

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 228**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2010 E 15192644 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3006024**

54 Título: **Ácido benzoico o sales del mismo para mejorar la actividad de un producto farmacéutico**

30 Prioridad:

20.01.2009 US 145931 P

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

14.11.2019

73 Titular/es:

**LOS ANGELES BIOMEDICAL RESEARCH
INSTITUTE AT HARBOR-UCLA MEDICAL
CENTER (100.0%)
1124 West Carson Street
Torrance, CA 90250-2064, US**

72 Inventor/es:

TSAI, GUOCHUAN EMIL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 731 228 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

Ácido benzoico o sales del mismo para mejorar la actividad de un producto farmacéutico

5 REFERENCIA TRANSVERSAL A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a USSN 61/145,931, presentada el 20 de enero, 2009,

CAMPO DE LA INVENCION

10 [0002] Esta invención se refiere al campo de la neuropsiquiatría. En particular, se proporcionan compuestos o medicamentos para uso en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0003] Esquizofrenia, enfermedad, autismo, depresión, olvidos benignos, trastornos de aprendizaje en la infancia, cerca de lesión en la cabeza, y el trastorno de déficit de atención (ADD), demencia, deterioro cognitivo leve, la ataxia, la degeneración espinocerebelosa, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), abuso de sustancias, y la dependencia de sustancias son ejemplos de trastornos neuropsiquiátricos. El autismo, por ejemplo, es un trastorno mental del desarrollo caracterizado por el comportamiento autista, el fracaso social y el retraso del lenguaje. La enfermedad de Alzheimer es una forma de demencia que generalmente implica un deterioro mental progresivo, que se manifiesta por pérdida de memoria, confusión y desorientación. La enfermedad de Alzheimer generalmente se trata con inhibidores de la acetilcolina esterasa, como el clorhidrato de tacrina o el donepezilo. El Trastorno por Déficit de Atención es un trastorno que prevalece más en los niños y se asocia con un aumento de la actividad motora y una menor capacidad de atención. El Trastorno por Déficit de Atención comúnmente se trata con la administración de psicoestimulantes u otros medicamentos como Ritalin, Dexedrin o atomoxetin. La depresión es un síndrome clínico que incluye un estado de ánimo triste persistente o pérdida de interés en las actividades, que persiste durante al menos dos semanas en ausencia de tratamiento. Las terapias convencionales incluyen inhibidores de la captación de serotonina (por ejemplo, PROZAC®), inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos.

20 [0004] El término esquizofrenia representa un grupo de trastornos neuropsiquiátricos caracterizados por disfunciones del proceso del pensamiento, tales como delirios, alucinaciones, y la amplia retirada de los intereses del paciente de otras personas. Aproximadamente el uno por ciento de la población mundial padece esquizofrenia, y este trastorno se acompaña de altas tasas de morbilidad y mortalidad.

25 [0005] Fármacos antipsicóticos convencionales, que actúan sobre la dopamina D2, receptor, se pueden usar para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como la ilusión y alucinación. En general, los fármacos antipsicóticos convencionales y los nuevos antipsicóticos atípicos, que actúan sobre la dopamina D2, y el receptor de serotonina 5HT2, tienen una capacidad limitada para tratar los déficits cognitivos y los síntomas negativos, como la falta de expresión facial, anergia, y retirada social.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 [0006] La presente invención se refiere a ácido benzoico o una sal de ácido benzoico para uso en un procedimiento de mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico, en el que la sal de ácido benzoico se selecciona del grupo que consiste en benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio y benzoato de litio, en donde la cantidad de ácido benzoico o sal de ácido benzoico es suficiente para mitigar uno o más de dichos síntomas y varía de aproximadamente 5 mg a 500 g; y el trastorno neuropsiquiátrico es depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, pérdida de la cognición, trastorno bipolar, ansiedad, pánico o trastorno obsesivo-compulsivo.

35 [0007] La invención también se refiere a una composición para uso en un procedimiento de mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico, caracterizado porque la composición comprende cantidades eficaces de compuestos activos primero y segundo, en donde el trastorno neuropsiquiátrico es la depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, pérdida de la cognición, bipolar, ansiedad, trastorno de pánico o trastorno obsesivo-compulsivo; el primer compuesto es un neurofármaco para mitigar uno o más de dichos síntomas; y el segundo compuesto es ácido benzoico o una sal de ácido benzoico, en donde la sal de ácido benzoico se selecciona del grupo que consiste en benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio y benzoato de litio, y la cantidad del segundo compuesto es suficiente para aumentar la eficacia de dicho primer compuesto y varía de aproximadamente 5 mg a 500 g.

40 [0008] Otras realizaciones de la invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

45 [0009] En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas combinadas que comprenden un ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o un ácido

sórbico, sal de ácido sórbico, éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico y un producto neurofarmacéutico (por ejemplo, un fármaco antipsicótico (por ejemplo, risperidona, olanzapina, etc.), y antidepresivo (por ejemplo, sertralina, clorhidrato de fluoxetina, etc.), un medicamento psicotrópico para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (por ejemplo, Ritalin, Dexedrina, Atomoxetina, etc.), un medicamento psicotrópico para la demencia (por ejemplo, aricept, memantina y similares). Típicamente, el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o un ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico está presente en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del producto neurofarmacéutico. En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico se proporciona como una sal del ácido benzoico (por ejemplo, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, etc.). En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico o su derivado se seleccionan del grupo que consiste en ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, 2-aminobenzoato, 3-aminobenzoato y 4-aminobenzoato. En ciertos ejemplos de la divulgación, el ácido sórbico se proporciona como una sal del ácido sórbico (por ejemplo, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio, etc.). En ciertos ejemplos de la divulgación, el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico y/o el derivado del ácido sórbico se seleccionan del grupo que consiste en ácido sórbico, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio, ácido sorbohidroxámico, un aldehído sórbico, un aducto de ácido sórbico-tiol, 8-quinolinilsorbato y m-nitrosorbanilida.

[0010] En ciertos ejemplos de la descripción la relación de ácido benzoico, sal de ácido benzoico, o derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, o derivado de ácido sórbico a neurofarmacéutico es estequiométricamente mayor que 2:1, mayor que 3:1, mayor que 4:1 mayor que 5:1, mayor que 6:1, mayor que 7:1, mayor que 8:1, mayor que 9:1, o mayor que 10:1 o 20:1.

[0011] En ciertos ejemplos de la divulgación, el neurofarmacéutico se selecciona del grupo que consiste de un antidepresivo, un antipsicótico, un psicoestimulante, un estabilizador del estado de ánimo, un ansiolítico, un agente terapéutico ADHD, y la enfermedad de Alzheimer terapéutico. En ciertos ejemplos de la divulgación, el neurofármaco es un fármaco antipsicótico (p. ej., butirofenona, fenotiazina, flufenazina, perfenacina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, tioxanteno, clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno, zuclopentixol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperida, aripiprazol, un agonista parcial de dopamina, lamotrigina, memantina, tetrabenazina, cannabidiol y/o LY2140023). En ciertas realizaciones, el neurofármaco es un fármaco antidepresivo (por ejemplo, un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAOI), un antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) y un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI). En ciertos ejemplos de la divulgación, el neurofármaco es un medicamento para el TDAH (por ejemplo, Ritalin, Dexedrina, Atomoxetina y similares). En ciertas realizaciones, el neurofarmacéutico es un medicamento para mejorar la cognición y/o inhibir la neurodegeneración (por ejemplo, aricept, memantina, etc.).

[0012] En ciertos ejemplos de la divulgación, el trastorno neuropsiquiátrico es la esquizofrenia y/o trastorno bipolar, y el neurofarmacéutico es un fármaco antipsicótico (por ejemplo, butirofenona, fenotiazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, tioxanteno, clorprotixeno, flupentixol, totixeno, zuclopentixol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, aripiprazol, un agonista parcial de dopamina, lamotrigina, memantina, tetrabenazina, cannabidiol, y/o LY2140023). En ciertos ejemplos de la divulgación, el trastorno neuropsiquiátrico es la depresión, y el neurofármaco es un fármaco antidepresivo (por ejemplo, un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAOI), un antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) y un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI). En ciertos ejemplos de la divulgación, el trastorno neuropsiquiátrico es TDAH y el producto neurofarmacéutico es un medicamento para el TDAH (por ejemplo, ritalina, dexedrina, atomoxetina y similares). En ciertos ejemplos de la divulgación, el trastorno neuropsiquiátrico se caracteriza por la pérdida de la cognición y/o la neurodegeneración (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), y el neurofármaco es un medicamento para mejorar la cognición e/o inhibir la neurodegeneración (por ejemplo, Aricept, Memantine, etc. En varios ejemplos de la divulgación, el sujeto es un ser humano diagnosticado que tiene o está en riesgo de padecer un trastorno neuropsiquiátrico. En diversas realizaciones, el sujeto es un mamífero no humano (por ejemplo, un canino, un felino, un equino, etc.).

[0013] En el presente documento se describen solicitudes de ácido benzoico, sal de ácido benzoico o derivado del ácido benzoico y/o un ácido sórbico, sal de ácido sórbico o derivado del ácido sórbico como agentes activos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico se proporcionan, en donde el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del ácido benzoico o el derivado del ácido benzoico y/o un ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico o el derivado del ácido sórbico estén presentes en una cantidad eficaz para mitigar uno o más síntomas de trastornos neuropsiquiátricos también se proporcionan. De manera similar, las aplicaciones para ácido benzoico, sal de ácido benzoico o derivado de ácido benzoico y/o un ácido sórbico, sal de ácido sórbico o derivado de ácido sórbico en combinación con un producto neurofarmacéutico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico, donde el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico o el derivado del ácido benzoico y/o un ácido sórbico, la sal del ácido sórbico o el derivado del ácido sórbico están presentes en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del producto neurofarmacéutico. En diversos ejemplos de la divulgación, el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del

ácido benzoico y/o el derivado del ácido benzoico es una sal del ácido benzoico. En varios ejemplos de la divulgación, el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del ácido benzoico y/o el derivado del ácido benzoico se seleccionan del grupo que consiste en ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, 2-aminobenzoato, 3-aminobenzoato, y 4-aminobenzoato. En varios ejemplos de la divulgación, el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico y/o el derivado del ácido sórbico es una sal del ácido sórbico. En ciertos ejemplos de la divulgación, el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico y/o el derivado del ácido sórbico se seleccionan del grupo que consiste en ácido sórbico, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio, ácido sorbohidroxámico, un aldehído sórbico, un aducto de ácido sórbico-tiol, 8-quinolinilsorbato y m-nitrosorbanilida. En varios ejemplos de la divulgación, el neurofármaco, cuando está presente, incluye uno o más de los neurofármacos descritos en el presente documento.

[0014] En ciertos ejemplos de la descripción se refiere al descubrimiento de que la administración de cualquiera de dos o tres de (i) un NMDA (N-metil-D-aspartato)-potenciador, y/o (ii) un inhibidor del transportador de glicina, y/o (iii) un inhibidor de la D-aminoácido oxidasa (DAAOI) para un sujeto que tiene un alto riesgo de padecer un trastorno neuropsiquiátrico, proporciona una eficacia sustancialmente mayor para reducir o eliminar los síntomas del trastorno que los regímenes terapéuticos de agente único conocidos anteriormente. En el presente documento se describen composiciones farmacológicas que comprenden cualquiera de los dos o los tres agentes en combinación y métodos que utilizan dichas formulaciones combinadas.

[0015] Por consiguiente, en ciertos ejemplos de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica (y su uso) donde la composición comprende un inhibidor de D-aminoácido oxidasa (DAAOI) (por ejemplo, ácido benzoico, sal de ácido benzoico o derivado de ácido benzoico) y/o un ácido sórbico, sal de ácido sórbico o derivado de ácido sórbico) y/o un potenciador de NMDA y/o un inhibidor del transportador de glicina. En ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica en la que la composición comprende un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado de ácido benzoico y/o un ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado de ácido sórbico; y un potenciador de NMDA. En ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica en la que la composición comprende un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado de ácido benzoico y/o un ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado de ácido sórbico; y un inhibidor del transportador de glicina. En ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica en la que la composición comprende un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado de ácido benzoico y/o un ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado de ácido sórbico; un potenciador de NMDA; y un inhibidor del transportador de glicina. En varios ejemplos de la descripción de estas composiciones, el inhibidor de la D-aminoácido oxidasa comprende ácido benzoico, sal de ácido benzoico o derivado de ácido benzoico y/o un ácido sórbico, sal de ácido sórbico o derivado de ácido sórbico solos juntos o solos o juntos entre sí y un inhibidor de DAAO adicional descrito aquí. En varios ejemplos de la divulgación, el potenciador de NMDA, cuando está presente, comprende uno o más potenciadores de NMDA descritos en el presente documento. En diversos ejemplos de la divulgación, el inhibidor del transportador de glicina, cuando está presente, comprende uno o más inhibidores del transportador de glicina descritos en el presente documento.

[0016] En varios ejemplos de la divulgación, estas composiciones comprenden un neurofarmacéutico adicional, por ejemplo, un antipsicótico, un antidepresivo, un psicoestimulante, un estabilizador del estado de ánimo, un ansiolítico, un terapéutico de enfermedad de Alzheimer, y/u otro psicotrópica. En ciertos ejemplos de la divulgación, el agente terapéutico adicional es uno o más agentes seleccionados de los productos neurofarmacéuticos descritos aquí (por ejemplo, diazepam, bromazepam, prazepam, cloroaziazóxido, clobazam, estazolam, flurazepam, clonazepam, temazepam, triazolam, alprazolam, midazolam, brotizolam, nitrazepam, flunitrazepam, oxazepam, quazepam, lorazepam, temazepam, triazolam, Zolpidem, zopiclona, zaleplon, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, tiotixeno, haloperidol, loxapina, molindona, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, haloperidol decanoato, flufenazina decanoato, flufenazina enantato, risperdal consta, sulpirida, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona, acetofenazina, clorprotixeno, droperidol, pimozida, butaperazina, carfenazina, remoxiprida, piperacetazina, amitriptilina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, desipramina, trimipramina, amoxapina, bupropion, bupropion sr, citalopram, s-citalopram, clomipramina, desipramina, doxepin, duloxetina, milnacipran, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazid, isoniazid, iproniazid, fluoxetina, paroxetina, sertralina fluvoxamina, venlafaxina, velafaxine xr, milnacipram y duloxetina, mirtazapina, mianserin, reboxetina, selegilina, tranilcipromina, trazodona, nefazodona, fenelzina, lamatrogina, litio, topiramato, carbamazepina, oxacarbazepina, v. biloba, statinsamfetamina, modafinilo, desoxina, metanfetamina, cocaína, arecolina, dexmetilfenidato, dextroanfetamina, metilfenidato, lisdexamfetamina dimesilato (vyvanse), amfetamina de sales mixtas, atomoxetina, clonidina hidrocloreuro, guanfacina hidrocloreuro, arecolina, pemolina, donepezil, tacrina, rivastigmina, memantina, lamotrigina, acamprosato, tetrabenazina, riluzol).

