



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 36 848 T2 2008.05.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 073 432 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 36 848.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/08056**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 917 453.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/052519**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.10.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **15.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.05.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/195 (2006.01)**

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

81645 P 14.04.1998 US

(73) Patentinhaber:

The General Hospital Corp., Boston, Mass., US

(74) Vertreter:

df-mp, 80333 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**TSAI, Guochuan, Cambridge, MA 02139, US;
COYLE, Joseph, Belmont, MA 02178, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON D-SERIN ODER D-ALANIN ZUR BEHANDLUNG VON SCHIZOPHRENIE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, Autismus, Depression, gutartige Vergesslichkeit, Lernstörungen im Kindesalter, geschlossenes Schädelhirntrauma und Aufmerksamkeitsstörung sind Beispiele für neuropsychiatrische Störungen. Autismus beispielsweise ist eine psychische Entwicklungsstörung, die durch autistisches Verhalten, soziales Versagen und verzögerte Sprachentwicklung gekennzeichnet ist. Die Alzheimer-Krankheit ist eine Form der Demenz, die in der Regel einen progredienten geistigen Abbau beinhaltet, der sich durch Gedächtnisverlust, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit manifestiert. Die Alzheimer-Krankheit wird üblicherweise mit Acetylcholinesterase-Hemmern, wie Tacrin-Hydrochlorid oder Donepezil, behandelt. Die Aufmerksamkeitsstörung ist eine Störung, von der hauptsächlich Kindern betroffen sind und die mit erhöhter motorischer Aktivität und verkürzter Aufmerksamkeitsspanne verbunden ist. Die Aufmerksamkeitsstörung wird in der Regel durch Gabe von Psychostimulanzien, wie Ritalin oder Dexedrin, behandelt. Die Depression ist ein klinisches Syndrom, zu dem persistierende traurige Stimmung oder fehlendes Interesse an Aktivitäten gehört, die bzw. das ohne Therapie länger als zwei Wochen anhält. Zu herkömmlichen Therapeutika gehören Serotoninaufnahmehemmer (z. B. PROZAC), Monoaminoxidasehemmer und tricyclische Antidepressiva.

[0002] Der Begriff Schizophrenie umfasst eine Gruppe neuropsychiatrische Störungen, die durch Funktionsstörungen des Denkprozesses gekennzeichnet sind, wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen und umfassendes Zurückziehen des Interesses an anderen Menschen durch den Patienten. Ungefähr ein Prozent der Bevölkerung weltweit leidet an Schizophrenie und diese Störung ist von hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten begleitet.

[0003] Herkömmliche antipsychotische Arzneimittel, die am Dopamin-D₂-Rezeptor wirken, können zur Behandlung der positiven Symptome einer Schizophrenie, wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen, verwendet werden. Im Allgemeinen ist das Vermögen von konventionellen antipsychotischen Arzneimitteln und den neuen atypischen antipsychotischen Arzneimitteln, die am Dopamin-D₂- und am 5HT₂-Serotoninrezeptor wirken, zur Behandlung kognitiver Defizite und negativer Symptome, wie affektive Abstumpfung (d. h. fehlende Gesichtsausdrücke), Anergie und sozialer Rückzug, begrenzt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0004] Die Erfindung leitet sich aus der Entdeckung ab, dass neuropsychiatrische Störungen, die durch eine defizitäre Neurotransmission über NMDA-Rezeptoren gekennzeichnet sind, durch eine Verbindung gemildert werden können, die als Agonist der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors wirkt. Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines therapeutischen Mittels bereitgestellt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus D-Alanin, einem Salz von D-Alanin, einem Ester von D-Alanin, einem alkylierten D-Alanin, D-Serin, einem Salz von D-Serin, einem alkylierten D-Serin, D-Phosphoserin und L-Phosphoserin, für die Herstellung eines Medikaments, das eine Dosierung von 100 mg bis 10 g des therapeutischen Mittels umfasst, für die Behandlung eines menschlichen Patienten mit Schizophrenie, mit der Maßgabe, dass, wenn das therapeutische Mittel D-Alanin, ein Salz von D-Alanin, ein Ester von D-Alanin, ein alkyliertes D-Alanin oder ein Vorläufer von D-Alanin ist, das Medikament im Wesentlichen frei von D-Cycloserin ist, sodass der Patient weniger als 0,02 mg/Tag D-Cycloserin aufnimmt.

[0005] Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend (i) 100 mg bis 10 g eines ersten therapeutischen Mittels, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus D-Alanin, einem Salz von D-Alanin, einem Ester von D-Alanin, alkyliertem D-Alanin, D-Serin, einem Salz von D-Serin, einem alkylierten D-Serin, D-Phosphoserin und L-Phosphoserin, und (ii) ein Antipsychotikum, mit der Maßgabe, dass, wenn das therapeutische Mittel D-Alanin, ein Salz von D-Alanin, ein Ester von D-Alanin, ein alkyliertes D-Alanin oder ein Vorläufer von D-Alanin ist, D-Cycloserin dann nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegt.

[0006] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die eine Menge von 100 mg bis 10 g D-Serin in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0007] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines therapeutischen Mittels bereitgestellt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus D-Alanin, einem Salz von D-Alanin, einem Ester von D-Alanin, alkyliertem D-Alanin, D-Serin, einem Salz von D-Serin und alkyliertem D-Serin, für

die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von positiven Symptomen von Schizophrenie bei einem menschlichen Patienten, mit der Maßgabe, dass, wenn das therapeutische Mittel D-Alanin, ein Salz von D-Alanin, ein Ester von D-Alanin, ein alkyliertes D-Alanin oder ein Vorläufer von D-Alanin ist, das Medikament im Wesentlichen frei von D-Cycloserin ist, sodass der Patient weniger als 0,02 mg/Tag D-Cycloserin aufnimmt.

