

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 746**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2013 E 17181057 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3263108**

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

30 Prioridad:

12.07.2012 US 201261741115 P

12.07.2012 US 201261741114 P

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

04.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

JAVITT, DANIEL C.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 764 746 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

Antecedentes de la invención

10 La esquizofrenia es un síndrome clínico asociado con síntomas psicóticos como delirios y alucinaciones, así como una disminución de la función en áreas como el trabajo, las relaciones sociales o el cuidado personal.

15 El diagnóstico de esquizofrenia se puede determinar utilizando libros de texto estándar de la técnica, como el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría. Los síntomas de la esquizofrenia generalmente se miden usando escalas de calificación como la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS).

Los síntomas de la esquizofrenia se tratan con medicamentos antipsicóticos, que funcionan principalmente mediante el bloqueo de los receptores de dopamina D2.

20 Los antipsicóticos pueden dividirse en típicos (p. ej. Clorpromazina, haloperidol. Perfenazina) frente a atípicos (p. ej. Amisulprida, aripiprazol, asenapina, bioanserina, bifeprunox, cariprazina, clotiapina, clozapina, iloperidona, lurasidona, mosapramina, peridona, operzapina, operza, olanzapina, olanzapina, risperidona, sertindol, sulpirida, ziprasidona, zotepina) según la unión al receptor, los efectos preclínicos y el perfil de efectos secundarios. Las dosis clínicamente efectivas de medicamentos antipsicóticos típicamente producen > 60 % de ocupación de los
25 receptores de dopamina D2. Los antipsicóticos atípicos pueden ser antagonistas D2 parciales o completos y también pueden tener actividad en los tipos adicionales de receptores de catecolaminas y serotonina, incluidos los receptores 5-HT2A y 5-HT2C y los receptores adrenérgicos alfa1 y alfa2. Los antipsicóticos atípicos también pueden afectar a otros tipos de receptores, como los receptores colinérgicos muscarínicos.

30 La depresión mayor 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. Los síntomas de depresión mayor generalmente se miden usando escalas de calificación como la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) o el Inventario de Depresión de Beck (BDI). Además de incluir síntomas relevantes para el estado de ánimo deprimido, el HAM-D también contiene síntomas sensibles a la psicosis, incluidos los elementos de culpa, despersonalización/desrealización y paranoia. La depresión mayor también puede estar asociada con síntomas de
35 ansiedad, que pueden medirse con escalas de calificación como la Escala de calificación de Hamilton para la ansiedad (HAM-A). Los trastornos depresivos se dividen en depresión mayor (MDD) y depresión bipolar (BPD), que pueden diagnosticarse utilizando los criterios establecidos en el Manual de diagnóstico y estadística, cuarta edición, publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV), que también proporciona una descripción adicional de los trastornos mentales. La depresión mayor también puede ocurrir con y sin características melancólicas. Además, los síntomas depresivos pueden ocurrir en el contexto de los trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, los trastornos disociativos, los trastornos de la personalidad o los trastornos de adaptación con estado de ánimo deprimido (DSM-IV).

45 Los tratamientos actuales para la depresión mayor consisten principalmente en antidepresivos más antiguos, como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) (por ejemplo, imipramina, amitriptilina, desipramina, clomipramina) que se desarrollaron por primera vez en la década de 1960 y agentes más nuevos como los antidepresivos tetracíclicos. (TeCA), p. Ej. Amoxapina, setiptilina, maprotilina, mianserina, mirtazapina), serotonina (SSRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (SNRI) (p. Ej., Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, duloxetina, venlafaxina, dapoxetina, indalprina, valzodona). Estos agentes funcionan modulando los niveles
50 cerebrales de monoaminas, en particular norepinefrina y serotonina, y/o bloqueando los receptores 5-HT2A. Los IMAO y los ATC se consideran agentes de "espectro más amplio" que los SSRI/SNRI que se desarrollaron posteriormente. Los MAOI, TCA, TeCA, SSRI y SNRI pueden considerarse colectivamente antidepresivos tradicionales.

55 Los antipsicóticos también pueden ser efectivos en el tratamiento de la depresión. Los medicamentos antipsicóticos potencialmente beneficiosos incluyen, entre otros, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, clozapina, iloperidona, sertindol, asenapina, lurasidona, cariprazina.

60 Otros antipsicóticos y antidepresivos en desarrollo incluyen Valdoxan (agomelatine, AG0178) (Servier, Novartis), Lu AA21004 (Lundbeck, Takeda), F2695, levomilnacipran (Forest, Pierre Fabre), SEP-227162 (Sepracor), LuAA245da (Lundbeck, Takeda). SEP-225289 (Sepracor), Epivanserine (Sanofi-Aventis), SR463 9 (Sanofi-Aventis). LY12624803, HY10275 (Lilly, Hypnion), TI-301/LY156735 (Tikvah Therapeutics), Lonasen (bioanserin, Dainippon), LU 31-130 (Lundbeck), SLV313 (Solvay). Edivoxetina (LY2216684, Lilly), OPC-34712 (Otsuka/Lundbeck), Vyvanse (lisdexamfetamina, Shire), BCI-224 (sacamelina, BrainCells), BCI-540 (clouracetam, BrainCells), BMS-82036 (BMS/AMRI).

65

Sin embargo, los enfoques de tratamiento actuales tienen limitaciones severas. Solo el 60-65 % de los pacientes responden al régimen inicial y entre los que responden, menos de la mitad alcanzan la remisión o se vuelven libres de síntomas. Las personas que no responden a un primer ciclo de tratamiento antidepresivo a menudo se cambian a un medicamento diferente, con resultados que generalmente son modestos e incrementales.

Los receptores 5-HT2A son un tipo de receptor para el neurotransmisor serotonina. Los antagonistas de 5-HT2A son compuestos que inhiben los efectos de los agonistas como la serotonina en los receptores de 5-HT2A. Los agonistas inversos son compuestos que, además, reducen la actividad por debajo de los niveles basales. Los antagonistas del receptor 5-HT2A pueden ser no selectivos para 5-HT2A frente a otros receptores de serotonina (por ejemplo, 5-HT2C), o selectivos para receptores 5-HT2A. Los antagonistas selectivos de 5-HT2A se pueden desarrollar y caracterizar utilizando procedimientos de ensayo estándar, como los descritos en la patente US-7.713.995 otorgada el 11 de mayo de 2010.