[0017] En ciertos ejemplos de la divulgación, cualquiera de las composiciones descritas en este documento se formula como una formulación de dosificación unitaria. En ciertas realizaciones, los agentes activos que comprenden la composición se formulan independientemente como sales, ésteres o profármacos. En ciertos ejemplos de la divulgación, la composición se formula para la administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste en administración oral, administración transdérmica, administración transnasal, administración intramuscular, administración rectal, administración intravenosa, administración intratecal, administración intraperitoneal, administración en una formulación de depósito subcutáneo y administración como inhalante.

[0018] En ciertos ejemplos de la divulgación, cualquiera de las aplicaciones descritas en este documento excluyen expresamente uno o más trastornos neuropsiquiátricos seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad, demencia, ataxia, degeneración espinocerebelosa de Alzheimer, ADD, ADHD, depresión, y deterioro cognitivo leve. En ciertos ejemplos de la divulgación, el uso de ácido benzoico, sal, éster u otro derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal, éster u otro derivado del ácido sórbico en el tratamiento de afecciones neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil). del tipo Alzheimer, etc.) queda excluido. En ciertos ejemplos de la divulgación, se excluye el uso de ácido benzoico, sal, éster u otro derivado del ácido benzoico en el tratamiento de afecciones neurodegenerativas (p. ej., Enfermedad de Alzheimer, demencia senil del tipo de Alzheimer, etc.).

DEFINICIONES

[0019] Como se usa en el presente documento, el término "trastorno neuropsiquiátrico" se refiere a una enfermedad que tiene un componente patofisiológico de neurotransmisión atenuada mediada por el receptor NMDA. Los ejemplos de tales trastornos incluyen la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, el autismo, el trastorno de Asperger, la depresión, el olvido benigno, el deterioro cognitivo leve, los trastornos del aprendizaje infantil, la lesión cerebral grave, la ataxia, la degeneración espinocerebelosa, el trastorno de ansiedad general, el trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia que incluye fobia social, abuso de sustancias, dependencia de sustancias y trastorno por déficit de atención.

[0020] Tal como se utiliza aquí, el término "esquizofrenia" se refiere a un trastorno psiquiátrico que incluye al menos dos de los siguientes: delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico, o síntomas negativos. Los pacientes pueden ser diagnosticados como esquizofrénicos usando los criterios DSMIV (APA, 1994, Manual diagnóstico y estadístico de 30 trastornos mentales (Cuarta edición), Washington, DC).

[0021] El trastorno bipolar o trastorno maniaco-depresivo (también denominado bipolaridad o depresión maníaca) es un diagnóstico psiquiátrico que describe una categoría de trastornos del estado de ánimo se define por la presencia de uno o más episodios de estado de ánimo anormalmente elevado se denomina clínicamente manía o, si es más leve, hipomanía. Las personas que experimentan episodios maníacos también suelen experimentar episodios o síntomas depresivos, o episodios mixtos en los que las características de manía y depresión están presentes al mismo tiempo. Estos episodios suelen estar separados por períodos de estado de ánimo "normal", pero en algunos individuos, la depresión y la manía pueden alternarse rápidamente, lo que se conoce como ciclo rápido. Los episodios maníacos extremos a veces pueden llevar a síntomas psicóticos, como delirios y alucinaciones. El trastorno se ha subdividido en bipolar I, bipolar II, ciclotimia y otros tipos, según la naturaleza y la gravedad de los episodios de ánimo experimentados; El rango se describe a menudo como el espectro bipolar. Se puede diagnosticar a los pacientes con trastorno bipolar utilizando los criterios DSMIV.

[0022] El término "enfermedad de Alzheimer" se refiere a un deterioro mental progresivo que se manifiesta por la pérdida de memoria, confusión y desorientación que comienza a finales de la vida media y por lo general resulta en la muerte de cinco a diez años. Patológicamente, la enfermedad de Alzheimer se puede caracterizar por un engrosamiento, conglutinación y distorsión de las neurofibrillas intracelulares, los enredos neurofibrilares y las placas seniles compuestas de masas argentófilas granulares o filamentosas con un núcleo amiloide. Los métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares, Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (NINCDS-ADRDA) se pueden usar para diagnosticar la Enfermedad de Alzheimer (McKhann et al. (1984) Neurology 34: 939 -944). La función cognitiva del paciente puede evaluarse mediante la subescala cognitiva de la Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS- cog; Rosen et al. (1984) Am. J. Psychiatry 141: 1356-1364).

[0023] La demencia es el declive progresivo en la función cognitiva debido al daño o enfermedad en el cerebro más allá de lo que podría esperarse del envejecimiento normal. Los pacientes pueden ser diagnosticados con demencia utilizando los criterios del DSM-IV. La demencia también incluye deterioro cognitivo leve (MCI, también conocido como demencia incipiente o deterioro de la memoria aislado), que es un diagnóstico dado a las personas que tienen trastornos cognitivos más allá de lo esperado para su edad y educación, pero que no interfieren significativamente con sus actividades diarias. Se considera que es la etapa límite o de transición entre el envejecimiento normal y la demencia. Estos individuos tienden a progresar a la enfermedad de Alzheimer probable a una tasa de aproximadamente 10% a 15% por año. Además, cuando los individuos tienen deficiencias en otros dominios distintos de la memoria, se clasifican como MCI de dominio único o múltiple no amnésicos y se cree que es más probable que estos individuos se conviertan a otras demencias (es decir, demencia con cuerpos de Lewy).

[0024] Tal como se utiliza aquí, el término "autismo" se refiere a un estado de introversión mental caracterizado por mórbida auto-absorción, fracaso social, retraso del lenguaje y comportamiento estereotipado. Los pacientes pueden ser diagnosticados con autismo utilizando los criterios del DSM-IV.

[0025] El trastorno de Asperger (síndrome) es un trastorno del espectro autista, y las personas con él muestran

importantes dificultades en la interacción social, junto con los patrones restringidos y repetitivos de comportamiento e intereses. Se diferencia de otros trastornos del espectro autista por su relativa conservación del desarrollo lingüístico y cognitivo. Aunque no es necesario para el diagnóstico, se informa con frecuencia sobre la torpeza física y el uso atípico del lenguaje. Los pacientes pueden ser diagnosticados con el trastorno de Asperger utilizando los criterios del DSM-IV.

[0026] Como se usa en este documento, el término "depresión" se refiere a un síndrome clínico que incluye un estado de ánimo triste persistente o pérdida de interés en actividades, que dura durante al menos dos semanas en ausencia de tratamiento. Los criterios del DSM-IV se pueden utilizar para diagnosticar pacientes que sufren depresión.

[0027] El término "olvidos benignos", como se usa aquí, se refiere a una tendencia leve a ser incapaz de recuperar o recordar la información que ha sido registrado una vez, aprendido, y almacenado en la memoria (por ejemplo, incapacidad para recordar dónde uno ha colocado las llaves o aparcado el coche). El olvido benigno generalmente afecta a los individuos después de los 40 años de edad y puede reconocerse mediante instrumentos de evaluación estándar, como la Escala de Memoria de Wechsler (Russell (1975) J. Consult Clin. Psychol. 43: 800-809).

[0028] Como se usa en el presente documento, el término "trastornos del aprendizaje infantiles" se refiere a un deterioro de la capacidad de aprender, como los experimentados por ciertos niños. Dichos trastornos de aprendizaje pueden diagnosticarse utilizando los criterios del DSM-IV.

[0029] El término "lesión en la cabeza cercana", como se usa aquí, se refiere a un estado clínico después de lesión en la cabeza o trauma cuya condición puede ser caracterizada por deterioro cognitivo y de memoria. Tal condición puede ser diagnosticada como "trastorno amnésico debido a una condición médica general" según el DSM-IV.

[0030] El término "trastorno de déficit de atención," como se utiliza aquí, se refiere a al trastorno que es más comúnmente exhibido por los niños y que pueden caracterizarse por un aumento de la actividad motora y una capacidad de atención disminuida. Los criterios del DSM-IV pueden usarse para diagnosticar el trastorno por déficit de atención.

[0031] Los términos "D-serina" y "D-alanina" se refieren a los isómeros D de los aminoácidos serina y alanina, respectivamente. Como isómeros D, en lugar de isómeros L, estos aminoácidos no se encuentran naturalmente en las proteínas.

[0032] Los síntomas "negativos" de la esquizofrenia incluyen afección afectiva, anergia, alogia y retiro social, que se pueden medir utilizando SANS (las escalas para la evaluación de síntomas negativos; consulte las escalas de Andreasen (1983) para la evaluación de síntomas negativos (SANS)), Iowa City, Iowa).

[0033] Síntomas "positivos" de la esquizofrenia incluyen la ilusión y alucinación, que pueden medirse utilizando la escala PANSS (Positive y la Escala de Síntomas Negativos; ver Kay et al (1987) Schizophrenia Bulletin 13: 261-276).

[0034] Síntomas "cognitivos" de la esquizofrenia incluyen deterioro en la obtención, organización y usando el conocimiento intelectual, que puede medirse por la subescala de síndrome escala-cognitivo positivo y negativo (subescala cognitiva PANSS) (Lindenmayer et al. (1994) / Nerv. Ment. Dis. 182: 631-638) o con tareas cognitivas como la Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin y la batería de Investigación de Medición y Tratamiento para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia (MATRICS, "www.matrics.ucla.edu/matrics-psychometrics-frame.htm").

[0035] Un agonista "completo" del receptor de NMDA es un compuesto que produce una respuesta máxima en la ocupación total del receptor.

[0036] Un agonista "parcial" del receptor de NMDA es un compuesto que produce una respuesta máxima más baja en la ocupación de receptor completo que los agonistas completos.

[0037] Un "inhibidor de la captación de glicina del receptor NMDA" es un compuesto que inhibe la recaptación de glicina y aumenta la disponibilidad de glicina para el receptor de NMDA (por ejemplo, N-metilglicina).

[0038] La frase "en conjunción con" cuando se usa en referencia al uso de uno o más medicamentos (agentes activos) descritos en este documento indica que el (los) medicamento(s) y el (los) agente(s) activo(s) se administran de modo que haya al menos algunos solapamientos cronológicos en su actividad fisiológica sobre el organismo. Por lo tanto, el (los) agente(s) activo(s) se pueden administrar de forma simultánea y/o secuencial. En la administración secuencial, incluso puede haber un retraso sustancial (por ejemplo, minutos o incluso horas o días) antes de la administración del segundo resto siempre que el primer fármaco/agente administrado haya ejercido alguna alteración fisiológica en el organismo cuando se administra el segundo agente administrado o se activa en el organismo.

[0039] La frase "mejora de la actividad in vivo" o "mejora de la actividad aparente" cuando se hace referencia a los agentes descritos en este documento indica que los agentes, cuando se administran en combinación con un producto farmacéutico producen una mayor respuesta biológica en el organismo de la misma dosificación administrada sin el agente.

5 **[0040]** El término mamífero incluye esencialmente cualquier mamífero incluyendo, pero no limitado a perros, gatos, ovejas, vacas, caballos, cabras, ratones, ratas, conejos, hámsters, cerdos, monos y otros primates no humanos, y seres humanos. Así, se contemplan aplicaciones tanto veterinarias como médicas.

10 **[0041]** La "ataxia" es un signo y síntoma neurológico que consiste en una falta grave de coordinación de los movimientos musculares.

15 **[0042]** "Degeneración espinocerebelosa" se refiere a un grupo de trastornos genéticos caracterizados por una falta de coordinación de progresión lenta de la marcha y, a menudo, se asocia con una mala coordinación de las manos, el habla y los movimientos oculares. Con frecuencia, se produce atrofia del cerebelo. Al igual que con otras formas de ataxia, resulta en un movimiento inestable y torpe del cuerpo debido a una falla en la coordinación fina de los movimientos musculares, junto con otros síntomas.

20 **[0043]** El "trastorno obsesivo compulsivo" es un trastorno mental que se caracteriza más comúnmente por pensamientos intrusivos y repetitivos que resultan en conductas compulsivas y actos mentales que la persona se siente obligada a realizar, de acuerdo con las reglas que deben aplicarse de manera rígida, con el objetivo de prevenir algún evento imaginario; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados al evento temido imaginado. Los pacientes pueden ser diagnosticados con un trastorno obsesivo compulsivo usando los criterios DSMIV.

25 **[0044]** El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es un trastorno de ansiedad que se caracteriza por una preocupación excesiva, incontrolable y con frecuencia irracional por cosas cotidianas que es desproporcionada con la fuente real de preocupación. Esta preocupación excesiva a menudo interfiere con el funcionamiento diario, ya que las personas que sufren TAG generalmente anticipan un desastre y están demasiado preocupadas por los asuntos cotidianos, como problemas de salud, dinero, fallecimientos, problemas familiares, problemas con amigos o dificultades laborales. A menudo exhiben una variedad de síntomas físicos, como fatiga, inquietud, dolores de cabeza, náuseas, entumecimiento de manos y pies, tensión muscular, dolores musculares, dificultad para tragar, episodios de dificultad para respirar, temblores, contracciones, irritabilidad, sudoración, insomnio, sofocos, y erupciones. Los pacientes pueden ser diagnosticados con GAD utilizando los criterios del DSM-IV.

35 **[0045]** El trastorno de pánico es un trastorno de ansiedad caracterizado por ataques de pánico recurrentes graves. También puede incluir cambios significativos en el comportamiento que duren al menos un mes y preocuparse por las implicaciones o preocupaciones de tener otros ataques. Los últimos se llaman ataques anticipatorios. Los pacientes pueden ser diagnosticados como afectados por un trastorno de pánico utilizando los criterios del DSM-IV.