[0008] D-Serin und D-Alanin sind vollständige Agonisten der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors, das heißt selektiv für den NMDA-Rezeptor (verglichen mit dem hemmenden Glycinrezeptor und anderen Rezeptoren).

[0009] Die Verwendung von D-Alanin und D-Serin zur Behandlung von PCP-induzierter Psychose bei nicht humanen Tieren, einem Versuchsmodell zur Untersuchung der Pathophysiologie der Schizophrenie, ist in den folgenden bekannten Schriften beschrieben: Nilsson et al. (1997) *J Neural Transm* 104, 1195-1205, Contreras, P. (1990) *Neuropharm* 29, 3, 291-293, Nishikawa (1996) *Folia Pharmacol JPN* 108, Suppl. 1, 53-58, und Tanii et al. (1994) *J of Pharmacol and Experim Therap*, 296, 3, 1040-1048.

[0010] Wie vorstehend festgelegt, können D-Serin und D-Alanin durch ein Salz, einen Ester oder eine alkylierte Form der Aminosäure ersetzt werden. D-Phosphoserin und L-Phosphoserin sind Vorläufer von Serin, die in vivo in die Aminosäure umgewandelt (metabolisiert) werden.

[0011] In der Regel ist eine Dosierung von 100 µg bis 100 g (z. B. 1 mg bis 100 g; 1 mg bis 100 mg; 10 mg bis 100 g; 10 mg bis 10 g; oder 10 bis 500 mg) für D-Alanin oder D-Serin geeignet. Wird der Patient mit sowohl D-Serin als auch D-Alanin behandelt, können D-Serin und D-Alanin dem Patienten gleichzeitig oder sequenziell verabreicht werden, z. B. durch Formulierung von D-Serin und D-Alanin als eine einzige pharmazeutische Zusammensetzung oder als zwei oder mehr pharmazeutische Zusammensetzungen. Ebenso kann der Patient auch mit sowohl D-Serin als auch D-Cycloserin oder sowohl D-Serin als auch N-Methylglycin oder sowohl D-Alanin als auch N-Methylglycin gleichzeitig oder sequenziell behandelt werden. Bei einer, aber nicht der einzigen, Verwendung wird die pharmazeutische Zusammensetzung dem Patienten mindestens einmal täglich für wenigstens eine Woche verabreicht. Falls erwünscht kann die pharmazeutische Zusammensetzung dem Patienten in mehr als einer Dosis pro Tag (z. B. 2, 3 oder 4 Dosen) verabreicht werden. Im Allgemeinen wird der Patient wenigstens eine Woche lang behandelt; in der Regel wird der Patient wenigstens mehrere Wochen (z. B. wenigstens 4, 6, oder 8 Wochen) oder Monate (z. B. wenigstens 4, 8 oder 12 Monate) lang behandelt. Falls erforderlich, kann die Behandlung auf unbestimmte Zeit weitergeführt werden, um die Symptome während der gesamten Lebensdauer des Patienten zu unterdrücken.

[0012] Falls erwünscht kann eine pharmazeutische Zusammensetzung, die D-Alanin (im Wesentlichen frei von D-Cycloserin) und/oder D-Serin (oder eine modifizierte Version davon, wie hierin beschrieben) umfasst, einem Patienten, der an Schizophrenie leidet, zusammen mit einem bekannten Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie (z. B. Olanzapin, Clozapin, Haloperidol und dergleichen) gleichzeitig oder sequenziell verabreicht werden. Analog kann D-Alanin (im Wesentlichen frei von D-Cycloserin) und/oder D-Serin (oder eine modifizierte Version davon, wie hierin beschrieben) in Kombination mit oder in Sequenz mit anderen bekannten Antipsychotika (z. B. "typischen", "atypischen" und Depot-Antipsychotika zur Behandlung von Schizophrenie und anderen psychotischen Zuständen), Antidepressiva (zur Behandlung von Depression), Psychostimulanzien (zur Behandlung von Aufmerksamkeitsstörung, Depression oder Lernstörungen), oder Therapeutika für die Alzheimer-Krankheit (zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit) verwendet werden. Im Allgemeinen wird das Antipsychotikum, das Antidepressivum, die Psychostimulans oder das Therapeutikum für die Alzheimer-Krankheit in einer Dosierung von 0,25-5000 mg/d (z. B. 5-1000 mg/d) verabreicht. "Typische" Antipsychotika sind herkömmliche Antipsychotika, wie Phenothiazin, Butyrophenone, Thioxanthene, Dibenzoxazepine, Dihydroindolone und Diphenylbutylpiperidine. "Atypische" Antipsychotika sind eine neue Generation von Antipsychotika, die im Allgemeinen auf den Dopamin-D₂- und den 5HT₂-Serotoninrezeptor einwirken und eine hohe Wirksamkeit und ein positives Profil bei Nebenwirkungen mit extrapyramidalen Symptomen zeigen. Zu Beispielen für typische Antipsychotika (und Beispiele für geeignete tägliche (d) Dosierungen) gehören Chlorpromazin (5-2000 mg/d, z. B. 30-800 mg/d), Thioridazin (5-2000 mg/d, z. B. 20-800 mg/d), Mesoridazin (1-1000 mg/d, z. B. 30-400 mg/d), Fluphenazin (0,5-200 mg/d, z. B. 1-40 mg/d), Perphenazin (0,5-300 mg/d, z. B. 10-65 mg/d), Trifluoperazin (0,5-200 mg/d, z. B. 2-40 mg/d), Thiothixen (1-200 mg/d, z. B. 6-60 mg/d), Haloperidol (0,25-500 mg/d, z. B. 1-100 mg/d), Loxapin (1-1000 mg/d, z. B. 20-250 mg/d), Molindon (1-1000 mg/d, z. B. 15-225 mg/d), Acetophenazin (10-2000 mg/d, z. B. 30-500 mg/d), Chlorprothixen (5-2000 mg/d, z. B. 30-500 mg/d), Droperidol (0,25-500 mg/d, z. B. 1-100 mg/d), Pimozid (0,25-500 mg/d, z. B. 1-100 mg/d). Zu Beispielen für atypische Antipsychotika (und Beispielen für geeignete tägliche Dosierungen) gehören Clozapin (5-2000 mg/d, z. B. 12-900 mg/d), Risperidon (0,25-500 mg/d, z. B. 2-16 mg/d), Olanzapin (1-100 mg/d, z. B. 5-10 mg/d) und Quetiapin (1-2000 mg/d, z. B. 50-750 mg/d). Es können auch Depot-Antipsycho-