Los agentes que actúan como antagonistas no selectivos del receptor de serotonina incluyen ritanserina, ketanserina, seganserina e ICI -169369. Los agentes que actúan como antagonistas selectivos de 5-HT2A o agonistas inversos incluyen volinanserina (MDL100.907, también conocida como M100907), pruvanserina (EMD281014), eplivanserina, CYR-101 y pimavanserina (ACP-103). Los antagonistas selectivos del receptor 5-HT2A y los agonistas inversos se encuentran actualmente en desarrollo para el tratamiento de la depresión y la psicosis y se consideran posibles agentes antidepresivos/antipsicóticos.

Los antagonistas o agonistas inversos del receptor 5-HT2A adicionales se describen en la patente US-7.875.632 otorgada el 25 de enero de 2011; Patente US-7.868.176 otorgada el 11 de enero de 2011; Patente US-7.863.296 otorgada el 4 de enero de 2011; Patente US- 7.820.695 otorgada el 26 de octubre de 2010; y/o la patente US-7.713.995 otorgada el 11 de mayo de 2010. La depresión resistente al tratamiento se refiere a una forma de depresión que responde mal a los tratamientos disponibles actualmente y que puede tener diferentes mecanismos etiopatológicos subyacentes en comparación con otras formas de depresión. No se ha demostrado que las combinaciones de antidepresivos sean superiores a la monoterapia para la depresión refractaria y, por lo general, aumentan el riesgo de efectos secundarios y no se recomiendan.

El riesgo de suicidio aumenta significativamente en los trastornos depresivos, pero puede responder de manera diferencial a la medicación versus los síntomas depresivos en su conjunto. Cuando ocurre el suicidio, a menudo se acompaña de sentimientos de inutilidad o culpa inapropiada, así como pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida, y la culpa es un proxy aceptado para el suicidio. Si bien el riesgo de suicidio aumenta en sujetos con un trastorno depresivo, los medicamentos utilizados hasta la fecha para tratar los trastornos depresivos suelen aumentar, paradójicamente, las tendencias suicidas.

Una limitación importante en el uso de medicamentos antipsicóticos y antidepresivos es la responsabilidad de producir efectos secundarios conductuales, especialmente ansiedad, agitación y acatisia. Estos pueden diferenciarse de los síntomas de la enfermedad teniendo en cuenta tanto el curso temporal como los patrones específicos de los síntomas.

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

El uso de antidepresivos también está limitado por la responsabilidad de producir ansiedad, agitación y acatisia.

Las limitaciones de los antidepresivos se resumen en una advertencia de “recuadro negro” requerida por la FDA, como sigue: Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía se han reportado en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que dichos síntomas puedan representar los precursores de la suicidio emergente “(Trivedi et al., J Clin Psiquiatría. 72.765-774. 2011).

Al igual que con la acatisia inducida por antipsicóticos, actualmente no existen tratamientos conocidos para la ansiedad, agitación o acatisia inducida por antidepresivos.

La ansiedad y la acatisia pueden estudiarse en modelos animales, como los modelos de deserción de rata o inquietud, como se describe, por ejemplo, en Schdev y Brune, Modelos animales de acatisia aguda inducida por fármacos: una revisión. Neurosci Biobehav Rev 24: 269-277. 2000).

Los antipsicóticos y antidepresivos, incluidos los antagonistas del receptor 5-HT2A, también se pueden usar terapéuticamente en el tratamiento del trastorno bipolar (psicosis maníaco depresiva), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, trastornos de ansiedad, dolor y trastornos del desarrollo, incluido el autismo.

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

5 NMDAR se compone de múltiples subunidades denominadas GluN1, GluN2 y GluN3 (anteriormente NR1, NR2, NR3). Existen múltiples formas de GluN1, GluN2 y GluN3. En particular, las subunidades GluN2 se dividen en subformas GluN2A-D, que también se denominan subunidades NR2A-D. NMDAR puede consistir en varias combinaciones de subunidades GluN1, GluN2 y GluN3 en varias cantidades. Los agonistas y antagonistas pueden afectar a todos los NMDAR de manera equivalente, o pueden ser selectivos para los tipos de subunidades específicas que contienen NMDAR.

10 NMDAR contiene sitios de unión tanto para el neurotransmisor glutamato como para los aminoácidos moduladores endógenos glicina y D-serina.

15 El sitio de unión de glutamato también se une selectivamente al derivado de glutamato sintético N-metil-D-aspartato con alta afinidad. Este sitio se denomina alternativamente como el sitio de reconocimiento de glutamato del sitio de reconocimiento de NMDA del NMDAR.

20 El sitio de unión a glicina/D-serina se ha denominado sitio modulador de glicina, sitio modulador alostérico o receptor de glicina-B.

25 El NMDAR forma un canal iónico que está bloqueado por varias drogas de abuso, como la fenciclidina (PCP), la ketamina o la dizocilpina (MK-801). Estos compuestos se unen a un sitio que se ha denominado receptor PCP. Los agentes que bloquean el canal iónico asociado a NMDAR se denominan colectivamente antagonistas NMDAR no competitivos o bloqueadores de canales NMDAR. El bloqueo de NMDAR por los bloqueadores de canales conduce a un estado psicótico clínico que se parece mucho a la esquizofrenia.

30 Otros compuestos que bloquean los receptores de NMDA a través del sitio del canal incluyen AZD6765 (AstraZeneca) y Glyx-13 (Naurex). NRX-1059 (Naurex)

Otros antagonistas de NMDAR se describen en la solicitud de patente de EE. UU. # 20110306586 publicado el 15 de diciembre de 2011.

35 Los antagonistas de NMDAR de baja afinidad, como la memantina, pueden distinguirse de los antagonistas de alta afinidad como la PCP, la ketamina o la dizocilpina. En general, los antagonistas de NMDAR de baja afinidad no inducen psicosis similares a la esquizofrenia ni efectos conductuales similares a PCP en roedores.

40 NMDAR también puede ser inhibido por antagonistas que se unen a los sitios de reconocimiento de glutamato, el sitio de reconocimiento de glicina o el sitio de unión al canal.

45 Selfotel (CGS19755) es un ejemplo de un antagonista que se une al sitio de reconocimiento de glutamato. Varios de estos compuestos se desarrollaron para indicaciones del SNC, como accidente cerebrovascular o epilepsia. Cuando se usan en dosis suficientes para inhibir significativamente NMDAR, estos compuestos, como los bloqueadores de canales, conducen a síntomas clínicos psicotomiméticos.