40 **[0046]** La fobia es un miedo intenso y persistente a ciertas situaciones, actividades, cosas, animales o personas. El síntoma principal de este trastorno es el deseo excesivo e irrazonable de evitar el tema temido. Cuando el miedo está más allá del control de uno, y si el miedo está interfiriendo con la vida diaria, se puede hacer un diagnóstico bajo uno de los trastornos de ansiedad. Los pacientes pueden ser diagnosticados de fobia utilizando los criterios del DSM-IV.

45 **[0047]** La fobia social es la ansiedad (malestar emocional, miedo, temor o preocupación) sobre las situaciones sociales, las interacciones con los demás, y siendo evaluado o analizado por otras personas. Ocurre en la niñez como parte normal del desarrollo del funcionamiento social, pero puede pasar inadvertido hasta la adolescencia o emerger en la edad adulta. Las personas varían en la frecuencia con la que experimentan ansiedad social y en qué tipo de situaciones. Los pacientes pueden ser diagnosticados como fobia social utilizando los criterios del DSM-IV.

50 **[0048]** "Abuso de sustancias", el trastorno se caracteriza por un patrón de uso patológico continuo de un medicamento, una droga o toxina no indicada médicamente, que produce repetidas consecuencias sociales adversas relacionadas con el uso de drogas, como el incumplimiento del trabajo, la familia u obligaciones escolares, conflictos interpersonales, o problemas legales. La sustancia puede ser, pero no se limita a: alcohol, anfetamina (o similar a la anfetamina), cannabis, cocaína, alucinógeno, inhalante, nicotina, opioide, fenciclidina (o similar a la fenciclidina), sedante, hipnótica o ansiolítica o dependencia de polisustancias. Los pacientes pueden ser diagnosticados como abuso de sustancias utilizando los criterios DSMIV (APA, 1994, Manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (Cuarta edición), Washington, D. C). Cuando una persona persiste en el uso de alcohol u otras drogas a pesar de los problemas relacionados con el uso de la sustancia. El uso compulsivo y repetitivo puede resultar en tolerancia al efecto de la droga y síntomas de abstinencia cuando se reduce o detiene el uso. Esto, junto con el abuso de sustancias se consideran trastornos por uso de sustancias. La sustancia puede ser, entre otras: alcohol, anfetamina (o similar a la anfetamina), cannabis, cocaína, alucinógeno, inhalador, nicotina, opioide, fenciclidina (o similar a fenciclidina), la dependencia sedante, hipnótica, ansiolítica o polisustancia. La dependencia de sustancias se puede diagnosticar con dependencia fisiológica, evidencia de tolerancia o

abstinencia. Los pacientes pueden ser diagnosticados como dependencia de sustancias utilizando los criterios DSMIV (APA, 1994, Manual diagnóstico y estadístico de 30 trastornos mentales (Cuarta edición), Washington, D. C).

[0049] Un "neurofarmacéutico" se refiere a un fármaco usado para tratar trastornos neuropsiquiátricos, neuropsicológicos, o trastornos del sistema nervioso incluyendo, pero no limitado a la depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, y similares.

[0050] Cuando los grupos Markush se indican en el presente documento (por ejemplo, "donde X se selecciona del grupo que consiste en A, B, y C") se contemplan los subgrupos que comprende uno cualquiera o más de los elementos que componen el grupo de Markush (por ejemplo, A y B, A y C, B y C, A solo, B solo, C solo, para Markush Group A, B y C).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0051]

Figura 1. La diferencia de respuestas de sobresalto entre el grupo inicial y el último grupo de ensayos de estímulo acústico único se consideró la cantidad de habituación. Tres grupos de ratones fueron tratados con sarcosina (200 mg/kg), benzoato (100 mg/kg), una combinación de sarcosina y benzoato. Se administró anfetamina (10 mg/kg) 30 minutos antes de los experimentos. No hubo diferencia en la habituación al inicio del estudio en los grupos (grupo de la izquierda). Los tratamientos de combinación (derecha) inducen un efecto de habituación más fuerte que el tratamiento con benzoato (izquierda) o sarcosina solo (centro). Sin embargo, el efecto del benzoato es cercano al efecto observado en el tratamiento de combinación. La misma tendencia de habituación (tratamiento combinado).

>benzoato>sarcosina) fue evidente cuando se administró anfetamina e interrumpió la habituación (grupo derecho). El tratamiento de combinación corrigió la interrupción inducida por la anfetamina de la habituación a un estado normal, mientras que el tratamiento único de NMG o benzoato solo corrigió parcialmente el déficit (grupo derecho). El efecto del benzoato, sin embargo, fue mejor que la sarcosina y fue similar al observado en el tratamiento de combinación.

Figura 2. Cuatro grupos de 10 ratones cada uno se trataron con sarcosina (200 mg/kg), benzoato (100 mg/kg), una combinación de sarcosina y benzoato (las mismas dosis que el tratamiento individual) o con vehículo durante una semana antes de la prueba. Los ratones continuaron recibiendo el medicamento hasta una semana después, cuando se administró anfetamina (10 mg/kg) 30 minutos antes de los experimentos. Para PPI, el pulso más fuerte inhibió más la respuesta del pulso (inhibición de 525 Hz>487Hz>468Hz). La anfetamina interrumpió la inhibición en todos los tratamientos. Por ejemplo, en el paradigma de 487 Hz, la interrupción por la anfetamina es más pronunciada en ratones tratados con vehículo (columna izquierda), corregida parcialmente por sarcosina (NMG) o benzoato (columnas del centro 2) y se corrigió mejor mediante el tratamiento de combinación (columna derecha).

Figura 3. Seis semanas de tratamiento con benzoato adyuvante versus placebo en pacientes que reciben tratamiento con risperidona, en las semanas 0, 2, 4 y 6, respectivamente. BE, benzoato, total de PANSS, puntuación total de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo; Puntuación de subescala positiva de la escala de síndrome positivo, positivo y negativo de PANSS; SANS, Escalas para la valoración de síntomas negativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0052] En varios ejemplos de la divulgación, se proporcionan aplicaciones de compuesto o medicamento para tratar a un paciente diagnosticado de un trastorno neuropsiquiátrico o en alto riesgo de un trastorno neuropsiquiátrico, en particular un trastorno caracterizado por una déficit de neurotransmisión a través del receptor NMDA (p. ej., esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo leve, autismo, trastorno de Asperger, depresión, falta de memoria benigna, trastornos del aprendizaje infantil, lesión cerebral grave y trastorno por déficit de atención, ataxia, degeneración espinocerebelosa, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), fobia, fobia social, abuso de sustancias y dependencia de sustancias. Tal como se describió anteriormente, los expertos en la técnica de la psiquiatría conocen una variedad de métodos para diagnosticar estos trastornos, y cualquier método de diagnóstico convencional puede usarse junto con la divulgación.

[0053] En varios ejemplos de la divulgación, las composiciones y aplicaciones descritas en este documento se refieren al uso de terapias "de combinación", en las que a los sujetos se les administró una combinación de uno o más neurofarmacéuticos (por ejemplo, un antipsicótico, un antidepresivo, un psicostimulante, un estabilizador del estado de ánimo, un ansiolítico, un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, otros psicotrópicos, y/o un potenciador NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o un inhibidor del transportador de glicina, y/o un inhibidor D-amino de la oxidasa ácida (DAAOI). En ciertos ejemplos de la divulgación, la terapia de combinación comprende una combinación de un potenciador de NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o un inhibidor del transportador de glicina, y/o un inhibidor de DAAOI. En ciertos ejemplos de la divulgación, se contempla la administración de al menos dos de estos

agentes conjuntamente entre sí, y en ciertas realizaciones, se contempla la administración de los tres agentes conjuntamente entre sí. En diversas realizaciones, los agentes pueden utilizarse individualmente también.

5 **[0054]** También fue un descubrimiento sorprendente de que los inhibidores de DAAOI (especialmente ácido sórbico y/o ácido benzoico y derivados de los mismos) cuando se utilizan individualmente o en combinación unos con otros son capaces de mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico. Además, son capaces de mejorar la actividad de los productos neurofarmacéuticos (por ejemplo, antipsicóticos, antidepresivos, medicamentos para el TDAH, etc.). Por consiguiente, en ciertos ejemplos de la divulgación, las composiciones que proporcionan una cantidad profiláctica o terapéuticamente activa de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, se proporciona un éster de ácido sórbico, u otro derivado de ácido sórbico. En diversas aplicaciones, tales composiciones pueden usarse para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico.

15 **[0055]** En ciertos otros ejemplos de la divulgación, se contemplan métodos que proporcionan para el uso de uno o más inhibidores de la oxidasa del ácido D-aminoácidos en combinación con uno o más neurofarmacéuticos. A este respecto, en ciertos ejemplos preferidos de la divulgación, el DAAOI comprende ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico, u otro derivado del ácido sórbico. De manera similar, las composiciones que comprenden una combinación de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico y se contemplan los aspectos neurofarmacéuticos (por ejemplo, un antipsicótico, un antidepresivo, un medicamento para el TDAH, etc.). Además, se contemplan kits que comprenden ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico. En varios ejemplos de la divulgación, el DAAOI y el neurofármaco pueden proporcionarse en recipientes separados. En ciertos ejemplos de la divulgación, el DAAOI y el neurofármaco pueden proporcionarse en el mismo recipiente (por ejemplo, como una formulación combinada/compuesta).

30 **[0056]** Los tratamientos previos utilizando un promotor de NMDA o un inhibidor del transportador de glicina solo han tenido eficacia limitada. Se descubrió que el uso de un DAAOI solo, especialmente un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico puede resultar en mejoría inesperada y sorprendente en sujetos diagnosticados con trastornos neuropsiquiátricos. Por consiguiente, en ciertos ejemplos de la divulgación, el uso de una sal de ácido benzoico, u otro derivado y/o ácido sórbico, sal u otro derivado en el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia, autismo, trastorno de Asperger, depresión, falta de memoria benigna, deterioro cognitivo leve, trastornos del aprendizaje infantil, lesión en la cabeza, ataxia, degeneración espinocerebelosa, trastorno de ansiedad general, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia, incluyendo fobia social, abuso de sustancias, dependencia de sustancias, trastorno por déficit de atención, etc.) están contemplados. De manera similar, se contemplan medicamentos que comprenden ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal del ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico en una cantidad suficiente para mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico.

45 **[0057]** Además, se descubrió que el (los) tratamiento(s) de combinación, por ejemplo, un ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico o de otro derivado del ácido sórbico en combinación con uno o más productos neurofarmacéuticos, produce una mejora inesperada y sorprendente en sujetos diagnosticados con trastornos neuropsiquiátricos. Por lo tanto, se contempla el uso de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico, junto con uno o más productos neurofarmacéuticos. Medicamentos similares que comprenden un ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico y uno o más productos neurofarmacéuticos (por ejemplo, agentes para el tratamiento de una afección como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, el autismo, el trastorno de Asperger, la depresión, el olvido benigno, la cognición leve) se contemplan deficiencias, trastornos del aprendizaje infantil, lesiones en la cabeza, ataxia, degeneración espinocerebelosa, trastorno de ansiedad general, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, abuso de sustancias, dependencia de sustancias, trastorno por déficit de atención, etc.). Típicamente, el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, se proporcionan en el medicamento en una cantidad suficiente para potenciar la eficacia del neurofármaco.

65 **[0058]** Sin desear quedar ligado a una teoría particular, se cree que el DAAOI mejora los niveles tanto de D-serina como de D-alanina que son agonistas de receptor de NMDA y se ha demostrado por el inventor que es beneficioso para los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos. Puede ayudar a una amplia variedad de pacientes con deterioro cognitivo y otros síntomas mentales o de comportamiento. Las terapias combinadas aumentan la actividad

NMDA y/o neurofarmacéutica y benefician a los sujetos más que los tratamientos de agente único (p. ej., antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, estabilizadores del ánimo, medicamentos psicotrópicos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, medicamentos para la demencia y similares).

5 **[0059]** Por consiguiente, en ciertos ejemplos preferidos de la divulgación, se contemplan terapias combinadas, en las que a los sujetos se les administra un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico, y/o un ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico, junto con un agente neurofarmacéutico (por ejemplo, un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un antipsicótico, un antidepresivo, un psicoestimulante, un estabilizador del humor, y
10 ansiolítico, un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer y/u otro psicotrópico para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico).