tika verwendet werden, z. B. Haloperidoldecanoat (10–1000 mg/Monat, z. B. 100–450 mg/Monat), Fluphenazindecanoat (5–1000 mg/Monat, z. B. 25–150 mg/Monat) und Fluphenazinenantat (5–1000 mg/Monat, z. B. 25–200 mg/Monat). Zu zusätzlichen Antipsychotika gehören Butaperazin (0,5–500 mg/d, z. B. 1–200 mg/d), Carphenazin (0,5–3000 mg/d, z. B. 1–1000 mg/d), Remoxiprid (0,5–5000 mg/d, z. B. 1–2000 mg/d), Piperacetazin (0,5–500 mg/d, z. B. 1–2000 mg/d), Sulpirid (0,5–5000 mg/d, z. B. 1–2000 mg/d) und Ziprasidon (0,5–500 mg/d, z. B. 1–200 mg/d). Zu Beispielen für verwendbare Antidepressiva gehören Amitriptylin (5–1000 mg/d, z. B. 50–300 mg/d), Amoxapin (5–1000 mg/d, z. B. 50–600 mg/d), Bupropion (5–1000 mg/d, z. B. 200–450 mg/d), Bupropion SR (5–1000 mg/d, z. B. 150–400 mg/d), Clomipramin (5–1000 mg/d, z. B. 25–250 mg/d), Desipramin (5–1000 mg/d, z. B. 100–300 mg/d), Doxepin (5–1000 mg/d, z. B. 75–300 mg/d), Fluoxetin (1–200 mg/d, z. B. 20–80 mg/d), Fluvoxamin (5–1000 mg/d, z. B. 50–300 mg/d), Imipramin (5–1000 mg/d, z. B. 75–300 mg/d), Maprotilin (5–1000, z. B. 75–225 mg/d), Mirtazapin (1–200 mg/d, z. B. 15–45 mg/d), Nefazodon (5–1000 mg/d, z. B. 200–600 mg/d), Nortriptylin (5–1000 mg/d, z. B. 75–150 mg/d), Paroxetin (1–200 mg/d, z. B. 10–60 mg/d), Phenelzin (1–500 mg/d, z. B. 5–90 mg/d), Protriptylin (1–200 mg/d, z. B. 15–60 mg/d), Sertralin (5–1000 mg/d, z. B. 50–200 mg/d), Tranylcypromin (1–200 mg/d, z. B. 30–60 mg/d), Trazodon (5–1000 mg/d, z. B. 150–600 mg/d), Trimipramin (5–1000 mg/d, z. B. 5–300 mg/d), Venlafaxin (5–1000 mg/d, z. B. 75–375 mg/d) und Venlafaxin XR (5–1000 mg/d, z. B. 75–225 mg/d). Zu Psychostimulanzien, die zur Behandlung der Aufmerksamkeitsstörung besonders nützlich sind, gehören Dextroamphetamin (0,5–200 mg/d, z. B. 5–40 mg/d), Methamphetamin (0,5–200 mg/d, z. B. 5–25 mg/d), Methylphenidat (0,5–200 mg/d, z. B. 10–40 mg/d) und Pemolin (5–500 mg/d, z. B. 37,5–112,5 mg/d). Zu Beispielen für Therapeutika für die Alzheimer-Krankheit, die erfindungsgemäß verwendet werden können, gehören Donepezil (0,5–200 mg/d, z. B. 1–100 mg/d) und Tacrin (0,5–1000 mg/d, z. B. 10–500 mg/d). Somit stellt die Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die 100 mg bis 10 g D-Alanin (frei von D-Cycloserin) oder D-Serin (oder eine modifizierte Version davon, wie hierin beschrieben) zusammen mit einem Antipsychotikum enthalten.

[0013] Falls erwünscht, können die negativen und/oder positiven und/oder kognitiven Symptome der Schizophrenie vor und nach der Behandlung des Patienten bestimmt werden. Eine Verringerung eines derartigen Symptoms bedeutet, dass sich der Zustand des Patienten verbessert hat. Eine Verbesserung der Symptome von Schizophrenie können unter Verwendung der "Scales for the Assessment of Negative Symptoms" (SANS) oder der "Positive and Negative Syndrome Scale" (PANSS) (siehe z. B. Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa, und Kay et al., 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261–276) beurteilt werden. Ebenso kann die Verbesserung anderer neuropsychiatrischer Störungen bei Patienten, die mit den erfindungsgemäßen Verfahren behandelt wurden, ermittelt werden.

[0014] Der Begriff "neuropsychiatrische Störung" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf eine Krankheit mit einer pathophysiologischen Komponente mit abgeschwächter, über den NMDA-Rezeptor vermittelter Neurotransmission. Zu Beispielen für derartige Störungen gehören Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, Autismus, Depression, gutartige Vergesslichkeit, Lernstörungen im Kindesalter, geschlossenes Schädelhirntrauma und Aufmerksamkeitsstörung.