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

50 Los compuestos adicionales que funcionan como antagonistas del sitio de reconocimiento de glutamato incluyen ácido alfa.-amino-carboxílico y funcionalidades de ácido fosfónico separadas por una variedad de unidades espaciadoras. Un ejemplo sin embellecer es el ácido 2-amino-5-fosfonovalérico (AP5) (Watkins, J. C; Evans, RH, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol 1981, 21, 165), que contiene una cadena de carbono saturada. Ejemplos más complejos, que contienen elementos que mejoran la rigidez estructural y, por lo tanto, la potencia, incluyen CPP, ácido cis-4-(fosfonometil) -2-piperidincarboxílico (CGS-19755) (Lehman, J. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther 1988, 246, 65) y ácido (E) -2-amino-4-metil-5- fosfono-3-pentenoico (CGP-37849) (Schmutz, M. y col., Abs. Soc. Neurosci. 1988, 14.864). Ver la patente US-7.345.032, otorgada el 18 de marzo de 2008 y la patente US-5, 168.103.

NMDAR también puede ser inhibido por antagonistas que se unen al sitio de reconocimiento de glicina.

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

65

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

- 5 Gavestinel (GV-150,526) es otro ejemplo de un antagonista del sitio de unión a glicina. Otros compuestos se describen en DiFabrio y col., J Med Chem 40: 841-50, 1997.

Otros ejemplos de antagonistas del sitio de glicina son los mencionados a continuación: Pat. No. 6.667.317 que se emitió el 23 de diciembre de 2003; Pat. US-6.080.743 que fue otorgada el 27 de junio de 2000; Pat. US-5.990.108, que se otorgó el 23 de noviembre de 1999; Pat. US-5.942.540, otorgada el 24 de agosto de 1999; Solicitud de Patente Mundial WO 99/34790 que se otorgó el 15 de julio de 1999; WO 98/47878, que se publicó el 29 de octubre de 1998; Solicitud de Patente Mundial WO 98/42673, que se publicó el 1 de octubre de 1998; Solicitud de Patente Europea EP 966475A1, que se publicó el 29 de diciembre de 1991; Solicitud de Patente Mundial 98/39327, que se publicó el 11 de septiembre de 1998; Solicitud de Patente Mundial WO 98/04556, que se publicó el 5 de febrero de 1998; Solicitud de Patente Mundial WO 97/37652, que se publicó el 16 de octubre de 1997; Pat. US-5.837.705, que se otorgó el 9 de octubre de 1996 Solicitud de Patente Mundial WO 97/20553, que se publicó el 12 de junio de 1997; Pat. US-5.886.018, que se otorgó el 23 de marzo de 1999; Pat. US-5.801.183, que se otorgó el 1 de septiembre de 1998, la Solicitud de Patente Mundial WO 95/07887, que se otorgó el 23 de marzo de 1995; Pat. No. 5.686.461, que se otorgó el 11 de noviembre de 1997; Pat. US-5.622.952, expedida el 22 de abril de 1997; Pat. N° 5.614.509, que se otorgó el 25 de marzo de 1997; Pat. US-5.510.367, que se otorgó el 23 de abril de 1996; Solicitud de Patente Europea 517.347A1, que se publicó el 9 de diciembre de 1992; Pat. US-5.260.324, que se publicó el 9 de noviembre de 1993.

Otros ejemplos de antagonistas del sitio de glicina son N- {6,7-dicloro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-5-il) - N- (2-hidroxi-etil) -metanosulfonamida y 6,7-dicloro-5- [3-metoximetil-5- (1-oxipiridin-3-il) - [1,2,4] triazol-4-il] -1,4-dihidro-quinoxa-línea- 2,3-diona.

Se describen antagonistas adicionales de NMDAR en Schiene y col., Patente de EE. UU. Appl. No. US2001/0306674 A1, e incluyen, sin limitación, ácidos fosfónicos que contienen N, tales como norvalina (AP5), D-norvalina (D-AP5), 4- (3-fosfono-propil) -piperazina-2- ácido carboxílico (CPP), ácido D- (E) -4- (3- fosfonoprop-2-enil) piperazina-2-carboxílico (D-CPPene), ácido cis-4- (fosponometil) -2-piperidina carboxílico (Selfotel, CGS 19755), SDZ-220581, PD-134705, LY-274614 y WAY-126090; ácidos quinolínicos, tales como ácido quinurénico, ácido 7-cloroquinénico, ácido 7-cloro-tioquinúrico y ácido 57-dicloro-quinurénico, profármacos de los mismos, tales como 4-cloroquinurenina y 3-hidroxiquinurenina; 4-aminotetrahydroquinolin-carboxilatos, tales como L-689,560; 4-hidroxiquinolin-2 (1H) -onas, tales como L-701,324; quinoxalinediones tales como Itcostinel (ACEA-1021) y CGP-68.730A; Derivados de 4,6-dicloro-indol-2-carboxilato tales como MDL-105,519, gavestinel (GV-150.526) y GV-196.771A; compuestos tricíclicos, tales como ZD-9,379 y MRZ-2/576, (+) - HA-966, derivados de morfina tales como dextrometorfano y dextropán; benzomorfanos, tales como BIII-277CL; otros opioides, tales como dextropropoxifeno, cetobemidona, dextrometadona y D-morfina; amino-adamantanos, como amantadina y memantina; amino-alkil-ciclohexanos, tales como MRZ-2 579; ifenprodil y compuestos similares a ifenprodil tales como eliprodil y PD-196,860; iminopirimidinas; u otros antagonistas de NMDA tales como nitroprusiato, D-cicloserina. Ácido 1-aminociclopropano-carboxílico, dizocilpina (MK 801) y sus análogos, fenciclidina (PCP), ketamina ((RS) -2- (2-clorofenil) -2- (metilamino) ciclohexan-1-on), (R) - ketamina, (S) -ketamina, remacemida y su metabolito des-glicínico FPL- 12.495, AR-R-15.896, metadona, sulfazocina, A 19/AVex-144, AN2/AVex-73, Besonprodil, CGX-1007, EAB-318. Felbamato y NPS-1407. N DA- Los antagonistas se describen, por ejemplo, en "Analgesics", editado por H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann, 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, en particular las páginas 389-428.