[0060] En ciertos ejemplos de la descripción (por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, y similares), el neurofarmacéutico utilizado en el tratamiento "de combinación" es antipsicótico. En ciertos ejemplos de la revelación, el fármaco antipsicótico es un fármaco seleccionado del grupo que consiste en butirofenona (por ejemplo, Haloperidol (HALDOL®), fenotiazina (por ejemplo, clorpromazina (THORAZINE®), flufenazina (PROLIXIN®), perfenazina (TRILAFON®), proclorperazina (COMPAZINE®), tioridazina (MELLARIL®), trifluoperazina (STELAZINE®), mesoridazina, prozazina, triflupromazina (por ejemplo, clorprotixeno, flupentixol (DEPIXOL®, FLUANXOL®), tiotixeno (NA VANE®), zuclopentixol (CLOPIXOL®, ACUPHASE®), clozapina (CLOZARIL®), olanzapina (ZYPREXA®), risperidona (RISPERDAL®), RISPERDAL CONSTA®), quetiapina (SEROQUEL®), ziprasidona (GEODON®), amisulprida (SOLIAN®), asenapina, paliperidona, Aripiprazol (ABILIFY®), agonistas parciales de la dopamina (BIFEPRUNOX®, NORCLOZAPINA® (ACP-104)), lamotrigina (LAMICTAL®), memantina (AXURA®, AKATINOL®, NAMEND A®, EBIXA®, ABIXA®), tetrabenazina (NITOMAN®, XENAZINE®), canabidiol, LY2140023, y similares).
15

[0061] En ciertos ejemplos de la descripción (por ejemplo, para el tratamiento de la depresión, trastorno de pánico, fobia social, la GAD, etc.), el neurofarmacéutico utilizado en el "tratamiento de combinación" comprende un estabilizador antidepresivo y/o estado de ánimo. En ciertos ejemplos de la divulgación, el antidepresivo comprende un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAOI), un antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un antidepresivo específico (NASSA), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina, y/o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI).
20
25

[0062] En ciertos ejemplos de la divulgación, el antidepresivo es un fármaco seleccionado del grupo que consiste de un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, IMIPRAMINE® y variantes), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) (por ejemplo, fluoxetina (PROZAC®), paroxetina (PAXIL®, SEROXAT®), escitalopram (LEXAPRO®, ESIPRAM®), citalopram (CELEXA®), sertralina (ZOLOFT®), fluvoxamina (LUVOX®), un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) (por ejemplo, venlafaxina (EFFEXOR®), milnacipram y duloxetina (CYMBALTA®), un antidepresivo serotoninérgico noradrenérgico y específico (NASSA) (por ejemplo, mirtazapina (AVANZA®, ZISPIN®, REMERON®), mianserin), un inhibidor de captación de norepinefrina (noradrenalina) (NRI) (p. ej., reboxetina (EDRONAX®)), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (p. ej., bupropión (WELLB UTRIN®, ZYB AN®)), Amitriptilina, Norfolipina, Protriptilina, Desipramina, Trimipramina, Amoxapina, Bupropión, Bupropión SR, S-Citalopram, Clomipramina, Desipramina, Doxepin, Isocarboxazid, Velafaxina XR, Tranilcipromina, Trazodona, Nefazodona, Fenzina, Lamatrogina, Litio, Topiramato, Gabapentin, Carbamazepina, Oxacarbazepina, Valporato, Maprotilina, Mirtazapina, Brofaromina, Gepirona, Moclobemida, isoniazida, iproniazida, y similares.
30
35
40
45

[0063] En ciertos ejemplos de la descripción (por ejemplo, para el tratamiento de ADD o ADHD), el neurofarmacéutico utilizado en el "tratamiento de combinación" comprende un agente para el tratamiento de ADD y/o ADHD. En ciertos medicamentos para el TDAH adecuados se incluyen, entre otros, un medicamento para el TDAH seleccionado del grupo que consiste en estatinas amfetamina, modafinilo, desoxina, metanfetamina, cocaína, arecolina, dexamfetamina (Focalin, Focalin XR), dextrofetamina (Dexedrina, cápsulas de Dexedrina, Dextroamfetamina ER, Dextrostat), metilfenidato (Concerta, Daytrana, Metadate CD, Metadina, Metilin, Metilin ER, Ritalin, Ritalin-LA, Ritalin-SR), lisdexamfetamina dimesilato (Vyvanse), sales mezcladas amfetamina (Adderall, Adderall XR), atomoxetina (Strattera), clorhidrato de clonidina (Catapres), clorhidrato de guanfacina (Tenex), arecolina y pemolina.
50
55

[0064] En ciertos ejemplos de la descripción (por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno cognitivo, y/o una condición caracterizada por la neurodegeneración (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, etc.), puede incluir, entre otros, un agente seleccionado del grupo que consiste en Donepezil, Tacrina, Rivastigmina, memantina (AXURA®, AKATINOL®, NAMEND A®, EBIXA®, ABIXA®), aricept, fisostigmina, nicotina, arecolina, huperzina alfa, selegilina, rilutek® (riluzol), vitamina c, vitamina e, carotenoides, ginkgo biloba y similares.
60

[0065] En varios ejemplos de la divulgación, el ácido benzoico, un ácido benzoico, o derivado del mismo, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, o un derivado del mismo, se puede administrar por separado antes, después o simultáneamente con uno o más los productos neurofarmacéuticos. Por ejemplo, el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico o su derivado, y/o el ácido sórbico, una sal del ácido sórbico o un derivado del mismo pueden
65

proporcionarse en una formulación y el (los) producto(s) neurofarmacéutico(s) en otra formulación.

[0066] En ciertos ejemplos de la divulgación, en los que el ácido benzoico, sal de ácido benzoico, o derivado del mismo, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, o un derivado del mismo se administra simultáneamente con los neurofarmacéuticos que se pueden proporcionar como una Formulación combinada. Por consiguiente, en ciertos ejemplos de la divulgación, también se proporcionan las terapias de combinación correspondientes. Así, en ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico y un producto neurofarmacéutico (por ejemplo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco antipsicótico, etc.), donde el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico y/o el ácido sórbico, la sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro ácido sórbico está presente en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia de los productos neurofarmacéuticos (por ejemplo, risperidona, olanzapina, etc.). También se proporcionan formulaciones que comprenden un ácido benzoico, sal de ácido benzoico o un derivado del mismo (por ejemplo, un benzoato y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico o un derivado del mismo (por ejemplo, un sorbato) y un fármaco antidepresivo, donde el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, o sus derivados, y/o los mismos, y/o el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, o uno de sus derivados, están presentes en una concentración suficiente para aumentar la eficacia del fármaco antidepresivo (por ejemplo, clorhidrato de sertralina), clorhidrato de fluoxetina, etc.).

[0067] También se proporcionan formulaciones que comprenden el ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico, o de otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico, u otro derivado de ácido sórbico, y un ejemplo neurofarmacéutico, como se describió anteriormente. Típicamente, el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, están presentes en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia. del neurofármaco (p. ej., Aricept, memantina, etc.).

[0068] En ciertos ejemplos de la descripción, la formulación de combinación para el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, y similares, comprende una combinación de ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico, u otro derivado de ácido benzoico, y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico y un fármaco antipsicótico. Los fármacos antipsicóticos adecuados incluyen, pero no se limitan a los fármacos antipsicóticos descritos anteriormente.

[0069] En ciertos ejemplos de la descripción, la formulación de combinación para el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, y similares, comprende una combinación de depresión, trastorno de pánico, fobias sociales, GAD, y similares, comprende una combinación de ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal del ácido sórbico, éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico y un antidepresivo y/o estabilizador del humor. Los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo adecuados incluyen, pero no se limitan a los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo descritos anteriormente.

[0070] En ciertos ejemplos de la descripción, la formulación de combinación para el tratamiento de ADD y/o ADHD, y similares, comprende una combinación de ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico, u otro derivado de ácido benzoico, y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico y un agente para el tratamiento de ADD y/o ADHD. Los agentes adecuados para el tratamiento de ADD y/o ADHD incluyen, pero no se limitan a los agentes para el tratamiento de ADD y/o ADHD descritos anteriormente.

[0071] En ciertos ejemplos de la descripción, la formulación de combinación para el tratamiento de un trastorno cognitivo, y/o una condición caracterizada por neurodegeneración (por ejemplo enfermedad de Alzheimer, etc.) comprende una combinación de ácido benzoico, sal de ácido benzoico, ácido benzoico éster, u otro derivado de ácido benzoico, y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico y un agente para el tratamiento de un trastorno cognitivo, y/o una afección caracterizada por neurodegeneración. Los agentes adecuados para el tratamiento de un trastorno cognitivo y/o un estado caracterizado por neurodegeneración incluyen, pero no se limitan a los agentes para el tratamiento de un trastorno cognitivo, y/o un estado caracterizado por la neurodegeneración descrita anteriormente.

[0072] Típicamente, en diversos ejemplos de la divulgación, el ácido benzoico, sal de ácido benzoico, o derivado del mismo (por ejemplo, un benzoato), y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, o un derivado del mismo, está presente en una cantidad suficiente para mejorar la eficacia terapéutica del agente neurofarmacéutico en lugar de como conservante y/o agente reductor del punto de fusión, y/o estabilizador, y/o lubricante y/o estabilizador, etc. En efecto, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico, o su derivado, y/o el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico o un derivado del mismo, es un agente activo. Por lo tanto, en varios ejemplos de la divulgación, el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico y/o el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico no son sustancialmente presentes como una sal de adición de ácido del producto neurofarmacéutico (o al menos la mayoría del ácido benzoico o sórbico o su derivado) no está presente como una adición de sal de ácido del producto neurofarmacéutico. De manera similar, en ciertos ejemplos de la divulgación, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico, el éster del ácido benzoico u otro

derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico u otro derivado de ácido sórbico (o al menos la mayoría del ácido benzoico o sórbico o su derivado) no está presente como cocrystal del producto neurofarmacéutico.

5 **[0073]** En ciertas composiciones y tratamientos, la relación de ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico, o de otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico, u otro derivado de ácido sórbico, el neuropsacéutico (por ejemplo, antidepresivo, antipsicótico, terapéutico para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, terapéutico para la demencia y/o estabilizador del estado de ánimo u otro producto farmacéutico) es estequiométricamente mayor que 2:1, preferiblemente mayor que aproximadamente 3:1 1, 10 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, o 20:1. En ciertos ejemplos de la divulgación, el ácido benzoico, la sal del ácido benzoico, el éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, la sal del ácido sórbico, el éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, las combinaciones excluyen expresamente un producto farmacéutico psicoactivo distinto de los antipsicóticos y/o antidepresivos y/o terapéuticos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y/o terapéuticos para la demencia.

15 **[0074]** En varios ejemplos de la divulgación, el ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico, o de otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico, u otro derivado de ácido sórbico, típicamente se proporciona en una cantidad suficiente para mejorar la eficacia terapéutica del neurofármaco (por ejemplo, antipsicótico y/o antidepresivo y/o terapéutico para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y/o terapéutico para la demencia). Por lo tanto, las dosis típicas de ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, sal del ácido sórbico, éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, varían desde aproximadamente 5 mg, hasta aproximadamente 500 gramos, más preferiblemente aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 400, 300 gramos, 200 gramos, 25 100 gramos, todavía más preferiblemente aproximadamente 50 mg hasta 50 o hasta 100 o 150 gramos.

25 **[0075]** La mayor parte de los trastornos neuropsiquiátricos presentan déficits cognitivos, conductuales y síntomas mentales. Las diversas estrategias de tratamiento descritas en este documento pueden aplicarse a la mayoría, si no a todas, que incluyen, por ejemplo, trastorno de aprendizaje, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, enfermedad de Alzheimer, autismo, falta de memoria benigna, lesión en la cabeza, demencia, deterioro cognitivo leve, ataxia, degeneración espinocerebelosa, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), fobia, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de pánico, abuso de sustancias y dependencia de sustancias. Además de sus beneficios para los sujetos humanos, los tratamientos descritos en el presente documento se pueden usar en aplicaciones veterinarias (por ejemplo, en caninos, felinos, equinos, bovinos, porcinos, etc.) con el tratamiento de mascotas domésticas (por ejemplo, caninos, felinos) siendo de interés considerable. Además, los tratamientos de combinación descritos en este documento pueden mejorar la cognición en modelos animales de aprendizaje y modelos de esquizofrenia, depresión, ansiedad y similares.

30 **[0076]** En ciertos ejemplos de la divulgación, las aplicaciones implican administrar a un sujeto en necesidad del mismo (por ejemplo, un paciente diagnosticado como que tiene o está en riesgo de un trastorno neuropsiquiátrico) una o más composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva(s) de (i) un potenciador NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o (ii) un inhibidor del transportador de glicina, y/o (iii) un inhibidor de oxidasa de D-aminoácido (DAAOI). Cuando se utilizan combinaciones de dos o los tres de estos agentes, pueden administrarse por separado (simultánea o secuencialmente), en una única formulación de "combinación", o en simultánea o secuencialmente una formulación de combinación que comprende dos agentes y una segunda 35 formulación que comprende un agente único.

40 **[0077]** Las dosis eficaces del agente(s) activo (de un potenciador NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o transportadores de inhibidor de glicina, y/o inhibidor de oxidasa de D-aminoácido (DAAOI)) puede varían, dependiendo de factores tales como el estado del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno y la manera en que se administra la composición farmacéutica. En varios ejemplos de la divulgación, para pacientes humanos, la dosis unitaria efectiva de compuestos típicos incluye: DAAOI (por ejemplo, benzoato, rango de 50 mg a 150 gramos), potenciadores de NMDA (D-serina, rango de 50 mg a 50 gramos; D-alanina, rango 1-150 gramos), inhibidor del transportador de glicina (por ejemplo: sarcona, rango 50 mg-50 gramos); incluyendo DAAOI + potenciador de NMDA, DAAOI + inhibidor del transportador de glicina, potenciadores de NMDA + inhibidor del transportador de glicina o tres clases 50 de compuestos juntos.

55 **[0078]** En varios ejemplos de la descripción, a continuación, las dosis eficaces de cada uno de los agente(s) activo varía de 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, o 500 mg, 300 g, 200 g, 150 g, 100 g, 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, o 1 g dependiendo de factores que incluyen, entre otros, 150 g. En ciertos ejemplos de la divulgación, los compuestos y composiciones pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, se estima que una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día es suficiente. La dosis específica utilizada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de una serie de factores que incluyen los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se está utilizando. La determinación de las dosis óptimas para un paciente particular es bien conocida por los expertos en la 60 65

técnica. La cantidad de ingrediente(s) activo(s) que se puede combinar con los materiales del vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto o compuestos específicos empleados, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento del tratamiento, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

[0079] En todos los ejemplos de la divulgación, las dosificaciones apropiadas del agente activo(s) puede ser determinada fácilmente por los expertos normales en la técnica de la medicina por el seguimiento del paciente para detectar signos de mejora de la enfermedad o la inhibición, y el aumento o disminuyendo la dosis y/o frecuencia de tratamiento como se desee.

[0080] En varios ejemplos de la divulgación, una cantidad equivalente a una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 g/día, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 g/día se administra a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Por ejemplo, la dosis puede estar en una cantidad de 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, tal como 150 a 300 mg (por ejemplo, 175 mg, 200 mg, 225 mg o 250 mg).

[0081] Generalmente, el tratamiento se prolonga durante al menos una semana y puede continuar durante varios años o de por vida, según sea necesario para controlar los síntomas del sujeto.

Administración y formulaciones.

[0082] En varios ejemplos de la divulgación, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto (por ejemplo, paciente) por cualquiera, o una combinación, de varias rutas, tales como oral, intravenosa, trans-mucosal (por ejemplo, nasal, vaginal, etc.), preparación de depósitos pulmonares, transdérmicos, transnasales, oculares, bucales, sublinguales, intraperitoneales, intratecales, intramusculares o de larga duración. En ciertos ejemplos de la divulgación, las composiciones sólidas para administración oral pueden contener vehículos o excipientes adecuados, tales como almidón de maíz, gelatina, lactosa, acacia, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lípidos, ácido algínico, o ingredientes de liberación lenta controlada. Los desintegradores que pueden usarse incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, almidón de maíz, glicolato de almidón sódico y ácido algínico. Los aglomerantes de comprimidos que pueden usarse incluyen, sin limitación, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (Povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa.