[0015] Der Begriff "Schizophrenie" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf eine psychiatrische Störung, die mindestens zwei der Folgenden umfasst: Wahnvorstellungen, Halluzinationen, desorganisierte Sprache, überaus desorganisiertes oder katatonisches Verhalten oder negative Symptome. Patienten können unter Verwendung der Kriterien in DSM-IV (APA, 1994, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Vierte Ausgabe), Washington, DC) als schizophran diagnostiziert werden.

[0016] Der Begriff "Alzheimer-Krankheit" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf einen progredienten geistigen Abbau, der sich durch Gedächtnisverlust, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit im späten mittleren Lebensalter manifestiert und in der Regel innerhalb von fünf bis zehn Jahren zum Tod führt. Pathologisch gesehen kann die Alzheimer-Krankheit durch ein Verdicken, Zusammenkleben und Verzerren der intrazellulären Neurofibrillen, neurofibrilläre Tangles und senile Plaques beschrieben werden, die aus einer granulären oder filamentären argentophilen Masse mit Amyloidkern zusammengesetzt sind. Verfahren zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit sind im Fachgebiet bekannt. Zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit können beispielsweise die Kriterien des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and der Alzheimers Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) verwendet werden (McKhann et al., 1984, Neurology 34:939–944). Die kognitive Funktionsfähigkeit des Patienten kann anhand der "Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale" (ADAS-cog; Rosen et al., 1984, Am. J. Psychiatry 141:1356–1364) beurteilt werden.

[0017] Der Begriff "Autismus" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf einen Zustand geistiger Introversion, der durch eine morbide Selbstabsorption, soziales Versagen, verzögerte Sprachentwicklung und stereotype

Verhaltensweisen gekennzeichnet ist. Patienten können unter Verwendung der DSM-IV-Kriterien als an Autismus leidend diagnostiziert werden.

[0018] Der Begriff "Depression" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf ein klinisches Syndrom, zu dem persistierende traurige Stimmung oder fehlendes Interesse an Aktivitäten gehört, die bzw. das ohne Therapie länger als zwei Wochen anhält. Zur Diagnose von Patienten, die an Depression leiden, können die DSM-IV-Kriterien herangezogen werden.

[0019] Der Begriff "gutartige Vergesslichkeit" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf eine gewisse Tendenz zur Unfähigkeit, Informationen, die einmal erfasst, erlernt und im Gedächtnis gespeichert wurden, abzurufen oder sich daran zu erinnern (z. B. die Unfähigkeit sich daran zu erinnern, wo die Schlüssel hingelegt wurden oder das Auto geparkt wurde). Die gutartige Vergesslichkeit tritt häufig bei Personen nach dem 40. Lebensjahr auf und lässt sich anhand üblicher Beurteilungsinstrumente, wie der "Wechsler Memory Scale" (Russell, 1975, J. Consult Clin. Psychol. 43: 800–809) erkennen.

[0020] Der Begriff "Lernstörungen im Kindesalter" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf eine beschränkte Lernfähigkeit, die bei bestimmten Kindern auftritt. Derartige Lernstörungen lassen sich anhand der DSM-IV-Kriterien diagnostizieren.

[0021] Der Begriff "geschlossenes Schädelhirntrauma" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf einen klinischen Zustand nach einer Kopfverletzung oder einem Schädeltrauma, wobei der Zustand durch kognitive und Gedächtnisdefizite gekennzeichnet ist. Ein derartiger Zustand kann gemäß DSM-IV als "amnestische Störung aufgrund eines allgemeinmedizinischen Zustands" diagnostiziert werden.

[0022] Der Begriff "Aufmerksamkeitsstörung" bezieht sich im Sinne der Erfindung auf eine Störung, die sich am häufigsten bei Kindern manifestiert und die durch erhöhte motorische Aktivität und eine verkürzte Aufmerksamkeitsspanne gekennzeichnet ist. Zur Diagnose der Aufmerksamkeitsstörung können die DSM-IV-Kriterien herangezogen werden.

[0023] Die Begriffe "D-Serin" und "D-Alanin" beziehen sich auf das D-Isomer der Aminosäuren Serin bzw. Alanin. Als D-Isomer kommen diese Aminosäuren im Gegensatz zum L-Isomer nicht natürlich in Proteinen vor.

[0024] Zu "negativen" Symptomen der Schizophrenie gehören affektive Abstumpfung, Anergie, Alogie und sozialer Rückzug, was unter Verwendung der SANS (Scales for the Assessment of Negative Symptoms; siehe Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa) ermittelt werden kann.

[0025] Zu "positiven" Symptomen der Schizophrenie gehören Wahnvorstellungen und Halluzinationen, was unter Verwendung der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; siehe Kay et al., 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261–276) ermittelt werden kann.

[0026] Zu den "kognitiven" Symptomen der Schizophrenie gehören Defizite beim Sammeln, Organisieren und Nutzen von intellektuellem Wissen, was unter Verwendung der "Positive and Negative Syndrome Scale-cognitive subscale" (positive Unterskala von PANSS) (Lindenmager et al., 1994, J. Nerv. Ment. Dis. 182:631–638) oder mithilfe kognitiver Aufgaben, wie dem Wisconsin Card Sorting Test, ermittelt werden kann.

[0027] Ein "vollständiger" Agonist des NMDA-Rezeptors ist eine Verbindung, die bei kompletter Rezeptorbesetzung eine maximale Reaktion erzeugt.

