se une a los receptores D₁, D₂ y 5-HT_{2A} con las siguientes afinidades:

- 30 Unión a D₁ humano: K_i = 19 nM

Unión a 5-HT_{2A} humano: K_i = 4,2 nM

Unión *in vivo* a receptores D₂ en el cerebro: ED₅₀ = 4,1 mg/kg

Ejemplo 2: Diseño del estudio.

- 35 El diseño del estudio que se realizó para evaluar la viabilidad de una dosis semanal del Compuesto (I), administrada en forma de sal de hidrógeno succinato del Compuesto (I), se describe en la Figura 1. El estudio es un estudio exploratorio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de seguridad, tolerabilidad y PK de la dosificación diaria frente a la dosificación semanal del Compuesto (I) en pacientes esquizofrénicos.

- 40 El *período de etiqueta abierta* (OL_Period) es el período desde el inicio del tratamiento de etiqueta abierta (línea de base) hasta la finalización del tratamiento de etiqueta abierta (en la retirada de la OL o la aleatorización al tratamiento doble ciego, lo que ocurra primero).

El *período de placebo* (PBO_Period) es la primera semana de tratamiento doble ciego en el que los pacientes aleatorizados a la administración semanal reciben tratamiento con placebo, mientras que los pacientes aleatorizados a la administración diaria continúan el tratamiento con 10 mg/día de Compuesto (I).

- 45 El *período doble ciego* (DB_Period) es el período desde el inicio del tratamiento doble ciego (aleatorización) hasta la detención del tratamiento doble ciego (en la retirada o la finalización del DB, lo que ocurra primero), es decir, el período doble ciego completo, incluido el PBO_Period.

El *período de dosificación IMP (IMP_Period)* es el período desde el inicio del tratamiento de etiqueta abierta (línea de base) hasta la finalización del tratamiento doble ciego (al retirarse o completarse, lo que ocurra primero), es decir, el OL_Period más el DB_Period.

Ejemplo 3: Cambios de la aleatorización en la Puntuación Total PANSS.

5 Se realizó un estudio con un diseño como se describe en el Ejemplo 2.

Los resultados como cambios de la aleatorización en la puntuación total de PANSS se proporcionan en la tabla 1:

Grupo de tratamiento	Día del estudio	N	Media (cambio en PANSS)
Compuesto (I) (10 mg/día)	29	11	1,55
	36	10	-1,00
	43	10	-2,50
	50	10	-3,50
	57	10	-5,80
Compuesto (I) (20 mg/semana)	29	10	0,00
	36	10	0,80
	43	8	-2,00
	50	9	-1,22
	57	8	-4,38
Compuesto (I) (30 mg/semana)	29	11	1,09
	36	10	0,50
	43	8	4,00
	50	7	-4,14
	57	7	-5,43
Compuesto (I) (45 mg/semana)	29	10	0,40
	36	10	-3,50
	43	10	-5,70
	50	10	-8,00
	57	8	-6,88

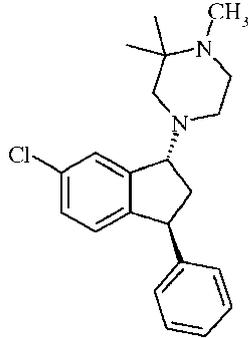
Tabla 1: Puntuación total PANSS

Los datos anteriores indican que una dosis una vez por semana en el intervalo de 20 mg/semana a 45 mg/semana, en particular 30 mg/semana y 45 mg/semana, es tan efectiva en la reducción de la Puntuación Total PANSS como una dosis diaria de 10 mg/día.

10

REIVINDICACIONES

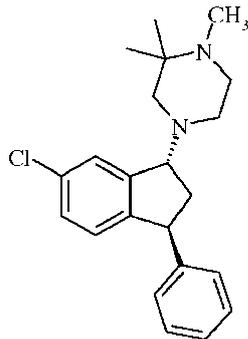
1. Compuesto (I)



(I)

5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, caracterizado porque el Compuesto (I) se administra bi-semanalmente o semanalmente en una formulación de liberación instantánea (formulación IR), una formulación de liberación prolongada, controlada o retardada para la administración oral en una dosis correspondiente a entre 20 mg/semana y 50 mg/semana, calculada como la base libre del Compuesto (I).

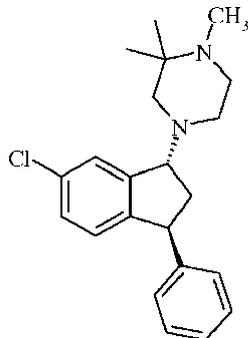
2. Compuesto (I)



(I)

10 según la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde el Compuesto (I) se administra semanalmente en una dosis, calculada como la base libre del compuesto (I), entre 20 mg/dosis y 50 mg/dosis.

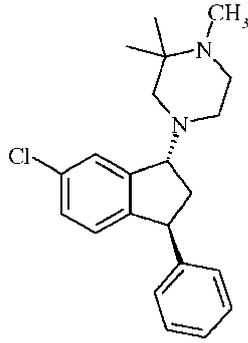
3. Compuesto (I)



(I)

15 según la reivindicación 1 o 2 para su uso según la reivindicación 1, en donde el Compuesto (I) se administra semanalmente en una dosis, calculada como la base libre del Compuesto (I), entre aproximadamente 30 mg/dosis y aproximadamente 45 mg/dosis.