[0083] En varios ejemplos de la divulgación, las composiciones líquidas para administración oral preparadas en agua u otros vehículos acuosos pueden incluir soluciones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen, junto con el (los) compuesto(s) activo(s), agentes humectantes, edulcorantes, agentes colorantes, y agentes aromatizantes. Se pueden preparar diversas composiciones líquidas y en polvo por métodos convencionales para inhalación en los pulmones del paciente a tratar.

[0084] En ciertos ejemplos de la divulgación, las composiciones inyectables pueden contener diversos vehículos tales como aceites vegetales, dimetilacetamida, dimetilformamida, lactato de etil, carbonato de etil, miristato de isopropilo, etanol, polioles glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares). Para inyecciones intravenosas, los compuestos pueden administrarse por el método de goteo, por lo que se infunde una composición farmacéutica que contiene el (los) compuesto(s) activo(s) y un excipiente fisiológicamente aceptable. Los excipientes fisiológicamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, 5% de dextrosa, solución salina al 0,9%, solución de Ringer u otros excipientes adecuados. Para preparaciones intramusculares, una composición estéril de una forma de sal soluble adecuada del compuesto puede disolverse y administrarse en un excipiente farmacéutico como agua para inyección, solución salina al 0,9% o solución de glucosa al 5%, o formas de depósito de los compuestos (por ejemplo, decanoato, palmitato, undecilénico, enantato) se pueden disolver en aceite de sésamo. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse como una goma de mascar, piruleta o similares.

[0085] En varios ejemplos de la divulgación, se contemplan formulaciones combinadas. En ciertos ejemplos de la divulgación, tales formulaciones contienen al menos dos de los siguientes tres agentes activos: (i) un potenciador NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o (ii) un inhibidor del transportador de glicina y/o (iii) un inhibidor de D-aminoácido oxidasa (DAAOI). En ciertas realizaciones, los tres agentes activos están presentes en una única formulación. En formulaciones combinadas, los diferentes componentes se pueden segregar, por ejemplo, en diferentes capas de una tableta, en diferentes microperlas/microcápsulas, y similares. En ciertos ejemplos de la divulgación, dos o más de los agentes activos están entremezclados y/o suspendidos, por ejemplo, en un único excipiente. Típicamente, los diferentes agentes activos se proporcionarán cada uno en una dosis terapéuticamente eficaz.

Inhibidor de oxidasa de D-aminoácidos (DAAOI)

[0086] Muchos inhibidores de oxidasa de D-aminoácido (DAAOIs) adecuados para usos descritos en el presente documento son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los inhibidores de DAAO adecuados incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a ácido benzoico y derivados, ácido sórbico y derivados, 2-oxo-3-pentinoato;

aminoguanidina (Guanilhidrazina; hidrazida carbamídica; pimagedina; GER 11; Hidrazinacarboximidamida) o clorhidrato de sal (Guanilhidrazina hidrocloreuro), sal de bicarbonato, sal de nitrato, sal de sulfato (2:1), sal y sulfato (1:1) ácido benzoico; benzonato de sodio; 2-aminobenzoato; 3-aminobenzoato; 4-aminobenzoato (p-aminobenzoato, PABA, vitamina Bx, vitamina Hl); Bis(guanilhidrazona) de metilgloxal (también conocida como: metil GAG; mitoguazona; 1.114 (metiletanodiilideno)dinitrilo)diguanidina; Hidrazinacarboximidamida, 2,2'-(1-metil-1,2-etanodiilideno)bis-; Piruvaldehído bis(amidinohidracona); Megag; Mitoguazona [INN-Español]; Guanidina, 1,11-((metiletanodiilideno)dinitrilo)di-; 1,11-((Metiletanodiilideno)dinitrilo)diguanidina); Metilgloxal bis(guanilhidracona), dihidrocloreuro; fenilgloxal bis(guanilhidracona) (PhGBG); glixal bis(guanilhidracona) (GBG); guanidina, 1,11-(etanodiilidendinitrilo)di(8Cl); hidrazinacarboximidamida, 2,2'-(1,2-etanodiilideno)bis-(9Cl)); indolpropiónico (IPA, ácido 3-(3-indolil)propanoico); ácido 3-indolacético (heteroauxina, IAA); sal de sodio del ácido indol-3-acético; Indol-3-acetona; Indol-3-acetamida; ácido indol-3-acetil-L-aspartico; Indol-3-acetil-L-alanina; Indol-3-acetilglicina; Compuesto de adición de bisulfito de sodio indol-3-acetaldehído; Ácido indol-3-carboxílico; Ácido indol-3-pirúvico (ácido 3-(3-indolil)-2-oxopropanoico); ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzoico); sal sódica del ácido salicílico; Sal potásica del ácido salicílico; Cloruro de dansilo (cloruro de 5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonilo); Fluoruro de dansilo (fluoruro de 5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonilo); dansilglicina; alanina tetrazol; tetrazol benzoico; tetrazol; 5'-pirofosfato de riboslavina (RPP, difosfato de 5-fosfo-alfa-D-ribosilo, PRib-PP, P-RPP); DL-propargilglicina (DL-PG, ácido 2-amino-4-pentinoico); LC-propargilglicina; N-acetil-DL-propargilglicina; (+)-3-hidroxiturato de sodio; Clorhidrato de trigonelina (1-metilpiridinio-3-carboxilato); N-metilnicotinato; 6-metilnicotinato de metilo; Etil 2-metilnicotinato; Ácido kójico (2-hidroximetil-5-hidroxi-gamma-pirona, 5-hidroxi-2-hidroximetil-4-piranona); derivados del ácido kójico, tales como: clorhidrato de ácido 6-(pirrolidinometil)-kójico, ácido 6-(morfolinometil)-kójico, clorhidrato de ácido 6-(dietilaminometil)-kójico; O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina; 2,4-dinitrofenilglicina; Clorhidrato de hidroxilamina; Metil-p-nitrobenzenosulfonato (metil 4-nitrobenzenosulfonato); Aminoetilcisteína-cetimina (AECK, cetina de tialisina, 2H-1,4-tiazina-5,6-dihidro-3-carboxílico, S-aminoetil-L-cisteína cetimina, ácido 2H-1,4-tiazina-3-carboxílico, 5,6-dihidro-); derivados de 1,4-tiazina; 1-óxido de 4-fenil-1,4-sulfonazán (tetrahidro-4-fenil-4H-1,4-tiazina, 4H-1,4-tiazina, tetrahidro-4-fenil-, 1-óxido); 1, Fenotiazina (tiodifenilamina, 10H-fenotiazina, AFI-tiazina, Agrazina, Antiverm, Dibenzo-1,4-tiazina); Ácido 3,4-dihidro-2H-1,4-tiazina-3,5-dicarboxílico (3,4-Dhtca, CAS # 86360-62-5); Nifurtimox (Nifurtimox [BANrINN], 1-((5-Nitrofurfurilideno)amino)-2-metil-tetrahydro-1,4-tiazina-4,4-dioxido, 3-Metil-4-(51-nitrofurilideno-amino)-tetrahidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido, BAY 2502, 4-((5-Nitrofurfurilideno)amino)-3-metil-tiomorfolina 1,1-dioxido); Hidrocloreuro de 3-(1-pirrolidinilmetil)-4-(5,6-dicloro-1-indancarbonil)-tetrahidro-1,4-tiazina (R 84760; R 84761; Tiomorfolina, 4-((5,6-dicloro-2,3-dihidro-1Hinden-1-il)carbonil)-3-(1-pirrolidinilmetil)-, monohidrocloreuro, (R-(R*, S*))-); formas reducidas por cetimina; cistationina; cistationina ketimina; lantionina ketimina; ácido tiomorfolina-2-carboxílico; ácido tiomorfolina-2,6-dicarboxílico; TMDA (ácido 1,4-tiomorfolina-3,5-dicarboxílico); 1-cloro-1-nitroetano; antranilato 2-aminobenzoato de etil (antrilato de etil); 2-aminobenzoato de metilo (antranilato de metilo); picolinato; picolinato de etil (2-(etoxycarbonil)piridina, 2-piridinacarboxilato de etil, metil éster de L-leucina, clorhidrato; L-leucina [(S)-(+)-leucina]); fluorodinitrobenzeno (1-fluor-2,4-dinitrobenzeno, 2,4-DNFB, benzeno, 1-fluoro-2,4-dinitro-, VAN); dinitroclorobenceno (1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, 1,3-dinitro-4-clorobenceno); 1,2-ciclohexanodiona; alilglicina (D-alilglicina, ácido 4-pentinoico, 2-amino); 2-amino-2,4-pentadienoato; 2-hidroxi-2,4-pentadienoato; 2-amino-4-ceto-2-pentinoato; 2-hidroxiturato; sodio 2-hidroxiturato; N-cloro-D-leucina; N-Acetil-D-leucina; D-Leu (D-2-Amino-4-metilpentanoico); D-propargilglicina; ácido 2-amino-4-pentinoico; D,L-Propargilglicina; L-2-Amino-4-pentinoico; Progesterona (4-Pregeno-3,20-diona); FAD (dinucleótido de adenina flavina, 1H-purin-6-amina, dinucleótido de flavina, adenosina 5'-(pirofosfato de trihidrógeno), 5'-5'-éster con riboflavina); 6-OH-FAD; Fenilgloxal (2,2-dihidroxiacetofenona); Fenilgloxal monohidrato (2,2-Dihidroxiacetofenona monohidrato); Ciclotionina (ácido perhidro-1,4-tiazepina-3,5-dicarboxílico, ácido 1,4-Hexahidrotiazepina-3,5-dicarboxílico, ácido 1,4-tiazepina-3,5-dicarboxílico, hexahidro); alfa-alfa'-iminodipropiónico (alanopina; ácido 2,21-iminodipropiónico; L-alanina, N-(1-carboxietil)-); Ácido meso-diaminosuccínico (ácido 3-aminoaspartico; ácido diamino succínico; CAS RN: 921-52-8); ácido meso-2,3-diaminosuccínico (CAS RN: 23220-52-2); Tiosemicarbazida (hidrocarburo de tiocarbamoilo); Tiourea (Sulfourea; Tiocarbamida); (4(6)-metil-2-tiouracilo de metiltiouracilo, 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina); Sulfatiazol (N1-(2-tiazolipsulfanilamida, 4-Amino-N-2-tiazolilbencenesulfonamida); sal de sodio de sulfatiazol (4-amino-N-2-tiazolilbencenosulfonamida sal de sodio), tiocianato; 3-metilbencilo tiocianato; metimazol (2-mercapto-1-metilimidazol, 1-metilimidazol-2-tiol); hidroxiácidos dicarboxílicos; ácido 1,3-acetonodedicarboxílico (ácido 3-oxoglutarico); ácido D-tartárico ((25,35)-(-)-ácido tartárico, ácido tartárico no natural)); ácido L-tartárico ((2R, 3R)-(+)-ácido tartárico, ácido tartárico natural)); DL-ácido tartárico; tartrato de potasio; ácido D-málico; [(R)-(+)-ácido málico, (R)-(+)-ácido hidroxisuccínico]; ácido L-málico; [(S)-(-)-ácido málico, ácido(s)-(-)-hidroxisuccínico]; DL-ácido málico (DL-ácido hidroxisuccínico); Alfa-cetoácidos que son análogos de los aminoácidos alanina, leucina, fenilalanina, fenilglicina, tirosina, serina, aspartato y sus sales y derivados; ácido pirúvico (ácido 2-oxopropiónico, ácido alfa-cetopropiónico); piruvato de sodio; éster metílico del ácido pirúvico (metil piruvato); Ácido fenilpirúvico; Fenilpiruvato de calcio (piruvato de calcio); Sal de sodio del ácido fenilpirúvico (fenilpiruvato de sodio); Ácido 4-hidroxifenil pirúvico; ácido sódico alfa-cetoisovalérico (sal sódica del ácido 3-metil-2-oxobutírico, sal sódica del ácido 3-metil-2-oxobutanoico, sal sódica del ácido OC-cetoisovalérico; sal sódica ketoalana); ácido benzoilformico (ácido α -oxofenilacético, ácido fenilgloxílico); Ácido 4-metil-2-oxopentanoico; Ácido 4-metil-2-oxopentanoico (ácido 4-metil-2-oxovalérico; ácido alfa-cetoisocaproico; ácido 4-metil-2-oxibutanoico; ácido 2-oxibutanoico (hidroxibutirato; ácido 2-hidroxibutírico; ácido alfa-hidroxi-mutílico; ácido butírico; ácido DL-alfa-hidroxibutírico sal sódica (sodio (+)-2-hidroxibutirato); ácido indol-3-pirúvico (análogo alfa-ceto del triptófano); el producto de reacción entre la cisteína y el bromopiruvato; cisteamina (2-Aminoetanetioli; 2-Mercaptoetilamina); pantetina; 5-adenosilmetionina; Etil bromopiruvato; Metil bromopiruvato; Bromopiruvato; y 5-S-Cistininildopamina {véase, p. ej., PCT Publicación WO 03/047558 y Publicación de Patente de EE.UU. N° 2003/2004

0185754 A1).

Sales y derivados del ácido benzoico y sorbico.

5 **[0087]** En ciertos ejemplos de la divulgación, DAAOI preferidos incluyen, pero no se limitan a un ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico y/o un derivado del mismo, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, o un derivado del mismo. Las sales de ácido benzoico ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, benzoato de litio, benzoato de magnesio, benzoato de zinc y similares. En
10 ciertas realizaciones, el benzoato se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico; benzonato de sodio; 2-aminobenzoato; 3-aminobenzoato; 4-aminobenzoato (p-aminobenzoato, PABA, vitamina Bx, vitamina Hl y derivados de benzo[d]isoxazol-3-ol, véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 7,166,725, publicación PCT WO 03/047558, y la patente de EE.UU. n.º: 2003/0185754 A1), y similares. En ciertos ejemplos de la divulgación, los compuestos descritos en la Patente de EE.UU. 7,166,725, la Publicación PCT WO 03/047558 y la Publicación de Patente de EE.UU. N.º 2003/0185754 A1 están expresamente excluidas.