[0028] Ein "partieller" Agonist des NMDA-Rezeptors ist eine Verbindung, die bei kompletter Rezeptorbesetzung eine geringere maximale Reaktion als ein vollständiger Agonist erzeugt.

[0029] Ein "Glycinaufnahmehemmer des NMDA-Rezeptors" ist eine Verbindung, die die Wiederaufnahme von Glycin hemmt und die Verfügbarkeit von Glycin am NMDA-Rezeptor (z. B. N-Methylglycin) erhöht.

[0030] Die Erfindung bietet im Vergleich zu bekannten Verfahren zur Behandlung von Schizophrenie mehrere Vorteile. Im Gegensatz zu zahlreichen herkömmlichen antipsychotischen Therapeutika können D-Serin und D-Alanin eine wünschenswerte Minderung der positiven, negativen und kognitiven Symptome der Schizophrenie hervorrufen. Wie anhand der nachstehenden Beispiele gezeigt, kann selbst bei Patienten, die eine geringe Reaktion auf die Behandlung mit herkömmlichen Antipsychotika zeigen, eine klinische signifikante Verbesse-

zung erreicht werden. Darüber hinaus wurden nach der Behandlung von Schizophreniepatienten mit D-Serin und D-Alanin keine signifikanten Nebenwirkungen festgestellt. Im Gegensatz dazu führen herkömmliche Antipsychotika üblicherweise zu Spätdyskinesie (irreversible hyperkinetische Bewegungsstörung), extrapyramidalen Symptomen und Akathesiesymptomen.

[0031] Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden ausführlichen Beschreibung und aus den Ansprüchen.

Detaillierte Beschreibung

[0032] Offenbart werden hier therapeutische Ansätze für die Behandlung eines Patienten, bei dem eine neuropsychiatrische Störung mit einer defizitären Neurotransmission über den NMDA-Rezeptor (z. B. Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, Autismus, Depression, gutartige Vergesslichkeit, Lernstörungen im Kindesalter, geschlossenes Schädelhirntrauma und Aufmerksamkeitsstörung) diagnostiziert wurde. Wie vorstehend beschrieben, sind einem Fachmann auf dem Gebiet der klinischen Psychiatrie eine Vielfalt von Verfahren zur Diagnose dieser Störungen bekannt und jedes beliebige herkömmliche Diagnoseverfahren kann in Verbindung mit dem hier offenbarten therapeutischen Ansatz verwendet werden.

[0033] Der hier offenbarte therapeutische Ansatz beinhaltet die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge (i) eines Agonisten der Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors, wobei der Agonist verhältnismäßig selektiv für (a) die Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors ist verglichen mit (b) einem hemmenden Glycinrezeptor und jedem anderen Rezeptor, oder (ii) eines Glycinaufnahmehemmers an einen Patient, bei dem eine neuropsychiatrische Störung diagnostiziert wurde. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen können beispielsweise (i) D-Alanin im Wesentlichen frei von D-Cycloserin und/oder (ii) D-Serin enthalten. D-Serin und D-Alanin sind im Handel erhältlich (z. B. von Spectrum Quality Products, Inc., Gardena, CA). Wenn D-Alanin verwendet wird, ist die pharmazeutische Zusammensetzung "im Wesentlichen frei" von D-Cycloserin, was bedeutet, dass die Zusammensetzung kein D-Cycloserin enthält oder dass D-Cycloserin nicht in einer Konzentration enthalten ist, die ausreicht, um eine statistisch signifikante Wirkung auf die Wirksamkeit der pharmazeutischen Zusammensetzung zu haben, was mit jedem beliebigen Verfahren bestimmt werden kann (z. B. durch den Vergleich von PANSS- und/oder SANS-Scores vor und nach der Behandlung des Patienten). Im Allgemeinen bedeutet dies, dass D-Cycloserin nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung oder in einer Menge enthalten ist, sodass der Patient weniger als 0,02 mg/Tag aufnimmt. Während der Behandlung wird einem Patienten, der eine derartige Behandlung benötigt, eine therapeutisch wirksame Menge einer Zusammensetzung, die D-Alanin (im Wesentlichen frei von D-Cycloserin) und/oder D-Serin enthält, verabreicht, wodurch die neuropsychiatrische Störung behandelt wird. Derartige Zusammensetzungen enthalten in der Regel von etwa 0,1 bis 90 Gew.-% (wie 1 bis 20% oder 1 bis 10%) D-Alanin oder D-Serin in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger. Ungeachtet der Konzentration von D-Serin oder D-Alanin in der pharmazeutischen Zusammensetzung ist D-Serin and/oder D-Alanin in einer Dosierung von 10 mg bis 100 g an den Patienten zu verabreichen. Typischer wird D-Serin und/oder D-Alanin in einer Dosierung von 100 mg bis 10 g verabreicht. Im Allgemeinen wird die Behandlung mindestens mehrere Wochen bis mehrere Jahre lang weitergeführt oder, falls erforderlich, lebenslang.