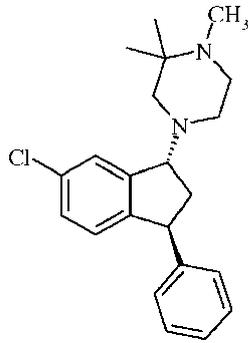
4. Compuesto (I)



(I)

según la reivindicación 1, 2 o 3 para su uso según la reivindicación 1, en donde el Compuesto (I) se administra semanalmente en una dosis, calculada como la base libre del Compuesto (I), de aproximadamente 30 mg/dosis.

5. Compuesto (I)

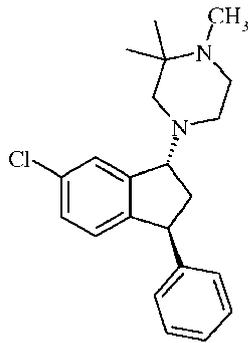


(I)

5

según la reivindicación 1, 2 o 3 para su uso según la reivindicación 1, en donde el Compuesto (I) se administra semanalmente en una dosis, calculada como la base libre del Compuesto (I), de aproximadamente 45 mg/dosis.

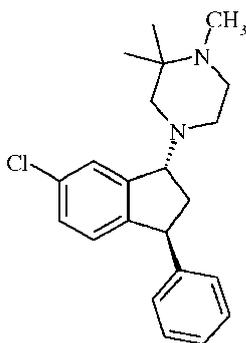
6. Compuesto (I)



(I)

10 para su uso en el tratamiento según la reivindicación 1, en el que la enfermedad se selecciona entre el grupo de enfermedades consistentes en psicosis, en particular esquizofrenia u otras enfermedades que implica síntomas psicóticos tales como, p. ej., esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, así como otros trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos, p. ej. trastorno bipolar, tal como la manía en el trastorno bipolar, y para el
15 tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson.

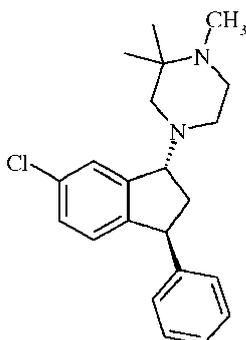
7. Compuesto (I)



(I)

5 según la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1 y otro compuesto seleccionado entre el grupo que
 consiste en sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant
 para uso en el tratamiento de la psicosis, en particular de la esquizofrenia u otras enfermedades que implican síntomas
 10 psicóticos tales como, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno
 delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido así como otros trastornos psicóticos o
 enfermedades que presentan síntomas psicóticos, p. ej. trastorno bipolar, como la manía en el trastorno bipolar, y para
 el tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson, en donde el Compuesto (I) se administra bi-semanalmente
 o semanalmente en una formulación de liberación instantánea (formulación IR), una formulación de liberación
 prolongada, controlada o retardada para administración oral en una dosis correspondiente a entre 20 mg/semana y 50
 mg/semana, calculada como la base libre del Compuesto (I).

8. Una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I)



(I)

15 o una sal del Compuesto (I) y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables, para su
 uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, en particular psicosis, tal como la esquizofrenia,
 caracterizada porque la composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I) se administra bi-semanalmente o
 semanalmente en una formulación de liberación instantánea (formulación IR), una formulación de liberación
 prolongada, controlada o retardada para administración oral.

20 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso según la reivindicación 8, que comprende
 además uno o más agentes neurolépticos seleccionados entre sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina,
 aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

Panel 1 Diseño de estudio

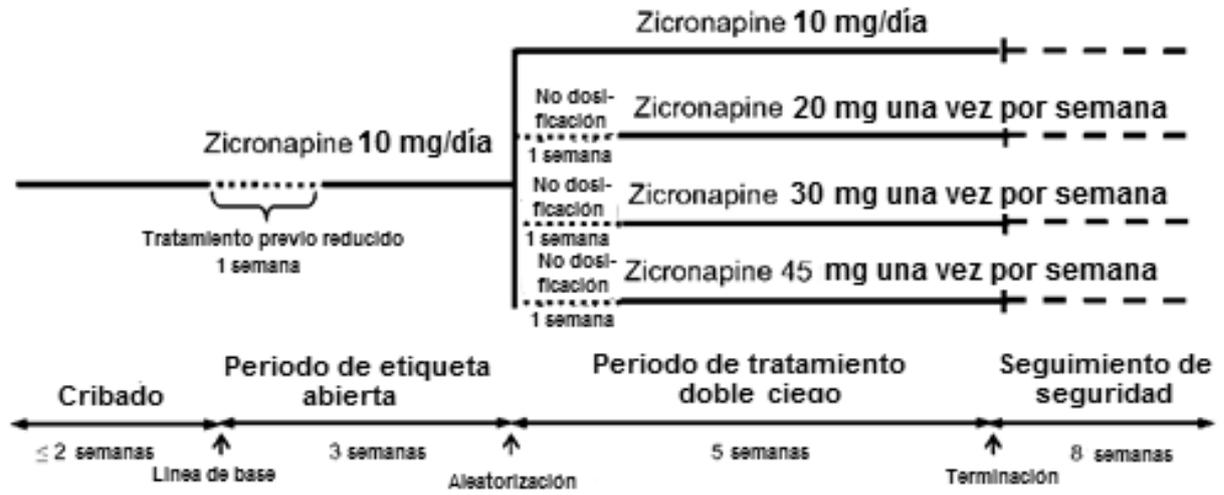


Fig. 1