15 **[0088]** Las sales ilustrativas de ácido sórbico (ácido 2,4-hexadienoico) incluyen, pero no se limitan a, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio. Otros derivados del ácido sórbico incluyen, pero no se limitan a, ácido sorbohidroxámico, aldehído sórbico, aductos de ácido sórbico-tiol, 8-quinolinilsorbato, m-nitrosorbanilida, y similares.

Potenciador de NMDA

20 **[0089]** Potenciadores de NMDA adecuados para usos descritos en este documento son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los potenciadores de NMDA adecuados incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada, un precursor de D-alanina, D-serina, una sal de D-serina, una D-serina alquilada, un precursor de D-serina, D-cicloserina, una sal de D-cicloserina, un éster de D-cicloserina, un precursor de D-cicloserina, una D-cicloserina alquilada, N,N-dimetilglicina, una sal de N, N-dimetilglicina, un éster de N,N-dimetilglicina, una N,N-dimetilglicina alquilada y N,N,N-trimetilglicina alquilada.

30 **[0090]** En ciertos ejemplos de la divulgación, la composición está sustancialmente libre de D-cicloserina cuando el agonista es D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada, o un precursor de D-alanina; y cuando el agonista es D-cicloserina, una sal de D-cicloserina, un éster de D-cicloserina, un precursor de D-cicloserina o D-cicloserina alquilada, la composición farmacéutica comprende una cantidad del agonista equivalente a 105-500, mg de D-cicloserina.

Inhibidor del transportador de glicina.

35 **[0091]** Los inhibidores del transportador de glicina adecuados para los usos descritos en el presente documento son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los inhibidores adecuados del transportador de glicina incluyen, pero no se limitan a, sarcosina (N-metilglicina), N-[3-(4'-fluorofenil)-3-(4'-fenilfenoxi)propil]sarcosina, (+)N[3-(4'-fluorofenil)-3-(4'-fenilfenoxi)propil]sarcosina (NFPS), compuestos piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinil piperidina (véase, por ejemplo, WO/2005/094514, Pinard et al. (2008) Bioorg Med Chem Lett. 18 (18): 5134-5139; Boulay et al. (2008) Pharmacol Biochem Behav. 91 (1): 47-58; Lindsley et al. (2006) Curr Top Med Chem. 6 (17): 1883-1896; Depoortere et al. (2005) Neuropsychopharmacology 30 (11): 1963-1985; Brown et al. (2001) Bioorg Med Chem Lett. 11 (15): 2007-2009). Otros inhibidores del transportador de glicina incluyen, pero no se limitan a, N-{3-[5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}éster glicoeftílico, N-{3-[5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina éster etílico, N-{3-[5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}glicina, N-{3-[5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[1-(3-trifluorometilfenilo)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metil (1-etil) glicina, N-{3-[1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilalanina, N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metil (1-etil) glicina, N-{3-[4-cloro-1-(3-metil-4-fluor)-openil]-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[4-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[5-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilalanina, N-{3-[6-cloro-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[6-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[6-cloro-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[6-cloro-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[5-fluoro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[5-fluoro-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[5-trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[5-trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilalanina, N-13-[5-ciano-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-3-[5-ciano-1-(4-cianofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilalanina, N-{3-[5-ciano-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[5-cloro-1-(4-clorofenil)-indan-1-il]-1-propil}N-metilglicina, N-{3-[5-cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-1-propil}N-metilalanina, N-{3-[3-ciclo-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-

propil]-N-metilglicina, N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-S-dihidro-benzofurano-1-il)-propil]-N-metilglicina, N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-N-metilalanina, N-[3-[1-(4-Fluoro-fenil)-3-dimetil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[5-Bromo-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil]-N-metilglicina, N-[2-[1-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-(3-metil-1-fenil-1H-indente-1-il)-propil]-N-metilglicina, N-[3-(5-cloro-1-tiofen-2-il-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilglicina, N-[3-(5-cloro-1-tiofen-2-il-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilglicina (1-etil)-glicina, N-[3-(3-metil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilalanina, N-[3-(3-metil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil]-N-metilalanina, N-[3-(3,3-Dimetil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil]-N-metilalanina, N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil]-N-metilglicina, N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil]-N-metilglicina, N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilalanina, N-[3-(3,3-Dimetil-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilalanina, N-[3-(3,3-Dimetil-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilglicina, N-[3-(1-fenil-1,3-dihidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-N-metilalanina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-indan-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-3,3-dietil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilalanina, N-[2-(3-metil-1-fenil-indan-1-il)-etil]-amino-N-metilalanina, N-[3-(1-fenil-(1H)-inden-1-il)-propil]-N-metilalanina, N-[3-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil]-N-metilalanina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-iso-benzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-tiofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[2-[1-(4-cloro-fenil)-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2,5-diclorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3,4-diclorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-fenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propilo]-N-metil-glicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2,5-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina, N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3,4-diclorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propilo]-N-metilglicina y N-[3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil]-N-metilglicina (ver, por ejemplo, Patente de EE.UU. 6,921,774), u otros inhibidores basados estructuralmente no de glicina, de N-metilglicina (ver, por ejemplo, Harsing et al. (2006) Current Medicinal Chemistry, 13: 1017-1104).

Agentes activos adicionales.

[0092] En ciertos ejemplos de la divulgación, las aplicaciones pueden implicar administrar productos neurofarmacéuticos adicionales y otros agentes terapéuticos en lugar de o en conjunción con los agentes descritos anteriormente.

[0093] En ciertos ejemplos de la divulgación, tales agentes incluyen, pero no se limitan a diazepam, bromazepam, prazepam, clordiazepóxido, clobazam, estazolam, flurazepam, Clonazepam, temazepam, triazolam, alprazolam, midazolam, brotizolam, nitrazepam, flunitrazepam, oxazepam, Quazepam, Lorazepam, Temazepam, Triazolam, Zolpidem, Zopiclona, Zaleplon, Clorpromazina, Tioridazina, Mesoridazina, Flufenazina, Perfenazina, Trifluoperazina, Tiotixeno, Haloperidol, Loxapina, Molindona, Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Haloperidol decanoato, Flufenazina decanoato, Flufenazina enantato, Risperdal Consta, Amitriptilina, Amoxapina, Bupropion, Bupropion SR, Citalopram, S-Citalopram, Clomipramina, Desipramina, Doxepina, Duloxetina, Milnacipran, Fluoxetina, Fluvoxamina, Imipramina, Isocarboxazida, Lamatrogina, Litio, Topiramato, Gabapentina, Carbamazepina, Oxacarbazepina, Valporato, Maprotilino, Memantina, Mirtazapina, Brofaromina, Gepirona, Moclobemida, Fisostigmina, Nicotina, huperzina alfa, vitamina C, vitamina E, carotenoides, ginkgo biloba, estatinas, nefazodona, nortriptilina, paroxina, fenelzina, protriptilina, sertralitina, protriptilina, Trimipramina, Amoxapina, isoniazida, iproniazida, venlafaxina, Velafaxina XR, mianserina, reboxetina, selegilina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, velafaxina XR, anfetamina, modafinilo, desoxina, metamfetamina, arecolina, Dexmetilfenidato (Focalin, Focalin XR), dextroamfetamina (Dexedrina, Cápsulas de Dexedrina, Dextroamfetamina ER, Dextrostat), metilfenidato (Concerta, Daytrana, Metadato CD, Metadato ER, Metilin, Metilin ER, Ritalin, Ritalin-LA, Ritalin-SR), dimesilato lisdexamfetamina (Vyvanse), mezcla de anfetamina (Adderall, Adderall XR), Atomoxetina (Strattera), clorhidrato de clonidina (catapres), clorhidrato de guanfacina (tenex), cocaína, pemolina, donepezilo, tacrina, rivastigmina, acetofenazina, cloprotixeno, droperidol, pimozida, butaperazina, carfenazina, remoxiprida, piperacetazina, sulfpirida, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona, lamotrigina (LAMICTAL®), memantina (AXURA®, AKATINOL®, NAMEND A®, EBIXA®, ABIXA®), aracolina, acamprosato, tetrabenazina (XENAZINE®, NITOMAN®), RILUTEK® (riluzol), y similares.

Formulaciones compuestas

[0094] En ciertos ejemplos de la divulgación, los agentes descritos en el presente documento (por ejemplo, ácido benzoico, sal de ácido benzoico, o derivado del mismo y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, o derivado del mismo) y un neurofarmacéutico (por ejemplo, como se describe en el presente documento) se administran por separado, ya sea simultánea o secuencialmente. Los agentes están disponibles comercialmente en formulaciones farmacéuticamente aceptables adecuadas.

[0095] En ciertos ejemplos de la descripción, sin embargo, los agentes, por ejemplo, ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico, o de otro derivado de ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico, u otro ácido sórbico derivado y neurofarmacéutico (por ejemplo, antidepresivos, antipsicóticos, psicoestimulantes, estabilizadores del ánimo, ansiolíticos, terapéuticos para el TDAH, agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer y otros psicotrópicos, etc.) se proporcionan como formulaciones combinadas para administración por cualquiera de una variedad de modalidades, incluyendo, pero no limitado a la administración oral, administración rectal, inyección, administración transdérmica, administración de depósito subcutáneo, administración transnasal y similares. Los métodos de preparación de formulaciones combinadas son bien conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, 15ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1980), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición de 2005, Lippincott Williams & Wilkins, y similares).

[0096] Por ejemplo, para administración oral, el (los) agente(s) activo(s) (por ejemplo, ácido benzoico, sal o derivado, y/o ácido sórbico, sal, o derivado, y antipsicótico) se pueden combinar con uno o más excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. En las formulaciones de obleas, por ejemplo, diferentes capas que comprenden la oblea pueden contener diferentes agentes. De manera similar, las cápsulas de liberación en el tiempo pueden comprender múltiples agentes activos. Tales composiciones y preparaciones se formulan típicamente para suministrar la concentración deseada de agente(s) durante el período de tiempo deseado.

[0097] De manera similar, para los inyectables, los agentes activos se pueden combinar en una única formulación inyectable.

Kits

[0098] En el presente documento se describen kits para tratar (por ejemplo, mitigar uno o más síntomas de) un trastorno neuropsiquiátrico. Los kits comprenden preferiblemente un recipiente o recipientes que contienen las combinaciones de agentes activos descritos en este documento, ya sea en formulaciones separadas o como una única formulación "combinada". El o los agentes pueden proporcionarse en una formulación de dosis unitaria (por ejemplo, supositorio, tableta, comprimido, parche, etc.) y/o pueden combinarse opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0099] En ciertos ejemplos de la divulgación, los kits comprenden ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, o un derivado del mismo y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, o un derivado del mismo, y un neurofarmacéutico (por ejemplo, un antipsicótico). Los agentes pueden estar en contenedores separados o en el mismo contenedor.

[0100] Además, los kits incluyen opcionalmente etiquetado y/o materiales de instrucción que proporcionan las direcciones (es decir, protocolos) para la práctica de la utilización de los "agentes terapéuticos" o "profilácticos". Los materiales de instrucción preferidos describen el uso de combinaciones de agentes como se describe en el presente documento para mitigar los síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico y/o para prevenir la aparición o el aumento de uno o más de dichos síntomas en un individuo con riesgo de tal trastorno. Los materiales de instrucción también pueden, opcionalmente, enseñar dosis preferidas/regimiento terapéutico, contraindicaciones y similares.

[0101] Mientras que los materiales de instrucción típicamente comprenden materiales escritos o impresos, no están limitados a los mismos. Se contempla cualquier medio capaz de almacenar dichas instrucciones y comunicarlas a un usuario final. Dichos medios incluyen, entre otros, medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, discos magnéticos, cintas, cartuchos, chips), medios ópticos (por ejemplo, CD ROM) y similares. Dichos medios pueden incluir direcciones a sitios de Internet que proporcionan dichos materiales de instrucción.

EJEMPLOS

[0102] Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar la invención

[0103] El tratamiento por los agentes que mejoran la neurotransmisión de N-metil-D-aspartato ha ganado atención como una alternativa para los pacientes que no responden a los psicotrópicos disponibles, incluida la medicación antipsicótica. Sin embargo, la eficacia de la mejora de NMDA individual está limitada a las dosis típicas. Creemos que una combinación de agentes potenciadores de NMDA brindará una mejor eficacia clínica que un agente individual solo. Para evaluar esta hipótesis, aplicamos la estrategia combinacional en el mejor modelo neurofisiológico aceptado de esquizofrenia en roedores, habituación de sobresalto e inhibición prepulso (IBP).

[0104] La respuesta de sobresalto se compone de una constelación de los reflejos provocados por repentinos estímulos relativamente intensos. Ofrece muchas ventajas como medida de comportamiento de la actividad del sistema nervioso central cuando se produce mediante estímulos acústicos (ráfaga de ruido), eléctricos (cutáneos), táctiles (soplos de aire) o visuales (destellos de luz). El reflejo de sobresalto ha servido como una herramienta para estudiar las propiedades fundamentales de la función nerviosa de los estados conductuales complejos y los procesos cognitivos.

[0105] El cerebro anterior modula varias formas de plasticidad de sobresalto incluyendo la habituación y PPI. Los cambios en la magnitud del sobresalto a través de repetidas presentaciones de estímulos (habituación y sensibilización) representan las formas simples de aprendizaje. La cuantificación de la habituación del sobresalto y la sensibilización en roedores tiene una relevancia fisiológica directa para la función del SNC humano. De hecho, los modelos de fisiología animal más aceptados para la esquizofrenia son la habituación del sobresalto y el IBP.

[0106] Por lo tanto, para ensayar la hipótesis de que el tratamiento combinado del agente potenciador de NMDA tiene mejor eficacia que el agente individual solo, ensayamos la habituación de sobresalto y la IBP en animales que recibieron agentes únicos potenciadores de NMDA, sarcosina (N-metilglicina, un transportador de glicina-1 inhibidor), benzoato (un inhibidor de D-aminoácido oxidasa), la combinación de ambos agentes o el vehículo. También ensayamos la hipótesis en un modelo farmacológico bien aceptado de esquizofrenia, alteración de la anfetamina de la habituación del sobresalto y IBP.