[0034] In allen hier offenbarten Verwendungen kann D-Alanin, D-Serin und/oder D-Cycloserin und/oder N-Methylglycin durch eine modifizierte Version der Aminosäure, wie ein Salz, einen Ester, eine alkylierte Form oder einen Vorläufer der Aminosäure, ersetzt werden. Die Aminosäure kann beispielsweise in Form eines Natriumsalzes, Kaliumsalzes, Calciumsalzes, Magnesiumsalzes, Zinksalzes oder Ammoniumsalzes vorliegen. Derartige Salzformen von D-Serin, D-Alanin, N-Methylglycin und D-Cycloserin können in Übereinstimmung mit herkömmlichen Verfahren hergestellt werden (siehe z. B. Organic Chemistry, S. 822–823, Morrison und Boyd, Herausgeber, fünfte Ausgabe, Allyn and Bacon, Inc., Newton, MA). In den hier offenbarten therapeutischen Anwendungen können auch andere modifizierte Formen von D-Serin, D-Alanin, N-Methylglycin und D-Cycloserin verwendet werden. Beispielsweise kann die Carboxylgruppe der Aminosäure durch Umsetzung mit einem Alkohol in Übereinstimmung mit üblichen Veresterungsverfahren in eine Estergruppe umgewandelt werden (ib. S. 841–843). Zur Herstellung eines Esters von D-Serin, D-Alanin, N-Methylglycin oder D-Cycloserin zur Verwendung in der Erfindung können beispielsweise Alkohole mit 1–20 Kohlenstoffatomen verwendet werden (es kann z. B. ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek-Butyl-, tert-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert-Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Decyl-, Dodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl- und Phenylalkohol verwendet werden). In einer anderen Abwandlung kann die Aminogruppe der Aminosäure unter Verwendung herkömmlicher Verfahren alkyliert sein, was eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe mittels Ammonolyse von Halogeniden oder reduktiver Aminierung ergibt (ib. S. 939–948). Zur Herstellung einer alkylierten Aminosäure kann beispielsweise unter Bildung einer alkylierten Aminosäure eine Alkylgruppe mit 1–20 Kohlenstoff-

atomen zur Aminosäure addiert werden (es kann z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek-Butyl-, tert-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert-Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Decyl-, Dodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl- und Phenylgruppe addiert werden). D-Phosphoserin und L-Phosphoserin sind Beispiele für Vorläufer von D-Serin und im Handel erhältlich (z. B. von Sigma Chemical, St. Louis, MO). N,N,N-Trimethylglycin (Betain) und N,N-Dimethylglycin sind Beispiele für Vorläufer von N-Methylglycin.

[0035] In allen hier offenbarten therapeutischen Anwendungen können geeignete Dosierungen von D-Alanin, D-Serin, D-Cycloserin oder N-Methylglycin (oder modifizierte Versionen davon) durch Überwachung des Patienten auf Anzeichen einer Verbesserung oder Hemmung der Krankheit und Erhöhen oder Senken der Dosierung und/oder Behandlungshäufigkeit ohne Weiteres von einem Fachmann der Medizin ermittelt werden.

[0036] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auf jedem beliebigen Weg, oder einer Kombination davon, an den Patienten verabreicht werden, wie oral, intravenös, transmucosal (z. B. nasal, vaginal usw.), pulmonal, transdermal, Okular, bukkal, sublingual, intraperitoneal, intrathekal, intramuskulär oder als Langzeitdepotzubereitung. Feste Zusammensetzungen für die orale Verabreichung können geeignete Träger oder Hilfsstoffe, wie Maisstärke, Gelatine, Lactose, Akaziengummi, Saccharose, mikrokristalline Cellulose, Kaolin, Mannitol, Dicalciumphosphat, Calciumcarbonat, Natriumchlorid, Lipide, Alginsäure oder Bestandteile für eine gesteuerte langsame Freisetzung, enthalten. Zu verwendbaren Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Natriumstärkeglycolat und Alginsäure. Zu verwendbaren Tablettiermitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Akaziengummi, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon (Povidone), Hydroxypropylmethylcellulose, Saccharose, Stärke und Ethylcellulose.

[0037] Zu flüssigen Zusammensetzungen für die orale Verabreichung, die in Wasser oder anderen wässrigen Vehikeln hergestellt werden, können Lösungen, Emulsionen, Sirupe und Elixiere gehören, die zusammen mit der bzw. den wirksamen Verbindung(en) Benetzungsmittel, Süßstoffe, Farbstoffe und Geschmacksstoffe enthalten. Zur Inhalation in die Lungen des zu behandelnden Patienten können mithilfe von herkömmlichen Verfahren verschiedene flüssige und pulverförmige Zusammensetzungen hergestellt werden.

[0038] Injizierbare Zusammensetzungen können verschiedene Träger, wie Pflanzenöle, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Ethyllactat, Ethylcarbonat, Isopropylmyristat, Ethanol, Polyole (Glycerol, Propylenglycol, flüssiges Polyethylenglycol und dergleichen) enthalten. Für intravenöse Injektionen können die Verbindungen mittels Drip-Verfahren verabreicht werden, wobei eine pharmazeutische Zusammensetzung mit der bzw. den wirksamen Verbindung(en) und ein physiologisch annehmbarer Hilfsstoff infundiert werden. Zu physiologisch annehmbaren Hilfsstoffen können beispielsweise eine 5%ige Dextroselösung, 0,9%ige Kochsalzlösung, Ringer-Lösung oder andere geeignete Hilfsstoffe gehören. Für intramuskuläre Zubereitungen kann eine sterile Zusammensetzung einer geeigneten löslichen Salzform der Verbindung in einem pharmazeutischen Hilfsstoff, wie Wasser für Injektionszwecke, 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung, gelöst und verabreicht werden oder Depotformen der Verbindungen (z. B. Decanoat, Palmitat, Undecenat, Enantat) können in Sesamöl gelöst werden. Als Alternative kann die pharmazeutische Zusammensetzung als Kaugummi, Lutscher oder dergleichen formuliert werden.

BEISPIELE

[0039] Die folgenden Beispiele zeigen, dass D-Alanin, D-Serin und N-Methylglycin (Letzteres als Vergleichsbeispiel) zur Behandlung einer neuropsychiatrischen Störung bei Patienten verwendet werden können.