Los antagonistas pueden ser selectivos para el subtipo que contiene GluN2B (NR2B). Los ejemplos de compuestos que son selectivos para receptores que contienen NR2B incluyen ifenprodil, traxoprodil (CP-101.606). besonprodil, Ro25-6981MK-0657 y EVT-101.

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

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

65

En general, los antagonistas de NMDAR se consideran contraindicados para su uso en la esquizofrenia o la depresión. Por ejemplo, el antagonista de NMDAR D-cicloserina está contraindicado por la FDA para uso en depresión, ansiedad severa o psicosis.

5 Aquí mostramos inesperadamente que los antagonistas de NMDAR reducen inesperadamente la acatisia y la ansiedad asociadas con el tratamiento antidepresivo y/o antipsicótico.

Aquí mostramos inesperadamente que los antidepresivos previenen los síntomas psicóticos asociados con el uso de agonistas de NMDAR.

10 Estos hallazgos proporcionan un método para mejorar el tratamiento de humanos que requieren tratamiento con un medicamento antipsicótico, antidepresivo o antagonista de NMDAR.

15 **Breve descripción del dibujo**

La Fig. 1 es una representación gráfica de los resultados descritos en el Ejemplo descrito a continuación que muestra el porcentaje de tiempo pasado en los brazos abiertos del dispositivo de prueba para drogas o combinaciones de drogas.

20 **Resumen de la invención**

25 La presente invención está dirigida a composiciones para el tratamiento de la depresión y las psicosis en humanos. Más particularmente, la invención se dirige a formulaciones que contienen el antagonista selectivo del receptor 5-HT_{2A} lurasidona y que también contienen el antagonista de NMDAR D-cicloserina. La presente invención también se dirige a métodos para el tratamiento de seres humanos que sufren de depresión y otras psicosis, incluida la esquizofrenia, mediante la administración de las composiciones de la invención en cantidades antidepresivas y/o antipsicóticas eficaces.

30 En una realización, esta invención proporciona un régimen de dosificación oral o parenteral que consiste esencialmente en dos agentes terapéuticos, en el que un primero de dichos dos ingredientes activos es lurasidona y el segundo agente consiste en el antagonista del receptor NMDAR D-cicloserina.

35 En una realización preferida de la invención, el segundo agente terapéutico consiste en D-cicloserina, administrada a una dosis de al menos 500 mg por día.

En algunas realizaciones, los antagonistas del receptor NMDA consisten en D-cicloserina, administrada a una dosis que produce niveles séricos superiores a 25 microgramos/ml.

40 En algunas realizaciones, esta invención proporciona un método para el tratamiento de una psicosis en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método proporcionar a dicho sujeto un régimen de dosificación oral o parenteral como se describe aquí.

45 En algunas realizaciones, esta invención proporciona un método para el tratamiento de la depresión en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método proporcionar a dicho sujeto un régimen de dosificación oral o parenteral como se describe aquí.

En algunas realizaciones, el sujeto sufre de manía, o en algunas realizaciones, el sujeto sufre de trastorno bipolar.

50 En algunas realizaciones, esta invención proporciona un método para tratar síntomas de autismo en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método proporcionar a dicho sujeto un régimen de dosificación oral o parenteral como se describe aquí.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para reducir los efectos secundarios asociados con medicamentos antipsicóticos a un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método proporcionar a dicho sujeto un régimen de dosificación oral o parenteral como se describe aquí.

55 En algunas realizaciones, esta invención proporciona un método para reducir los efectos secundarios asociados con medicamentos antagonistas de NMDAR a un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método proporcionar a dicho sujeto un régimen de dosificación oral o parenteral como se describe aquí.

60 En algunas realizaciones, se usa un agente gelificante tal como hidroxipropilmetilcelulosa, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para la fabricación del agente de liberación sostenida.

65 En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida comprende una matriz hidrófila que comprende un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, un antagonista del receptor de NMDA, un antipsicótico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, tanto el antagonista del receptor de NMDA como la medicación antipsicótica se fabricarían para una liberación sostenida en común.

5 En algunas realizaciones, el antagonista del receptor NMDA se fabricaría para liberación sostenida y se combinaría con un agente antipsicótico.

En algunas realizaciones, el agente antipsicótico se fabricaría para liberación sostenida y se combinaría con un antagonista del receptor NMDA.

10 En una realización, un antagonista del receptor de NMDA y un agente antipsicótico se seleccionarían por sus características de liberación que permiten la dosificación diaria del medicamento combinado, y no requerirían la fabricación por separado de liberación sostenida.

15 Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona, en algunas realizaciones, regímenes de dosificación parenteral o intravenosa, que son útiles en el tratamiento de esquizofrenia o depresión en un sujeto que lo necesita, o en la reducción de la incidencia o acatisia o ansiedad en un sujeto o población que lo necesita.

20 En algunas realizaciones, la invención proporciona un régimen de dosificación oral o parenteral que consiste esencialmente en dos ingredientes activos, en el que el primero de dichos ingredientes es un agente antipsicótico.

En algunas realizaciones, de acuerdo con este aspecto, el primer agente terapéutico comprende lurasidona.

25 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un antagonista de NMDAR.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico actúa en los sitios de reconocimiento de glicina, glutamato o canal.

30 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico actúa en NMDAR que contiene subunidades NR2A.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico actúa en NMDAR que contiene subunidades NR2B.

35 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es D-cicloserina.

En algunas realizaciones, el segundo compuesto es D-cicloserina, administrado a una dosis de 500 mg o mayor.

40 En algunas realizaciones, los dos ingredientes activos se proporcionan en una única composición farmacéutica, y en algunas realizaciones, la invención contempla un kit o paquete dispensador combinado que contiene cada uno de los dos ingredientes activos.

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

45 La composición de la invención puede administrarse por una variedad de rutas medicinales bien establecidas que incluyen intravenosa, intraperitonealmente, parenteral, intramuscularmente u oralmente.

50 En algunas realizaciones, esta invención proporciona un método para tratar la depresión en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de la composición de la invención en forma de una dosis oral o parenteral o una inyección parenteral como se describe aquí.

55 En algunas realizaciones, el sujeto sufre de esquizofrenia, o en algunas realizaciones, el sujeto sufre de trastorno bipolar. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para reducir la incidencia o tratar el suicidio o la ideación suicida en un sujeto o población que lo necesita, comprendiendo el método proporcionar al sujeto un régimen de dosificación oral o parenteral o parenteral como se describe aquí.