Método

[0107] Para la investigación sistemática de los sistemas neurobiológicos que modulan la inhibición sensoriomotora, se investigó la magnitud del sobresalto. La magnitud del sobresalto se reduce cuando el estímulo del pulso va precedido de 30 a 500 mseg por un prepulso débil. Esta inhibición ("activación") de una respuesta motora provocada por un evento sensorial débil, denominado PPI, proporciona una medida operativa de la activación sensoriomotora. Los estímulos prepulso de 3, 6 o 12 dB por encima del ruido de fondo de 70 dB inhiben la respuesta de sobresalto provocada por los estímulos de pulso de 120 dB. Los estímulos utilizados en los estudios intramodales de la activación sensoriomotora del sobresalto acústico se realizan mediante el envío de un prepulso acústico discreto varios ms antes del pulso de sobresalto, con una intensidad por debajo del umbral del sobresalto. Mantener el intervalo entre los estímulos de pulso y prepulso constante a 100 ms, generalmente produce niveles adecuados de PPI, que varían de 20% a 80% de inhibición.

[0108] Para la habituación, presentamos seis ensayos de un único estímulo acústico para cada ratón. Para proporcionar un entorno acústico consistente y para enmascarar ruidos externos, mantenga un nivel de ruido de fondo continuo de 70 dB dentro de cada cámara de sobresalto. Recogimos el pico o la respuesta promedio de cada ratón en cada uno de los seis ensayos, luego promediamos las seis respuestas juntas para cada ratón. Se realizaron cinco pruebas más al final del PPI. Los resultados se promediaron y se compararon con los seis ensayos originales. La diferencia de las respuestas de sobresalto entre los seis primeros ensayos y los últimos cinco ensayos se consideró la cantidad de habituación. Los análisis incluyen la variable independiente (p. ej., tratamiento con vehículo o fármaco) como un factor en los análisis de varianza (ANOVA) en las medidas dependientes (diferencia del promedio de los primeros y últimos seis ensayos).

[0109] Hubo un total de 36 ensayos en los experimentos. Los tres estímulos prepulso tuvieron una duración de 20 mseg. Para cada ratón, se determinaron las siguientes métricas: 1) Magnitud de respuesta promedio en los ensayos de 1 a 6 y 32 a 36 de solo pulsos; 2) Magnitud de respuesta promedio en cada uno de los cuatro tipos de ensayos entre los ensayos 7 y 31 inclusive (es decir, diez ensayos de solo pulsos y cinco en cada una de las tres variaciones de prepulso). El primer bloque de ensayos de solo pulso se analizó como medidas de la reactividad del sobresalto. Los primeros y últimos bloques de los ensayos de solo pulsos se analizaron juntos en un ANOVA de medidas repetidas para evaluar la habituación del sobresalto acústico en la sesión de prueba. Los cuatro valores (3, 6 o 12 dB sobre el fondo) derivados de los ensayos 7 a 31 se utilizaron para evaluar el PPI que se calculó para cada ratón como:

Puntuación porcentual: $PPI = 100\% \times \frac{\text{[unidades solo de pulso - (prepulso + unidades de pulso)]}}{\text{unidades solo de pulso}}$.

[0110] 129 ratones adultos machos SVE se ensayaron en la línea base. Cuatro grupos de 10 ratones cada uno se trataron con sarcosina (200 mg/kg), benzoato (100 mg/kg), una combinación de sarcosina y benzoato (las mismas dosis que el tratamiento individual) o con vehículo durante una semana antes de la prueba. Los ratones continuaron recibiendo el medicamento hasta una semana después, cuando se administró anfetamatina (10 mg/kg) 30 minutos antes de los experimentos.

Resultados

[0111] Se encontró que no había diferencias en la habituación al inicio del estudio (cuando no se había administrado

ningún fármaco) entre los grupos (Figura 1, grupo de la izquierda). Pero los tratamientos de combinación inducen un efecto de habituación más fuerte que el tratamiento con benzoato o sarcosina solo (Figura 1, grupo intermedio). El efecto del benzoato, sin embargo, fue cercano al tratamiento combinado. La misma tendencia de habituación (tratamiento combinado>benzoato>sarcosina) fue evidente cuando se administró anfetamina e interrumpió la habituación (Figura 1, grupo de la derecha). La combinación es mejor que el tratamiento individual para mejorar la habituación (Figura 1, centro). El tratamiento de combinación corrigió la interrupción inducida por la anfetamina de la habituación al estado normal, mientras que el tratamiento único de NMG o benzoato corrige parcialmente el déficit (Figura 1, grupo de la derecha). Sin embargo, el efecto del benzoato es mejor que la sarcosina y casi se observa en el tratamiento de combinación.

[0112] Para la PPI, encontramos que en general el prepulso más fuerte inhibía más la respuesta del pulso (inhibición de 525 Hz>487Hz>468Hz) (Figura 2). La anfetamina interrumpió la inhibición en todos los tratamientos. Esta interrupción por anfetamina es más pronunciada en los ratones tratados con vehículo (columna izquierda), parcialmente corregida por sarcosina (NMG) o benzoato (columnas del centro 2) y se corrigió mejor mediante el tratamiento de combinación (columna derecha).

Conclusión

[0113] En el modelo animal más aceptado de esquizofrenia, que prueba la activación sensorial, encontramos que el tratamiento de combinación mejora la habituación de sobresalto y el IBP significativamente más que el agente individual solo. El efecto del benzoato fue casi un tratamiento de combinación en la habituación.

Tratamiento de la esquizofrenia con benzoato de sodio, un inhibidor de D-aminoácido oxidasa

[0114] La esquizofrenia es un trastorno mental devastador con alta morbilidad y mortalidad, que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Además, el cuidado de la esquizofrenia es extremadamente costoso en términos de costos directos e indirectos. La manifestación clínica de la esquizofrenia consta de tres dominios: síntomas positivos, síntomas negativos y déficits neuropsicológicos que se abordan de manera deficiente en la actualidad.

Necesidad terapéutica de la esquizofrenia más allá de la clozapina

[0115] La farmacoterapia de la esquizofrenia se ha desarrollado durante medio siglo. Los antipsicóticos convencionales, que bloquean la mayoría de los receptores D2 de dopamina, solo ejercen efectos sobre los síntomas positivos. Se ha sugerido que los antipsicóticos atípicos más nuevos dirigidos a los receptores de dopamina D2 y serotonina 5HT2 son superiores a los agentes convencionales en términos de eficacia para los síntomas positivos, los síntomas negativos y los déficits cognitivos. A pesar de esto, hubo un porcentaje considerable de pacientes resistentes o solo parcialmente respondedores a los medicamentos disponibles. Además, los perfiles de efectos secundarios de los agentes antipsicóticos de segunda generación son significativos, como hipotensión, convulsiones, sedación, aumento de peso, hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperlipidemia y anomalías hematológicas, limitan su uso clínico. Por último, la mayoría de los pacientes esquizofrénicos todavía padecen una enfermedad de por vida y una función deteriorada.

Materiales y métodos

Sujetos

[0116] El protocolo de investigación fue ensayado por las Juntas de Revisión Institucional (IRB) del instituto. Los pacientes fueron evaluados por los psiquiatras de investigación. Después de la descripción completa del estudio a los sujetos, se obtuvo un consentimiento informado por escrito de acuerdo con las pautas de la IRB. La entrevista clínica estructurada para el DSM-IV se realizó para el diagnóstico. Los pacientes que participaron en este estudio si 1) estaban físicamente sanos y tenían todas las evaluaciones de laboratorio (incluida la rutina de orina/sangre, pruebas bioquímicas y electrocardiograma) dentro de los límites normales, 2) de 18 a 60 años, 3) cumplían los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia (2), 4) no tuvo diagnóstico DSM-IV de abuso o dependencia de sustancias (incluido el alcohol), 5) sistemáticamente sintomático sin fluctuación y las dosis de antipsicóticos no se modificaron durante al menos 3 meses, y 6) tuvieron un puntaje total de línea de base mínima de 60 en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) (3).

Diseño del estudio

[0117] La dosificación para los antipsicóticos concurrentes (todos los antipsicóticos atípicos), era una estrategia óptima de dosificación para minimizar los efectos secundarios, especialmente los efectos secundarios extrapiramidales (EPS), y todavía puede producir una eficacia favorable. Después de haber logrado una respuesta óptima al tratamiento, las dosis de antipsicóticos de los pacientes permanecieron constantes durante al menos tres meses antes de la inscripción en el estudio y se mantuvieron en los mismos regímenes antipsicóticos para el período de estudio. Todos los pacientes son tratados con antipsicóticos atípicos, la risperidona en su mayoría.

[0118] Todos los pacientes fueron asignados al azar en condiciones de doble ciego para recibir un ensayo de 6 semanas de placebo, o benzoato de sodio (1 g) al día. Los pacientes se asignaron al azar en grupos de seis sujetos, sin estratificación, a través de una tabla de aleatorización generada por computadora para recibir placebo o fármacos activos en una proporción de 1:1. Para garantizar el ocultamiento de la asignación al azar, se proporcionó la medicación del estudio en contenedores codificados con el suministro de cápsulas de placebo de apariencia idéntica o de compuestos activos. El farmacéutico de la investigación implementó la asignación aleatoria y la asignación del tratamiento enmascarado se comunicó por teléfono al personal de investigación. Pacientes, cuidadores e investigadores (excepto el farmacéutico investigador) fueron enmascarados a la tarea. El cumplimiento y la seguridad del paciente fueron supervisados de cerca por los psiquiatras de investigación y el personal de enfermería para pacientes hospitalizados.

Medidas

[0119] Las medidas de resultado primarias fueron los cambios psicopatológicos medidos por PANSS (3) y, Escalas para la evaluación de síntomas negativos (SANS) (4) puntuaciones totales, Escala de calidad de vida (10 elementos para uso hospitalario) (1, 5) y Evaluación global de la función (Eje V en el DSM IV) (2). Un análisis secundario tuvo como objetivo explorar si los resultados positivos (si los hubiera) de la PANSS o SANS se debieron a un efecto general en todos los componentes o a un efecto en un (unos) componente(s) específico(s).

[0120] Análisis de factor por PANSS revelaron 5 componentes: positivo, negativo, cognitivos, depresión y excitación (3). Para la evaluación de los síntomas negativos, a priori elegimos SANS en lugar de PANS S -negativo para evitar comparaciones múltiples porque SANS es más integral, consta de cinco subescalas: afecto embotado, alergia, apatía, anhedonia/asocialidad y atención (4). No obstante, también presentamos los hallazgos en el componente negativo de PANS S. De los 21 elementos originales en la escala de Calidad de Vida (5), 10 (actividad social, iniciativas sociales, retiro social, sentido del propósito, motivación, curiosidad, anhedonia, inactividad sin rumbo, capacidad de empatía, interacción emocional) se seleccionan para el ambiente de hospitalización (1). La Evaluación global de la función (GAF, Eje V en el DSM IV) incluye síntomas en los anclajes (2). Los evaluadores de GAF recibieron instrucciones de ignorar los componentes de los síntomas.

[0121] Evaluaciones de efectos secundarios incluyen la Simpson-Angus Rating Scale para EPS (6), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) para la discinesia (7), y Barnes Akathisia Scale (8). Los efectos secundarios sistémicos de los tratamientos se evaluaron mediante exámenes físicos y neurológicos de rutina, pruebas de laboratorio y se revisaron mediante la aplicación de la Escala de calificación de los efectos secundarios de Udvalg para Kliniske Undersogelser (UKU) (9).

[0122] Las calificaciones clínicas fueron realizadas por los psiquiatras de investigación que fueron entrenados y experimentados en las escalas de calificación. La confiabilidad entre evaluadores fue analizada con la prueba ANOVA. Solo los evaluadores que alcanzaron los coeficientes de correlación intraclase de 0,90 o más durante el entrenamiento previo al estudio pudieron calificar a los pacientes del estudio. Para mantener una alta confiabilidad entre los evaluadores y para evitar la desviación de los evaluadores, los evaluadores se reunieron al menos una vez al mes para capacitarse y volver a realizar las pruebas de confiabilidad. Para minimizar la variabilidad entre evaluadores, los pacientes individuales fueron evaluados por el mismo psiquiatra de investigación durante todo el ensayo. Las evaluaciones se completaron al inicio y al final de las semanas 2, 4 y 6.

Análisis estadístico

[0123] Las características demográficas y clínicas de los pacientes, las dosis antipsicóticas, tasa de respuesta, y los efectos secundarios entre los grupos se compararon mediante pruebas Kruskal Wallis (o pruebas de ANOVA si la distribución era normal) para variables continuas y por pruebas de Chi-cuadrado (o pruebas exactas de Fisher) para variables categóricas.

[0124] Se aplicó regresión lineal múltiple con el método de ecuación de estimación generalizada (GEE) (10) para el tratamiento por análisis de interacción de tiempo (0, 2, 4, 6 semanas), que comparó simultáneamente los grupos de tratamiento usando un único análisis y permitió control de la psicopatología de base. Los resultados de los modelos GEE se analizaron mediante el procedimiento "PROC GENMOD" de SAS/STAT (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) con AR (autorregresiva) (i) estructura de correlación de trabajo utilizando el modelo marginal. Dado que hay tres grupos de comparación, el grupo de placebo se seleccionó para compararse con los dos grupos de tratamiento activos. Debido a que ANOVA y la regresión lineal múltiple se pueden aplicar solo si la distribución de los valores de respuesta es normal, examinamos el patrón de distribución utilizando el paquete "Kolmogorov D" en SAS/INSIGHT v8.2. Todas las pruebas de hipótesis fueron bilaterales y se realizaron en los niveles de .05 alfa. Para comparar los tratamientos, se calcularon los tamaños del efecto entre el punto final y la línea de base.

Resultados

[0125] En este ensayo piloto, placebo, aleatorizado, doble ciego (aún no publicado), encontramos que la terapia complementaria con benzoato de sodio 1000 mg/día (n = 18) puede mejorar significativamente los síntomas

positivos y negativos y la calidad de vida que placebo (n = 18) en pacientes con esquizofrenia (Fig. 3). El benzoato también produjo una buena seguridad y tolerabilidad. Los efectos secundarios emergentes del tratamiento también fueron similares entre los grupos de benzoato y placebo. Todos estos efectos secundarios fueron leves, de corta duración y no justificaron el tratamiento médico.

[0126] Hemos optimizado el tratamiento de la esquizofrenia al reconfirmar la eficacia y seguridad de la combinación de risperidona (ris)-benzoato (RBC). Descubrimos que los glóbulos rojos eran superiores a la risperidona (aumento) (placebo añadido) en todos los dominios clínicos, incluida la función cognitiva y la calidad de vida y su seguridad es igual al tratamiento de aumento (complemento del placebo). Este resultado beneficioso proporcionará un nuevo tratamiento para la esquizofrenia y reducirá notablemente el costo social de este trastorno mental grave.

[0127] Después de la aclimatación al menos 7 días en las instalaciones de animales antes del inicio de las pruebas de comportamiento, los animales (ratas) se sometieron a la prueba de natación forzada (FST). El método de la FST se ha utilizado en estudios previos en animales sobre la depresión, que fue modificado por Cryan a partir de la FST de Porsolt. (Porsolt et al, 1977; Cryan et al, 2002) El ensayo se realizó con un cilindro acrílico (diámetro, 20 cm; altura, 40 cm) lleno a una altura de 30 cm con agua a 25°C. Las ratas se procesaron a un baño de acondicionamiento de 15 minutos. Después de 24 horas después de su primera exposición, las ratas se colocaron de nuevo en el aparato de natación durante 5 minutos. El comportamiento de las ratas se observó 5 min después de la administración de varios tratamientos farmacológicos o solución salina al 0,9% (control). Todas las pruebas de comportamiento se realizaron entre las 1600-1800 h. El día del estudio, los períodos totales de inmovilidad durante el período de prueba de 5 minutos se registraron utilizando el programa de análisis Etho Vision Basic V 3,1 (Noldus, Wageningen, Países Bajos). Para el presente experimento, el umbral de inmovilidad se estableció en 15% y se eligió un intervalo de promedio fijo de 1 segundo para suavizar el parámetro de movilidad en el software Etho Vision. Por debajo del umbral inmóvil, el animal se considera inmóvil. Usando los ajustes, la actividad de todas las ratas se analizó de forma automática y cuantitativa para determinar la movilidad y el número de cruces de la línea central vertical en la FST.

Tabla 1. Efectos del tratamiento con benzoato de sodio y sorbato de potasio en la prueba de natación forzada.

	Vehículo	Benzoato de sodio (500 mg/kg)	Sorbato de potasio (500 mg/kg)
Tiempo de inmovilidad (%)	46,94 ± 4,6	40,17 ± 3,3 (p <0,05)	27,64 ± 6,2 (p <0,01)

[0128] La tabla indica las puntuaciones de las escalas de comportamiento de FST en tres grupos de tratamiento. Como puede verse, tanto el benzoato de sodio como el sorbato de potasio disminuyen la duración de la inmovilidad significativamente en comparación con el grupo de control del vehículo.

REIVINDICACIONES

1. Ácido benzoico o una sal de ácido benzoico para uso en un método para mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico, en donde

la sal de ácido benzoico se selecciona del grupo que consiste en benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio y benzoato de litio, en donde la cantidad de ácido benzoico o sal de ácido benzoico es suficiente para mitigar uno o más de dichos síntomas y varía de aproximadamente 5 mg a 500 g; y

el trastorno neuropsiquiátrico es la depresión, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la pérdida de la cognición, la enfermedad bipolar, la ansiedad, el trastorno de pánico o el trastorno obsesivo-compulsivo.

2. Ácido benzoico o una sal de ácido benzoico para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la pérdida en la cognición se selecciona del grupo que consiste en olvido benigno, deterioro cognitivo leve, demencia y trastorno de Alzheimer.

3. Una composición para uso en un método para mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico, **caracterizada porque** la composición comprende cantidades efectivas de un primer y un segundo compuesto activo, en donde

el trastorno neuropsiquiátrico es la depresión, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la pérdida de la cognición, la enfermedad bipolar, la ansiedad, el trastorno de pánico o el trastorno obsesivo-compulsivo; el primer compuesto es un neurofármaco para mitigar uno o más de dichos síntomas; y el segundo compuesto es ácido benzoico o una sal de ácido benzoico, en donde la sal de ácido benzoico se selecciona del grupo que consiste en benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio y benzoato de litio, y la cantidad del segundo compuesto es suficiente para aumentar la eficacia de dicho primer compuesto y varía de aproximadamente 5 mg a 500 g.

4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es depresión y el neuropsofármaco es un estabilizador del estado de ánimo y/o un fármaco antidepresivo.

5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el fármaco estabilizador del estado de ánimo y/o antidepresivo se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de monoaminoxidasa (MAOI), un antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo tetracíclico (TeCA), inhibidor de recaptación de serotonina selectiva (SSRI), un noradrenérgico y serotoninérgico específico antidepresivo (NASSA), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina, y un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI).

6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el fármaco estabilizador del estado de ánimo y/o antidepresivo se selecciona del grupo que consiste en una fluoxetina, paroxetina, escitalopram, citalopram, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina, milnacipram, duloxetina, mirtazapina, mianserina, reboxetina, bupropión, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, desipramina, trimipramina, clomipramina, desipramina, brofaromina, gepirona, moclobemida, isoniazida e iproniazida.

7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el trastorno neuropsiquiátrico es un trastorno de hiperactividad por déficit de atención, y el neurofármaco es un medicamento para el TDAH.

8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la medicación para el TDAH se selecciona del grupo que consiste en una estatina, una anfetamina, modafinilo, desoxina, metanfetamina, cocaína, arecolina, dexmetilfenidato, dextroamfetamina, metilfenidato, lisdexamfetamina dimesilato, mezcla de sales de anfetamina, atomoxetina, clorhidrato de clonidina, clorhidrato de guanfacina, arecolina y pemolina.

9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el trastorno neuropsiquiátrico **se caracteriza** por una pérdida en la cognición y el neurofármaco es un medicamento para mejorar la cognición.

10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la pérdida en el trastorno cognitivo se selecciona del grupo que consiste en olvido benigno, deterioro cognitivo leve, demencia y trastorno de Alzheimer.

11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la medicación para mejorar la cognición se selecciona del grupo que consiste en selegilina, clorhidrato de donepezilo, tacrina, rivastigmina, memantina, fisostigmina, sales de litio, nicotina, arecolina, huperzina alfa, selegilina, riluzol, vitamina C, vitamina E, carotenoides y extracto de Ginkgo Biloba.

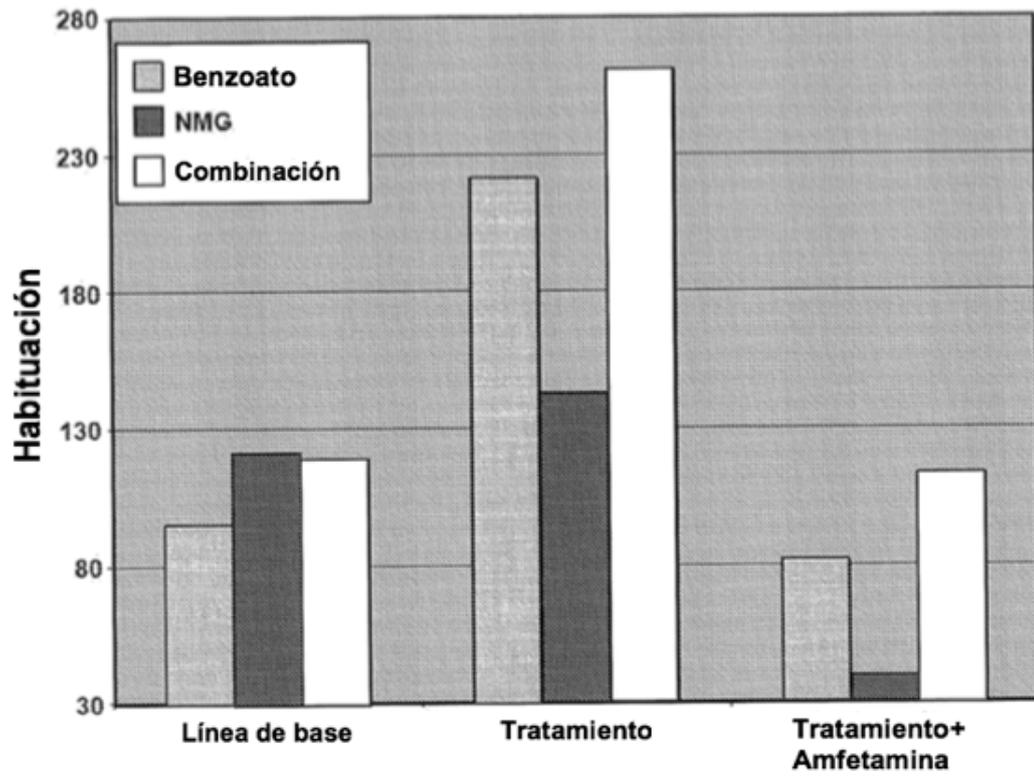


Fig. 1

PPI de tratamientos

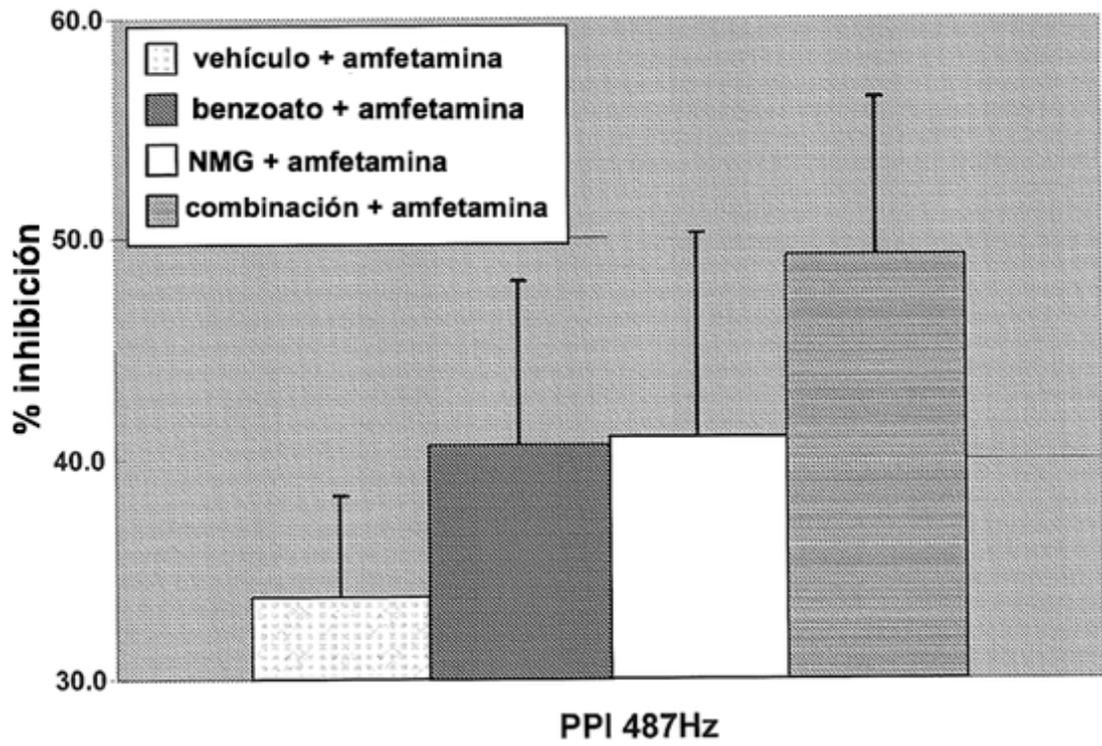


Fig. 2

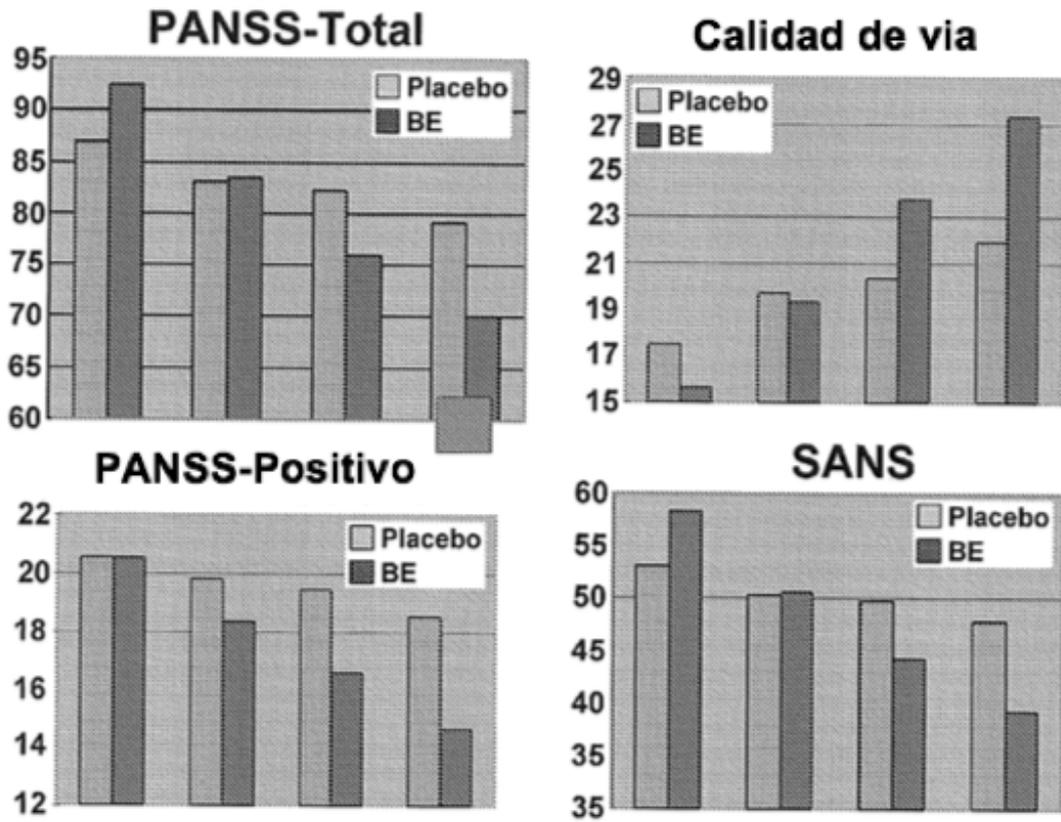


Fig. 3