Patienten

[0040] In diese Studie wurden 37 Patienten aufgenommen, bei denen Schizophrenie diagnostiziert worden war. Alle Patienten erfüllten die Kriterien für Schizophrenie in DSM-IV (APA, 1994, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Vierte Ausgabe), Washington, DC). Alle Patienten erfüllten mit einem SANS-Score von mehr als 40 (Kirkpatrick et al., 1989, Psychiatry Research 30:119–123; Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa) zudem die Kriterien eines Syndroms primärer Defizite. Alle Patienten reagierten nur geringfügig auf eine Behandlung mit anderen antipsychotischen Arzneimitteln und waren mindestens 3 Monate vor der Aufnahme in die Studie mit einer gleich bleibenden Dosis eines antipsychotischen Arzneimittels behandelt worden.

Beurteilung

[0041] Zur Beurteilung des Schweregrads der Störung bei jedem Patienten wurden mehrere Skalen verwendet. Zu Beginn der Studie (d. h. Basislinie) wurden PANSS, SANS, und Global Assessment Scales (CGI) verwendet. Jede Skala wurde auch während der gesamten Studie am Ende jeder 2-wöchigen Periode verwendet. Diese Beurteilungen wurden von einem Psychiater vorgenommen, dem die Behandlungszuweisung unbekannt war. Zur Bereitstellung einer kognitiven Beurteilung der Patienten wurde der Wisconsin Card Sort Test verwendet; im Allgemeinen zeigen schizophrene Patienten bei diesem Test schlechte Ergebnisse. Der Wisconsin Card Sort Test wurde nur zu Beginn der Studie und am Ende der 6-wöchigen Studie durchgeführt. Zur Ermittlung der Nebenwirkungen wurde die Simpson-Angus-Skala benutzt, um die extrapyramidalen Symptome zu bestimmen (EPS; Simpson et al., 1970, Acta Psychiatrica Scandinavia Suppl. 212:11–19). Zur Ermittlung der Dyskinesie wurde die "Abnormal Involuntary Movement Scale" (AIMS) benutzt (Simpson et al., 1970, Acta Psychiatrica Scandinavia Suppl. 212:11–19). Zur Ermittlung der Akathisie wurde die Barnes-Skala verwendet (Barnes, 1989, Brit. J. Psychiatry 154:672–676). Die Nebenwirkungen der Behandlung mit D-Serin, D-Alanin und N-Methylglycin wurden zweimal wöchentlich in Übereinstimmung mit der UKU-Skala zur Beurteilung von Nebenwirkungen (Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigation: The UKU side effect rating scale: scale for the registration. of unwanted effects of psychotropics. Acta. Psychiatr. Scand. 1987; Suppl. 334:81–94) beurteilt.

Behandlung und Ergebnisse

[0042] Unter doppelblinden Bedingungen wurden Patienten willkürlich Gruppen zugewiesen, die über einen Zeitraum von 6 Wochen einmal täglich oral Placebo (Fruchtsaft), D-Serin (30 mg/kg/Tag), D-Alanin (60–100 mg/kg/Tag) oder N-Methylglycin (30 mg/kg/Tag) erhielten. Wie aus den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen hervorgeht, verbesserte die Behandlung mit D-Serin, D-Alanin oder N-Methylglycin die Schizophreniesymptome und kognitiven Defizite der Patienten. Genauer gesagt führte die Behandlung mit D-Serin zu einem 21%igen Rückgang der negativen Symptome (auf der SANS-Skala) und sie führt zu einem 17%igen Rückgang der positiven Symptome (auf der positiven Unterskala von PANSS). Die Behandlung mit D-Alanin führte zu einem 11%igen Rückgang der negativen Symptome und einem 12%igen Rückgang der positiven Symptome. Die Behandlung mit N-Methylglycin führte zu einem 20%igen Rückgang der negativen Symptome und einem 15%igen Rückgang der positiven Symptome. Dieser Rückgang der negativen und positiven Symptome stellte eine klinisch signifikante Verbesserung dar. Die Behandlung mit D-Serin, D-Alanin und N-Methylglycin verbesserte jeweils auch die Kognition, wie unter Verwendung der kognitiven Unterskala von PANSS und dem Wisconsin Card Sort Test ermittelt. Diese Ergebnisse zeigen an, dass D-Serin, D-Alanin und N-Methylglycin bei der Behandlung der Schizophrenia selbst bei Patienten, die eine geringe Reaktion auf die Behandlung mit herkömmlichen antipsychotischen Arzneimitteln zeigen, wirksam ist.

[0043] Unter Verwendung der UKU-Skala zur Beurteilung von Nebenwirkungen wurden nach der Behandlung mit D-Serin, D-Alanin oder N-Methylglycin keine Nebenwirkungen festgestellt. Darüber hinaus zeigten sich keine neu entwickelten Spätdyskinesien oder eine Verschlechterung von extrapyramidalen Symptomen oder Akathesiesymptomen. Somit bieten D-Serin, D-Alanin und N-Methylglycin Vorteile gegenüber zahlreichen herkömmlichen Arzneimitteln zur Behandlung von Schizophrenie, da sie keine signifikanten Nebenwirkungen verursachen.

TABELLE 1: Wirkungen der D-Serin-, D-Alanin- und N-Methylglycin-Behandlung von Schizophreniepatienten

	D-Serin	D-Alanin	N-Methylglycin	Placebo
Klinische Symptome				
Negative Symptome	–21%*	–12%*	–20%*	–1%
Positive Symptome	–17%*	–11%*	–15%*	3%
CGI	4,8 → 2,6*	3,9 → 2,8*	4,2 → 2,7*	4,5 → 4,0
Kognition				
Kognitive Symptome	–12%*	–11%*	–12%*	1%
WCST	+0,9 (Kategorie)*	+0,5*	+0,7*	–0,5
Nebenwirkungen				
EPS	1,4 → 1,7	3,1 → 3,1	2,1 → 2,1	3,3 → 3,4
AIMS	0,3 → 0,3	0,5 → 0,1	0,4 → 0,3	0,5 → 0,9
Barnes	0,4 → 0,8	0,4 → 0,6	0,5 → 0,6	0,9 → 0,9

*Klinisch signifikante Verbesserung

Andere Ausführungsformen

[0044] Es ist offensichtlich, dass obwohl die Erfindung in Verbindung mit der detaillierten Beschreibung davon beschrieben wurde, die vorstehende Beschreibung den Schutzzumfang der Erfindung, der durch die anhängenden Ansprüchen definiert ist, veranschaulichen und nicht begrenzen soll.