60 En algunas realizaciones, la referencia a una cantidad “efectiva” o una “cantidad terapéuticamente efectiva” de agentes terapéuticos a los que se hace referencia en el presente documento, significa una cantidad no tóxica pero suficiente de la misma para proporcionar el efecto deseado. En una terapia de combinación de la presente invención, una “cantidad efectiva” de un componente de la combinación es la cantidad de ese compuesto que es efectiva para proporcionar el efecto deseado cuando se usa en combinación con los otros componentes de la combinación. La cantidad que es “efectiva” variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o agentes activos particulares y similares. Por lo tanto, no siempre es posible especificar una “cantidad efectiva” exacta. Sin embargo, un experto en la técnica puede determinar una cantidad “efectiva” apropiada en cualquier caso individual utilizando experimentación de rutina

Los términos “tratar” y “tratamiento”, como se usan en este documento, se refieren a la reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, la prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente, y la mejora o remediación de daños. Así, por ejemplo, “tratar” a un paciente implica la prevención de un trastorno particular o evento fisiológico adverso en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático.

D-cicloserina, o DCS, se refiere a la sustancia química D-cicloserina (nombre de índice CA.3-isoxazolidinona, 4-amino-, (4R) - (9CI); registro CAS No. 68-41-7), o sales de las mismas farmacéuticamente aceptables. DCS es un medicamento aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para el tratamiento de la tuberculosis, y es vendido por Eli Lilly and Company con el nombre comercial Seromycin®DCS es un análogo estructural de D-alanina y es de amplio espectro antibiótico producido por algunas cepas de *Streptomyces orchidaceus* y *S. garphalus*. En algunas realizaciones, la combinación inventiva puede usarse en el tratamiento de la tuberculosis.

Se proporcionan indicios y se colocan junto a las columnas y filas para mostrar días comunes y semanas sucesivas. Por lo tanto, el paquete proporciona un programa de titulación que evita eventos adversos como resultado de una dosificación incorrecta. Como resultado, el paquete de acuerdo con la presente invención proporciona un método más seguro y, en consecuencia, más beneficioso para permitir el cumplimiento del régimen.

En algunas realizaciones, de acuerdo con este aspecto, el primer agente terapéutico se administra a una dosis, que se considera subóptima para tratar la depresión o la psicosis en dicho sujeto cuando se trata dicho sujeto con dicho primer agente terapéutico solo.

Un sujeto sometido a tratamiento con los métodos de la invención puede experimentar mejoras significativas en la depresión. En relación con los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la depresión, los sujetos tratados de acuerdo con los métodos de la invención experimentarán, en algunas realizaciones, una mejoría mayor o una mejoría más duradera, según lo medido por cualquier método de evaluación clínicamente reconocido para la depresión (por ejemplo, el elemento 21 de la escala de calificación de la depresión de Hamilton). Cabe señalar que no todos los sujetos se beneficiarán de los métodos de la invención, al igual que otros agentes farmacéuticos no suelen beneficiar a todos los pacientes.

Un sujeto sometido a tratamiento con los métodos de la invención puede experimentar mejoras significativas en la ansiedad. En relación con los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la ansiedad, los sujetos tratados de acuerdo con los métodos de la invención experimentarán, en algunas realizaciones, una mejoría mayor o una mejoría más duradera, medida por cualquier método de evaluación clínicamente reconocido para la ansiedad (p. ej., la escala de calificación de ansiedad de Hamilton). Cabe señalar que no todos los sujetos se beneficiarán de los métodos de la invención, al igual que otros agentes farmacéuticos no suelen beneficiar a todos los pacientes.

Un sujeto sometido a tratamiento con los métodos de la invención puede experimentar mejoras significativas en acatisia. En relación con los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la acatisia, los sujetos tratados de acuerdo con los métodos de la invención experimentarán, en algunas realizaciones, una mejoría mayor o una mejoría más duradera, medida por cualquier método de evaluación clínicamente reconocido para la acatisia (por ejemplo, la Escala de calificación de Barnes Akathisia). Cabe señalar que no todos los sujetos se beneficiarán de los métodos de la invención, al igual que otros agentes farmacéuticos no suelen beneficiar a todos los pacientes.

Un sujeto sometido a tratamiento con los métodos de la invención puede experimentar mejoras significativas en la psicosis. En relación con los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la psicosis, los sujetos tratados de acuerdo con los métodos de la invención experimentarán, en algunas realizaciones, una mejoría mayor o una mejoría más duradera, medida por cualquier método de evaluación clínicamente reconocido para la psicosis (p. ej., La Escala de síntomas positivos y negativos). Cabe señalar que no todos los sujetos se beneficiarán de los métodos de la invención, al igual que otros agentes farmacéuticos no suelen beneficiar a todos los pacientes.

Ejemplo

Ejemplo: Efecto de los antagonistas de NMDAR sobre la acatisia inducida por los antagonistas de 5-HT2A

Antecedentes: La acatisia inducida por fármacos es un efecto secundario común de los medicamentos antipsicóticos y antidepresivos y puede observarse incluso con antipsicóticos atípicos más nuevos (Iqbal et al., CNS Spectrums, 12: 1-13, 2007). Este síndrome también se ha descrito como síndrome de ansiedad/nerviosismo (Sinclair et al., Br J Psychiatry, 194: 483-90, 2009), que también se observa después de los ISRS y los antidepresivos tricíclicos.

Aunque actualmente no existen modelos animales exactos, se ha propuesto que las medidas de actividad de roedores que evalúan la inquietud parcial tengan validez aparente (Sachdev y Brune. Neurosci Biobehav Rd 24: 269-277, 2000), justificando su uso. Los agonistas en el receptor 5-HT2A, como (+/-) - 1- (2,5- dimetoxi-4-yodofenil) -2-aminopropano (DOI) tienen propiedades ansiolíticas bien descritas que pueden detectarse en ensayos con roedores como la prueba de cuatro placas o el laberinto elevado (Nic Dhonnchadha y col. Behavioral brain research. 147: 175-84, 2003). Los

efectos de los ligandos 5-HT2A pueden estar mediados en parte por el sistema GABA (Masse y col., Behav Brain Res 177: 214-26. 2007), aumentando la relevancia de estos mecanismos para la acatisia

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

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

Preparación: Para este estudio se utilizaron ratones machos C57Bl/6J de Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine). Los ratones fueron recibidos a las 6 semanas de edad. Al recibirlos, a los ratones se les asignaron números de identificación únicos (marcados en la cola) y se alojaron en grupo con 4 ratones/jaula en jaulas ventiladas para ratones OPTI. Todos los animales permanecieron alojados en grupos de cuatro durante el resto del estudio. Todos los ratones fueron aclimatados a la sala de la colonia durante al menos 1 semana antes de la prueba y posteriormente fueron evaluados a un promedio de 7 semanas de edad.

Durante el período de aclimatación, los ratones se examinaron regularmente, se manipularon y se pesaron para asegurar una salud e idoneidad adecuadas. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad 12/12; las pruebas se realizaron durante la fase de luz. La temperatura ambiente se mantuvo entre 20 y 23 °C con una humedad relativa mantenida entre 30 % y 70 %. Se proporcionó comida y agua ad libitum durante la duración del estudio. En cada prueba, los animales fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Todos los animales fueron sacrificados después de la finalización del estudio.

Aparato: La prueba elevada más laberinto evaluó la ansiedad. El laberinto (Kinder Scientific; Poway, CA) consta de dos brazos cerrados (14,5 cm de alto x 5 cm de ancho x 35 cm de ancho) y dos brazos abiertos (6 cm de ancho x 35 cm de largo) formando una cruz, con una plataforma central cuadrada (6 x 6 cm). Todas las superficies visibles están hechas de acrílico negro. Cada brazo del laberinto se colocó en una columna de soporte a 56 cm del piso. Las cortinas de vinilo negro antiestático (7' de alto) rodean el EPM para hacer una caja de 5' wx 5'. Se permitió que los animales se aclimataran a la sala experimental al menos 1 hora antes de la prueba. Los ratones se colocaron en el centro del laberinto elevado más frente al brazo cerrado para una carrera de 5 minutos. Todos los animales fueron probados una vez. El ordenador registró automáticamente el tiempo empleado, la distancia recorrida y las entradas en cada brazo. El EPM se limpió a fondo después de cada prueba.

Medicamentos: Los medicamentos se administraron por inyección ip. Todos los medicamentos se disolvieron en el vehículo apropiado. Las dosis se expresan en miligramos por kilogramo (mpk).

Análisis estadístico. La medida dependiente principal para este estudio consistió en el % del tiempo pasado dentro de los brazos abiertos, lo que se considera una medida de los efectos contra la ansiedad. Las comparaciones entre condiciones se realizaron utilizando LSD post-hoc con una significación de una cola de $p < 0.05$.

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

Descripción de los resultados.

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

Tabla 1

DOI/Control	Dosis DOI	Antagonista de 5-HT2A	Dosis	Antagonista de NMDA	Dosis	N	% de tiempo pasado en brazo abierto		Distancia recorrida	
							Media	Dev. est.	Media	Dev. est.
Control	0	---	---	---	---	10	22,438	14,6418	786,30	68,531
DOI	1 mpk	---	---	---	---	10	46,859	22,3661	687,10	108,721
DOI	2 mpk	---	---	---	---	30	37,241	17,7516	678,20	96,958
DOI/D-cicloserina	2 mpk	---	---	cicloserina	30 mpk	10	44,598	10,6373	781,50	96,345
DOI/D-cicloserina	2 mpk	---	---	D-cicloserina	300 mpk	10	48,088	14,9833	733,70	76,202
<i>DOI (2 mpk) +</i>										
MDL100907	1	MDL100907	0,3 mpk	---	---	10	26,760	17,6137	693,20	69,089
MDL100907	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	---	---	40	21,938	21,4108	741,70	85,718
MDL 100907/D-cicloserina	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	D-cicloserina	30 mpk	10	20,807	24,1793	735,10	131,341
MDL 100907/D-cicloserina	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	35,828	29,2316	887,10	105,288
MDL 100907/CGS19755	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	CGS-19755	---	10	21,749	19,2252	527,00	139,276
MDL100907/CPPe	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	D-CPPe	---	10	31,813	22,6649	727,90	66,527
MDL100907/CP101606	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	CP101606	---	9	25,122	18,9580	775,00	157,463
MDL100907/GV150526A	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	GV150526A	---	11	20,818	16,6459	663,55	93,861
MDL100907/L701324	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	L701324	---	10	25,980	31,5739	522,90	169,097
MDL100907/PCP	2 mpk	MDL100907	0,3 mpk	PCP	1 mpk	10	14,916	13,6545	792,50	155,336
Ketanserina	2 mpk	Ketanserina	2 mpk	---	---	10	10,400	11,0660	648,90	161,515
Ketanserina/D-cicloserina	2 mpk	Ketanserina	2 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	21,390	18,2661	640,80	96,388
EMD281014	2 mpk	EMD281014	30 mpk	---	---	10	23,050	20,7257	628,20	110,375
EMD281014/D-cicloserina	2 mpk	EMD281014	30 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	27,380	26,7496	541,10	148,073
<i>Antipsicóticos</i>										
Lurasidona	2 mpk	Lurasidona	1 mpk	---	---	10	36,020	16,2589	715,50	116,712
Lurasidona/D-cicloserina	2 mpk	Lurasidona	1 mpk	cicloserina	300	10	53,230	17,6298	739,10	91,594
Quetiapina	2 mpk	Quetiapina	30 mpk	---	---	10	8,950	10,6937	675,50	116,319
Quetiapina/D-cicloserina	2 mpk	Quetiapina	30 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	26,004	28,9504	630,20	140,271
<i>Antidepresivos</i>										
Duloxetina	2 mpk	Duloxetina	10 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	22,290	30,4841	979,50	181,190
Mirtazapina	2 mpk	Mirtazapina	5 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	25,282	22,3245	764,20	97,790
Venlafaxina	2 mpk	Venlafaxina	16 mpk	D-cicloserina	300 mpk	10	21,144	12,0805	928,50	78,921

Tabla 2

5

Bar núm.	Condición	Media	SEM	N
1	PTS - DOI (2 mg/kg)	35,56903	6,428943	10
2	DCS (30 mg/kg) - DOI (2 mg /kg)	44,59816	3,363823	10
3	DCS (300 mg/kg) - DOI (2 mg/kg)	48,1	4,7	10
4	MDL 100907 (0,3 mg/kg) - DOI (2 mg/kg)	9,553678	2,931169	10
5	MDL100907 (0,3 mg/kg) + DCS (30 mg /kg) - DOI (2 mg/kg)	20,8	7,6	10
6	MDL100907 (0,3 mg/kg) + DCS (300 mg/kg) - DOI (2 mg/kg)	35,8	9,2	10

El DOI (pk de 2 m) aumentó significativamente el tiempo pasado en solución salina de brazos abiertos a dosis de 1 mpk (p .05) y 2 mg (p <05) DCS no tuvo un efecto significativo cuando se agregó al DOI solo a dosis de 30 mpk o 300 mpk, lo que sugiere la ausencia de efectos de comportamiento no específicos en este sistema de ensayo. DCS (300 mpk) revirtió significativamente los efectos de MDL100709 (p <05), mientras que los efectos de DCS (30 mpk) no fueron significativos. Además, el % de tiempo pasado en brazos abiertos fue numéricamente mayor para DCS combinado (300 mpk) y para tanto ketanserina como E D28101 que con cualquier agente solo. Cuando

10

los análisis se realizaron dentro del experimento, se observó un efecto altamente significativo de D-cicloserina (300 mpk) frente a DOI (2 mpk) y MDL100.907 (0,3 mpk) solo ($p < 0.1$) (Figura 1).

5 En presencia de DOI (2 mpk), los antagonistas 5-HT_{2A} / antagonistas inversos MDL100907 ($p = .001$) y ketanserina ($p < 0.01$) y EMD281014 ($p < 0.05$) redujeron significativamente el % de tiempo pasado en brazos abiertos, lo que sugiere una responsabilidad significativa para la acatisia.

10 El antagonista competitivo del sitio de glutamato D-CPPene produjo una inversión del nivel de tendencia de los efectos de MDL100.907 ($p < 1$) en el % de tiempo pasado en brazos abiertos. Otros antagonistas del receptor NMDA, incluidos CGS19755 y CP101606 produjeron una mejora numérica. No se observó ningún efecto significativo para el PCP antagonista del sitio del canal, aunque la tendencia fue a la exacerbación del efecto. Además, el % de tiempo pasado en brazos abiertos en presencia de D-cicloserina/DOI/MDL100907 combinado fue significativamente mayor que en presencia de PCP/DOI MDL100907 combinado ($p < 0.05$).

15 Además de los antagonistas selectivos de 5-HT_{2A}/agonistas inversos, los antipsicóticos atípicos quetiapina ($p < 0.01$) y lurasidona ($p < 0.05$) también redujeron significativamente el % de tiempo en los brazos abiertos, lo que sugiere una responsabilidad para inducir acatisia. Tanto para quetiapina ($p < 0.05$) como para lurasidona ($p < 0.05$) los efectos fueron revertidos significativamente por DCS 300 mpk.

20 Finalmente, se probaron tres antidepresivos: duloxetine, mirtazapina y venlafaxina en presencia de D-cicloserina (300 mpk) y DOI (2 mpk). Los 3 mostraron un porcentaje de entradas de brazo abierto significativamente reducido frente a DOI solo, consistente con la capacidad de inducir acatisia clínicamente.

Distancia recorrida (DT)

25 A diferencia del % de tiempo en brazos abiertos. DOI (2 mpk) redujo significativamente la distancia total recorrida. MDL100907 aumentó significativamente DT versus DOI (2 mpk) solo ($p < 0.05$), y este efecto fue mejorado (en lugar de revertido) por D-cicloserina (300 mpk) ($p < 0.01$). Otros antagonistas de 5-HT_{2A} y NMDAR tuvieron efectos inconsistentes solos y en combinación con un patrón diferente al observado para el % de tiempo empleado en la medida de brazo abierto, lo que refleja la especificidad de los efectos anti-acatisia. Como grupo, la duloxetine, la venlafaxina y la mirtazapina añadidas a DOI (2 mpk) y D-cicloserina (300 mpk) aumentaron significativamente la DT en comparación con DOI (2 mpk) y D-cicloserina (300 mpk) solo ($p < 0.05$).

Resumen:

35 Estos hallazgos demuestran una capacidad inesperada de D-cicloserina, en dosis altas, para revertir las reducciones en el % de tiempo pasado en el brazo abierto del laberinto elevado inducido por antagonistas de 5-HT_{2A} como MDL100709, ketanserina o antipsicóticos atípicos. Los efectos terapéuticos fueron vistos no solo para D-cicloserina, sino también para otros antagonistas de los receptores NMDA como D-CPPene, CGS19755 o CP 101606. Por el contrario, el bloqueador de canales tradicional PCP empeoró el rendimiento en relación con DCS, lo que sugiere que los agentes que trabajan en los sitios de unión de glutamato o glicina, o los bloqueadores de canales de menor afinidad, como GlyX-13, pueden ser superiores a los antagonistas no competitivos de mayor afinidad como PCP o MK-O'1. Además, aunque se sabe que los antagonistas de 5-HT_{2A} revierten la hiperactividad inducida por los bloqueadores de canales NMDA como la ketamina, MK-801 o PCP, la medida del % de brazo abierto (que compara la distancia recorrida en brazos abiertos frente a los cerrados) corrige los cambios generales en niveles de actividad

40 Aunque los modelos animales actuales dejan abierto el grado en que el fenómeno observado en los roedores es isomorfo con acatisia inducida por fármacos y/o síndrome de nerviosismo/ansiedad en humanos, este problema es irrelevante para la invención reivindicada, que sin embargo muestra una reversión altamente potente e inesperada de las propiedades ansiogénicas de los compuestos antipsicóticos antagonistas y atípicos de 5-HT_{2A} por D-cicloserina y otros antagonistas del receptor de NMDA. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren un beneficio único e inesperado de la adición de antagonistas del receptor NMDA a los antagonistas 5-HT_{2A}, incluidos los antagonistas y antidepresivos típicos/atípicos, y sugiere que los efectos secundarios ansiogénicos indeseables de estos compuestos pueden minimizarse mediante el uso de antagonistas NMDAR.

55 Cuando se proporcionan rangos de números en este documento, los puntos finales se incluyen dentro del rango a menos que se especifique lo contrario. Además, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto y la comprensión de un experto en la materia, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor específico o subrango dentro de los rangos establecidos, opcionalmente incluyendo o excluyendo o ambos puntos finales, en diferentes realizaciones de la invención, a la décima parte de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cuando se recita un porcentaje en referencia a un valor que intrínsecamente tiene unidades que son números enteros, cualquier fracción resultante se puede redondear al número entero más cercano.

65 En las reivindicaciones, artículos tales como "un/una", y "el/la/los/las" significan uno o más de uno a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. Las reclamaciones o descripciones que incluyen "o" o "y/o" entre los miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están

5 presentes, empleados o son relevantes para un producto determinado o proceso a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente, empleado o es relevante para un producto o proceso dado. La invención también incluye realizaciones en las que más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, empleados o son relevantes para un producto o proceso dado. Además, debe entenderse que la invención proporciona, en diversas realizaciones, todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que se introduce una o más limitaciones, elementos, cláusulas, términos descriptivos, etc., de una o más de las reivindicaciones enumeradas en otra reclamación dependiente de la misma reclamación base, a menos que se indique lo contrario o que sea evidente para un experto en la materia que surgiría una contradicción o inconsistencia. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo Markush o similar, debe entenderse que cada subgrupo de los elementos también se divulga, y cualquier elemento (s) puede eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando se hace referencia a la invención, o aspectos de la invención, como que comprende elementos, características, etc. particulares, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente de tales elementos, características, etc. Por razones de simplicidad, esas realizaciones no se han establecido específicamente en todos los *casos en este documento*. Ciertos reclamos se presentan en forma dependiente por conveniencia, pero el Solicitante se reserva el derecho de reescribir cualquier reclamo dependiente en formato independiente para incluir los elementos o limitaciones del reclamo independiente y cualquier otro reclamo del que depende dicho reclamo, y dicha reclamación reescrita se considerará equivalente en todos los aspectos a la reclamación dependiente en cualquier forma en que esté (ya sea enmendada o no enmendada) antes de reescribirse en formato independiente.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición para uso en el tratamiento de acatisia asociada con medicamentos administrados a un sujeto humano para el tratamiento de una enfermedad mental, comprendiendo dicha composición lurasidona y D-cicloserina.
- 2.** La composición para uso en el tratamiento de acatisia según la reivindicación 1, en donde la D-cicloserina se administra a una dosis neta de antagonista de NMDAR.
- 10 **3.** La composición para uso en el tratamiento de acatisia según la reivindicación 2, en donde la D-cicloserina se administra a una dosis para alcanzar una concentración plasmática de > 25 microgramos/ml.
- 4.** La composición para uso en el tratamiento de acatisia según la reivindicación 1, en donde la D-cicloserina se administra a una dosis de 500 mg/d o mayor.

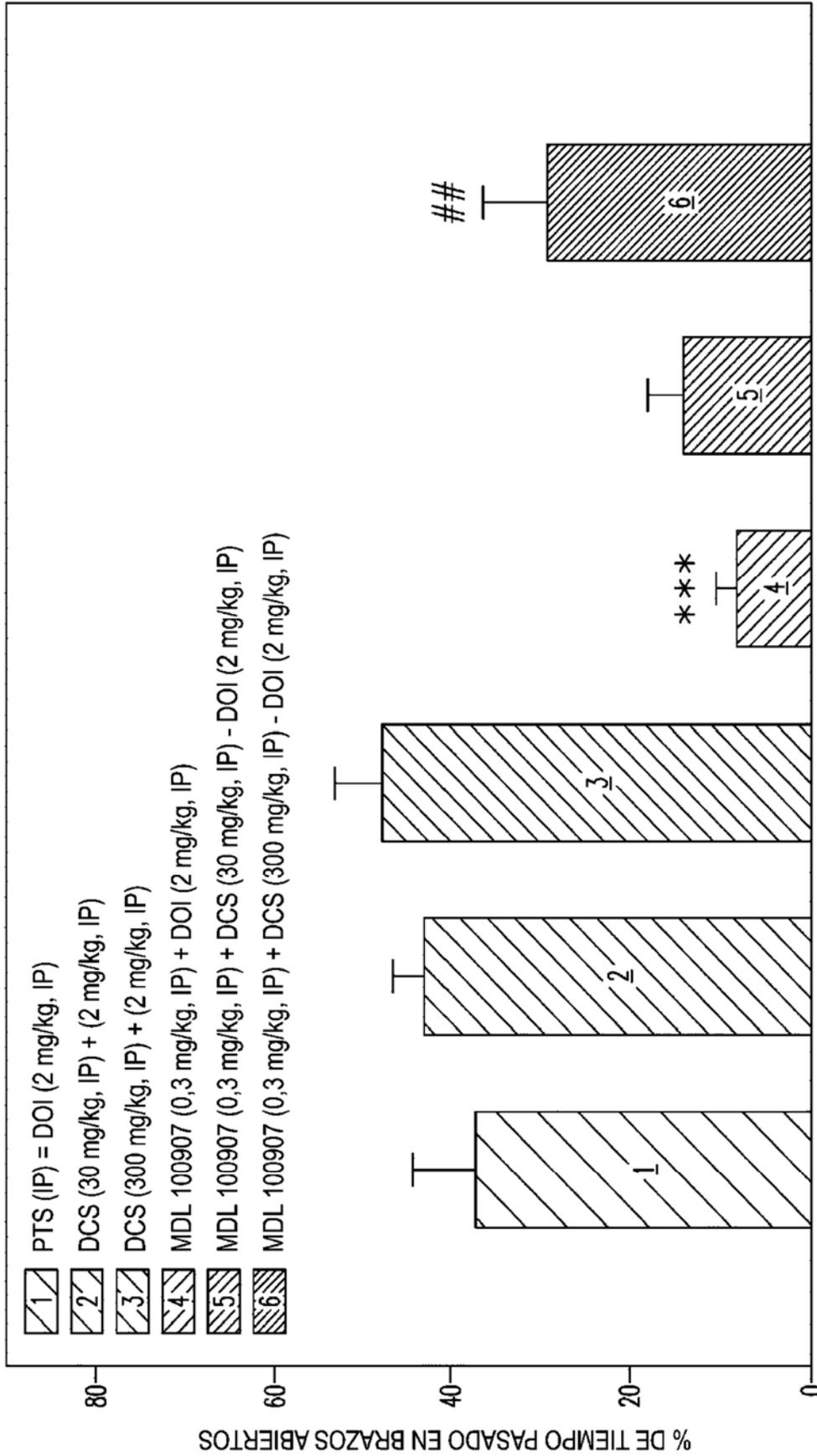


FIG. 1