Patentansprüche

1. Verwendung eines therapeutischen Mittels, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus D-Alanin, einem Salz von D-Alanin, einem Ester von D-Alanin, einem alkylierten D-Alanin, D-Serin, einem Salz von D-Serin, einem alkylierten D-Serin, D-Phosphoserin und L-Phosphoserin, für die Herstellung eines Medikaments, das eine Dosierung von 100 mg bis 10 g des therapeutischen Mittels umfasst, für die Behandlung eines menschlichen Patienten mit Schizophrenie, mit der Maßgabe, dass, wenn das therapeutische Mittel D-Alanin, ein Salz von D-Alanin, ein Ester von D-Alanin, ein alkyliertes D-Alanin oder ein Vorläufer von D-Alanin ist, das Medikament im Wesentlichen frei von D-Cycloserin ist, so dass der Patient weniger als 0,02 mg/Tag D-Cycloserin aufnimmt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das therapeutische Mittel D-Alanin oder D-Serin oder ein D-Alaninsalz oder D-Serinsalz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Zink- und Ammoniumsalzen, ist.

3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei das therapeutische Mittel D-Serin oder ein Salz davon ist und die Dosierung 30 mg/kg D-Serin pro Tag entspricht.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei das therapeutische Mittel D-Alanin oder ein Salz davon ist und die Dosierung 60 bis 100 mg/kg D-Alanin pro Tag entspricht.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Medikament zur Verabreichung auf oralem, intravenösem, transmucosalem, pulmonalem, intraperitonealem oder intramuskulärem Weg oder über Verwendung einer Langzeitdepotzubereitung ist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Medikament zur Verabreichung auf oralem Weg ist.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Medikament zur Behandlung von positiven, negativen und/oder kognitiven Symptomen von Schizophrenie ist.

8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament eine pharmazeutische Zusammensetzung ist, die etwa 0,1 Gew.-% bis 90 Gew.-% des therapeutischen Mittels in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung 1 bis 20 Gew.-% des therapeutischen Mittels enthält.

10. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung 1 bis 10 Gew.-% des therapeutischen Mittels enthält.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung D-Alanin in einer Menge, die ausreichend ist, um eine orale Einzeldosis von 60 bis 100 mg/kg abzugeben, oder D-Serin in einer Menge, die ausreichend ist, um eine orale Einzeldosis von 30 mg/kg abzugeben, umfasst.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das 30 Medikament zur Verabreichung an den Patienten mindestens einmal täglich für wenigstens eine Woche bestimmt ist.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend (i) 100 mg bis 10 g eines ersten therapeutischen Mittels, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus D-Alanin, einem Salz von D-Alanin, einem Ester von D-Alanin, alkyliertem D-Alanin, D-Serin, einem Salz von D-Serin, einem alkylierten D-Serin, D-Phosphoserin und L-Phosphoserin, und (ii) ein Antipsychotikum, mit der Maßgabe, dass, wenn das erste therapeutische Mittel

D-Alanin, ein Salz von D-Alanin, ein Ester von D-Alanin, ein alkyliertes D-Alanin oder ein Vorläufer von D-Alanin ist, dann D-Cycloserin nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegt.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13, wobei das Antipsychotikum ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus typischen Antipsychotika, atypischen Antipsychotika und Depot-Antipsychotika.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13, wobei das Antipsychotikum ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Chlorpromazin, Thioridazin, Mesoridazin, Fluphenazin, Perphenazin, Trifluoperazin, Thiothixen, Haloperidol, Loxapin, Molindon, Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Haloperidol-decanoat, Fluphenazindecanoat, Fluphenazinenantat, Acetophenazin, Chlorprothixen, Droperidol, Pimozid, Butaperazin, Carphenazin, Remoxiprid, Piperacetazin, Sulpirid und Ziprasidon.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 13 bis 15 zur Verwendung in der Medizin.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Menge von 100 mg bis 10 g D-Serin in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17, die von etwa 0,1 bis 90 Gew.-% D-Serin enthält.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17 oder 18, wobei das D-Serin in einer Menge vorliegt, die einer oralen Einzelverabreichung von 30 mg/kg entspricht.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, die auch ein Antipsychotikum umfasst.

21. Verwendung eines therapeutischen Mittels, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus D-Alanin, einem Salz von D-Alanin, einem Ester von D-Alanin, alkyliertem D-Alanin, D-Serin, einem Salz von D-Serin und alkyliertem D-Serin, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von positiven Symptomen von Schizophrenie bei einem menschlichen Patienten, mit der Maßgabe, dass, wenn das therapeutische Mittel D-Alanin, ein Salz von D-Alanin, ein Ester von D-Alanin, ein alkyliertes D-Alanin oder ein Vorläufer von D-Alanin ist, das Medikament im Wesentlichen frei von D-Cycloserin ist, so dass der Patient weniger als 0,02 mg/Tag D-Cycloserin aufnimmt.

22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei das therapeutische Mittel D-Alanin, ein Salz von D-Alanin, D-Serin oder ein Salz von D-Serin ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen