

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 004 543**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2019 PCT/US2019/066465**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20131671**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2019 E 19836884 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024 EP 3897578**

54 Título: **Regímenes de dosificación para uso de LY3154207 en el tratamiento de los trastornos dopaminérgicos del SNC**

30 Prioridad:

18.12.2018 US 201862781251 P
23.09.2019 US 201962904048 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2025

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.00%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

BIGLAN, KEVIN MICHAEL;
KILEY, CHRISTINA MARIE y
SVENSSON, KJELL ANDERS IVAN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 004 543 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

Regímenes de dosificación para uso de LY3154207 en el tratamiento de los trastornos dopaminérgicos del SNC

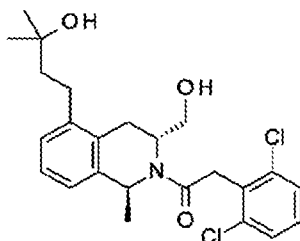
5 La presente invención proporciona regímenes de dosificación y métodos para usar LY3154207, también descrito como 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona, y/o composiciones farmacéuticas del mismo, para el tratamiento de trastornos dopaminérgicos del sistema nervioso central. Los trastornos dopaminérgicos del SNC de los presentes métodos de posología incluyen la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy (LBD), la demencia vascular, la esquizofrenia, el TDAH, la depresión, el autismo, el dolor musculoesquelético crónico, la fibromialgia, los trastornos del deterioro cognitivo, los trastornos del sueño, la somnolencia diurna excesiva, la narcolepsia, el trastorno del trabajo por turnos, la lesión cerebral traumática, la encefalopatía traumática crónica, la obesidad y la regulación del apetito, los trastornos del estado de ánimo, el letargo, la apatía, y los trastornos de adicción.

15 La demencia con cuerpos de Lewy (LBD) es un trastorno cerebral progresivo en el que los cuerpos de Lewy (depósitos anormales de alfa-sinucleína) se acumulan en áreas del cerebro que regulan el comportamiento, la cognición y el movimiento. La LBD es un término general que abarca dos trastornos relacionados: demencia por enfermedad de Parkinson (PDD) y demencia con cuerpos de Lewy (DLB). Las personas con LBD pueden verse afectadas por una serie de síntomas que abarcan la cognición, el movimiento, el sueño, el estado de ánimo, el comportamiento y la disfunción autónoma. La enfermedad de Parkinson (EP) es un ejemplo muy reconocido de un trastorno dopaminérgico del SNC que surge de la disfunción y/o pérdida de neuronas dopaminérgicas y una alteración resultante en la señalización normal de la dopamina. La EP es un trastorno neurodegenerativo progresivo del movimiento debido a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la región de la sustancia negra del cerebro y a la formación de cuerpos de Lewy, lo que resulta en una reducción de los niveles de dopamina en el cuerpo estriado. La EP se manifiesta en forma de temblores junto con otros síntomas motores (p. ej., acinesia y bradicinesia, alteración de la capacidad para mantener el equilibrio) y síntomas no motores (p. ej., deterioro cognitivo, trastornos del sueño, apatía y depresión). La función ejecutiva, el reconocimiento visuoespacial, el déficit de atención y el deterioro de la memoria y el lenguaje son los dominios cognitivos afectados descritos con mayor frecuencia y se considera que están relacionados con la insuficiencia de dopamina frontoestriatal, observándose signos tempranos en entre el 15 y el 20 % de los sujetos en el momento del diagnóstico de la EP. La demencia asociada a la EP se notifica en el 30 % de los sujetos con EP, y la prevalencia aumenta con la progresión de la enfermedad, con un riesgo de por vida de hasta el 78 %. Los tratamientos estándar para la EP son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI), como la rivastigmina, que ofrecen beneficios clínicos en un subgrupo de sujetos con una eficacia modesta, pero pueden estar asociados con efectos secundarios motores. La rivastigmina es actualmente el único tratamiento aprobado para la demencia leve a moderada asociada con la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, la mejora de los tratamientos de la EP y el deterioro cognitivo debido a la PDD, que sean eficaces, seguros y clínicamente bien tolerados, sigue siendo una necesidad médica insatisfecha.

40 También se ha observado insuficiencia de dopamina en sujetos con enfermedad de Alzheimer (EA). La EA es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad que provoca un lento deterioro de las funciones cognitivas y conductuales con el síntoma característico de la pérdida de memoria en los sujetos. Las terapias disponibles actualmente para el tratamiento de la EA tienen beneficios modestos para el tratamiento del deterioro cognitivo y un beneficio limitado o nulo para otros síntomas en los pacientes con EA leve a moderada, como la vigilancia, los síntomas depresivos, el estado de alerta durante el día, la apatía, los trastornos del sueño, el deterioro de la memoria, la función ejecutiva (planificación/realización de tareas) y las alucinaciones. La mejora de los tratamientos de la enfermedad de Alzheimer y las deficiencias cognitivas asociadas, que son eficaces, seguros y clínicamente bien tolerados, también siguen siendo una necesidad médica insatisfecha.

50 El subtipo D1 del receptor de dopamina (D1) es el receptor de dopamina más abundante en el sistema nervioso central y desempeña un papel importante en múltiples funciones del SNC, incluidas la actividad motora, la recompensa y las funciones cognitivas. Los receptores D1 en la corteza prefrontal son importantes para la cognición. Los receptores D1 median la liberación de acetilcolina en varias regiones del cerebro, incluido en particular el hipocampo, y los receptores D1 en las espinas dendríticas de las neuronas corticales son fundamentales para la memoria de trabajo, la atención y las funciones ejecutivas intactas. Durante muchos años, la modulación de la señalización de la dopamina en los trastornos dopaminérgicos del SNC se ha intentado con agonistas directos del receptor D1, pero diversos agentes agonistas D1 han logrado un éxito muy limitado, ya que la falta de eficacia, seguridad y tolerabilidad, incluidos los efectos adversos notablemente inaceptables, han limitado la utilidad de dichos agentes. Además, los agonistas D1 tienen curvas de respuesta a la dosis en forma de campana en los criterios de titulación cognitivos, lo que complica y confunde el uso clínico. Por lo tanto, los intentos anteriores de desarrollar agonistas directos del receptor D1 clínicamente útiles han sido en gran medida infructuosos debido a la desensibilización del receptor, a las malas propiedades de la ADME/PK y a los efectos secundarios limitantes de la dosis, como la hipotensión. Las terapias con dopamina de acción directa también tienen una eficacia limitada debido en parte al deterioro cognitivo asociado a altas dosis, al riesgo de convulsiones y al desarrollo de la tolerancia. Por lo tanto, sigue existiendo una importante necesidad insatisfecha de tratamientos seguros, eficaces y clínicamente tolerables para la enfermedad de Parkinson y otros trastornos dopaminérgicos del SNC.

El LY3154207 es un modulador alostérico positivo (D1 PAM) del receptor D1 de la dopamina y representa un posible tratamiento de primera clase para las demencias y otros trastornos dopaminérgicos del SNC. El LY3154207 (número de registro CAS 1638667-79-4) puede describirse químicamente como 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanon, y puede representarse estructuralmente como:



Las formas útiles de LY3154207 incluyen una forma cristalina (ver la patente WO 2017/070068) y una forma cocrystalina que comprende 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-il]etanon y ácido 4-hidroxibenzoico (número de registro CAS 1638669-32-5) (Véase la patente WO 2014/193781). Como modulador alostérico positivo, también denominado “potenciador” del subtipo de receptor D1 de la dopamina, el LY3154207 es altamente selectivo para el D1. El LY3154207 muestra un agonismo directo muy débil del receptor D1, y es activo solo en presencia de dopamina, y se cree que depende del tono endógeno y está sujeto a un control de retroalimentación normal. Por lo tanto, el LY3154207 representa un agente farmacológico innovador y un enfoque para modular las vías de señalización de D1 en la EP, la EA y otros trastornos dopaminérgicos del SNC en donde la señalización de D1 puede ser deficiente.

El LY3154207 tiene un mecanismo de acción que difiere de otros agentes dopaminérgicos, tales como los agonistas directos del receptor D1. El LY3154207 se une a un sitio de unión alostérico recientemente descubierto en el bucle intracelular 2 del receptor D1, donde aumenta la afinidad de la dopamina por el receptor D1. Una búsqueda en la literatura hasta la fecha sugiere que no se han publicado estudios clínicos en humanos sobre ningún agente D1 PAM. Debido a la complejidad de la señalización dopaminérgica en la fisiología normal y la enfermedad clínica, y a la falta de orientación farmacológica clínica por parte de los agonistas ortoestéricos D1, permanece una importante necesidad insatisfecha de regímenes de dosificación clínica de los D1 PAM. En particular, permanece una necesidad insatisfecha de posologías clínicas de LY3154207 que proporcionen un perfil combinado de efectos farmacológicos eficaces, seguros y clínicamente tolerables, para usar en el tratamiento de la EP, la EA y otros trastornos dopaminérgicos del SNC.

La presente invención proporciona posologías terapéuticas clínicas de LY3154207, y/o composiciones farmacéuticas de los mismos, para usar en el tratamiento de trastornos dopaminérgicos del sistema nervioso central. Un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central, como se define en la presente memoria, es uno seleccionado del grupo que consiste en la demencia con cuerpos de Lewy (LBD), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la esquizofrenia, el TDAH, la depresión, el autismo, el dolor musculoesquelético crónico, la fibromialgia, los trastornos del deterioro cognitivo, los trastornos del sueño, la somnolencia diurna excesiva, la narcolepsia, el trastorno del trabajo por turnos, la lesión cerebral traumática crónica, la obesidad y la regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción. En las posologías de la presente invención, y como se utiliza en la presente memoria, LY3154207 es 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanon en cualquier forma, e incluye sus formas cristalinas y cocrystalinas, en particular el ácido benzoico cocrystalino forma cristalina y/o composiciones farmacéuticas que comprenden estos agentes. La presente invención proporciona una composición para usar en un método para el uso de LY3154207 en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo. La presente invención proporciona además una composición para usar en un método para el uso de LY3154207 en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

El LY3154207, y un compuesto D1 PAM relacionado, denominado en la presente memoria DPTQ, se han estudiado en estudios de fase I en primates y/o humanos con voluntarios sanos y pacientes con EP, y el LY3154207 ha iniciado un estudio clínico de fase II para la demencia por enfermedad de Parkinson (denominado PRESENCE, NCT03305809). Los estudios que incluyen los descritos en el Ejemplo 1 (estudios clínicos de fase I de LY3154207) y el Ejemplo 2 (memoria de trabajo espacial en el mono rhesus adulto) han dado como resultado el concepto de que el LY3154207, cuando se usa según las posologías de la presente invención, puede inducir una mejora sorprendentemente marcada en los signos y síntomas de los trastornos dopaminérgicos del SNC, como el tratamiento de la demencia por EP o EA, la mejora cognitiva y/o la regulación del sueño o el apetito. Por lo tanto, cuando se usa según las posologías actuales, el LY3154207 proporciona un medio para mejorar la señalización de la dopamina D1 de un modo que se cree que proporciona una posología terapéutica eficaz, segura y clínicamente tolerable, en una variedad de trastornos dopaminérgicos del SNC.

5 Los regímenes de dosificación de la presente invención incluyen una composición para usar en métodos que proporcionan ventajas sorprendentes e impredecibles. En particular, los pacientes dopaminérgicos del SNC tienen la necesidad de evitar grados o riesgos sustanciales de insomnio, agitación y/o efectos cardiovasculares no deseados, tales como elevaciones del pulso y la presión sanguínea, mientras que al mismo tiempo necesitan los beneficios de las actividades ventajosas de LY3154207, como el estado de alerta, la regulación del apetito y/o los efectos de control procognitivo o motor. Inesperadamente, se ha descubierto que los efectos clínicamente útiles y deseables de LY3154207 en los trastornos dopaminérgicos del SNC, tales como los efectos procognitivos, la restauración de la función motora, la reducción del apetito y el estado de alerta o vigilia, pueden de hecho separarse de ciertos efectos indeseables mediante el uso de las posologías clínica de la presente invención.

15 Por lo tanto, la presente invención proporciona ciertos regímenes de dosificación clínica para la administración diaria de LY3154207, de modo que el paciente con trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central alivie los signos y síntomas de su trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central, al tiempo que evita otros efectos de la D1 PAM que evitarían estos beneficios clínicos. Además, la presente invención prevé la administración diaria crónica de LY3154207 de modo que el paciente con trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central podrá además emplear dosis más bajas o más altas de LY3154207 dentro de los regímenes de la presente invención, de modo que se logre un alivio sintomático efectivo para el paciente individual mientras se evitan los efectos indeseables.

20 Por ejemplo, los pacientes pueden beneficiarse de una posología de la presente invención en donde los efectos de reducción del apetito y/o la vigilia se pueden maximizar empleando dosis más altas, de hasta 75 mg de LY3154207 por día. En otra realización, los regímenes de dosificación bajos de hasta 15 mg de LY3154207 por día proporcionan un medio para que los pacientes se beneficien de los efectos de mejora cognitiva sin, al mismo tiempo, experimentar una estimulación excesiva de la vigilia, agitación y/o una pérdida indeseable del apetito. En general, los regímenes de dosificación de la presente invención proporcionan los medios para que los pacientes se beneficien de la actividad de los D1 PAM, al tiempo que evitan ciertas actividades cardiovasculares adversas no deseadas que se han observado clínicamente, y pueden representar una farmacología adecuada para los D1 PAM como clase. Además, los regímenes de dosificación de la presente invención proporcionan un medio para tratar a pacientes con trastornos dopaminérgicos del SNC y, al mismo tiempo, disminuyen el riesgo de interacciones farmacológicas con los inhibidores del Cyp3A4.

30 Por consiguiente, la presente invención proporciona regímenes de dosificación para la administración oral diaria de LY3154207 a un paciente que tiene un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central usando ciertas dosis particulares de LY3154207 que se describen en detalle a continuación.

35 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

40 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

45 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

50 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

55 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

60 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente es tratado durante al menos 21 días consecutivos.

5 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción.

15 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción.

25 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

35 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

45 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 0,5 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

50 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 1 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

55 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 2 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 3 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

60 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 5 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

65 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 10 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 15 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 10 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 20 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 30 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 50 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 25 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 35 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 40 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente cumpla con los criterios de la MDS revisados para la EP y la demencia leve a moderada, tal como se define por una disminución de la función cognitiva con un trastorno de la función cognitiva con una puntuación entre 10 y 23.
- 45 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.
- 50 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 55 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 60 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 65 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una

ES 3 004 543 T3

dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método para inducir la pérdida de peso en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 10 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método para inducir la pérdida de peso en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método para inducir la pérdida de peso en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207 para usar en un método para inducir la pérdida de peso en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.
- 25 En una realización, la presente invención proporciona LY3151944 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3151944, o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 En una realización, la presente invención proporciona LY3151944 para usar en un método de tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3151944, o una composición farmacéutica del mismo.
- 35 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una o más dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg por día, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 40 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una o más dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg por día, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 45 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica de los mismos.
- 50 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar crónicamente a dicho paciente una o más dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg por día, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente es tratado durante al menos 21 días consecutivos.
- 55 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar crónicamente a dicho paciente una o más dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg por día, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 60 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar crónicamente a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 65

- 5 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción.
- 10 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 0,5 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 1 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 2 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 25 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 3 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 5 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 35 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 10 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 40 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 15 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 45 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 20 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 50 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 30 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 55 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 50 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 60 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 75 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 65 En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson.
- En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, en donde el paciente cumple los criterios de la MDS revisados para la EP y la demencia leve a moderada, tal como se define por una disminución de la función cognitiva con una puntuación de MoCA entre 10 y 23.
- En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central es la enfermedad de Alzheimer.

En una realización preferida, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar según las realizaciones anteriores, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central es la obesidad.

5 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

10 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207 o una composición farmacéutica de los mismos.

15 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

20 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

25 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica de la misma, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

30 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción.

35 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción.

40 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.

45 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total

ES 3 004 543 T3

- 5 máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.
- 10 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 0,5 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 1 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 2 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 25 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 3 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 5 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 35 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 10 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 40 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 15 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 45 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 20 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 50 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 30 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 55 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 50 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 60 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de 75 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 65 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente cumple los criterios de la MDS revisados para la EP y la demencia leve a moderada, tal como se define por una disminución de la función cognitiva con una puntuación del MoCA entre 10 y 23.
- 10 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.
- 15 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 25 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.
- 35 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en la inducción de la pérdida de peso en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 40 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en la inducción de la pérdida de peso en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 45 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en la inducción de la pérdida de peso en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 50 En una realización, la presente invención proporciona LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en la inducción de la pérdida de peso en un paciente, que comprende la administración diaria crónica a dicho paciente de una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en donde el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.
- 55 Tal como se han utilizado anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:
- 60 Un “portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” es un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a mamíferos, por ejemplo, seres humanos.
- 65 Una “dosis” se refiere a una cantidad predeterminada de una dosis unitaria de LY3154207 calculada para producir el efecto terapéutico deseado en un paciente. Como se utiliza en la presente memoria, “mg” se refiere a miligramo. Como se utiliza en la presente memoria, los intervalos de dosis y las dosis proporcionadas de LY3154207 representan el peso del ingrediente farmacéutico activo, la 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-

1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona, independientemente de la forma en la que se proporcione, tal como la base libre, una forma cocrystalina, o cualquier otra composición o forma. Preferiblemente, las dosis unitarias comprenden 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona y ácido 4-hidroxibenzoico en forma cocrystalina. El término “aproximadamente”, tal como se usa en la presente memoria, significa estar en una proximidad razonable del valor numérico establecido, tal como más o menos el 10 % del valor numérico establecido.

Los métodos para fabricar y formular LY3154207 y/o 2-(2,6-diclorofenil)-1-((1S,3R)-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etan-1-ona son conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la patente WO 2014/193781 y/o la patente WO 2017/070068. Los expertos en la técnica conocen los métodos para preparar el LY3154207 y sus cocrystalos, y ciertas formulaciones y formas de dosificación del mismo, y se describen en la patente WO 2014/193781 y/o la patente WO 2017/070068. La patente WO 2014/193781 describe ciertos compuestos de 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de dopamina 1 (D1), incluyendo 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona y una forma cocrystalina que comprende 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona y ácido 4-hidroxibenzoico, y las composiciones de las mismas. La patente WO 2017/070068 describe 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona cristalina. El LY3154207 se formula preferiblemente como composición farmacéutica administrada por cualquier vía que haga que el compuesto sea biodisponible, incluidas las vías oral, intravenosa y transdérmica. Lo más preferiblemente, dichas composiciones farmacéuticas son para administración oral. El LY3154207 se puede administrar solo o en forma de una composición farmacéutica con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes citados. Dichas composiciones farmacéuticas y procesos para fabricar las mismas son bien conocidos en la técnica (véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, edición 22, Pharmaceutical Press, 2012). En una formulación, el LY3154207 normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un soporte de este tipo que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Los compuestos de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Un experto en la técnica de preparar formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto y/o la forma seleccionada, del trastorno o afección a tratar, del estadio del trastorno o afección y de otras circunstancias relevantes. La siguiente tabla proporciona ejemplos de formas de dosificación unitaria seleccionadas proporcionadas como comprimidos para administración oral según los regímenes de dosificación de la presente invención. El experto en la técnica puede usar estos ejemplos, junto con métodos de formulación fácilmente conocidos, para proporcionar formulaciones adicionales y/o formas de dosificación unitaria.

Dosis unitaria (mg LY3154207, ingrediente activo)	1	3	5	10	25	30	50	75
Componente	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Cocrystal de ácido benzoico LY3154207-(mg)	1,3	3,9	6,5	13,1	32,7	39,2	65,3	98
Celulosa microcristalina	116,8	112,3	109,7	126,4	81,1	142,8	162,2	243,3
Croscarmelosa sódica	6,3	6,3	6,3	7,5	6,3	10	12,5	18,8
Estearilfumarato de sodio	0,6	2,5	2,5	3	2,5	4	5	7,5
Dióxido de silicio	0	0	0	0	2,5	4	5	7,5
Peso de la tableta principal (mg):	125	125	125	150	125	200	250	375
Recubrimiento:	4	5	5	6	5	8	10	15

Las dosis unitarias se formulan como composiciones farmacéuticas administradas por cualquier vía que haga que el compuesto sea biodisponible, preferiblemente dichas composiciones son para administración oral. “Administración” o “administrar”, como se utiliza en la presente memoria, incluye cuando el paciente se autoadministra el LY3154207, y/o en donde el LY3154207 es administrado por otra persona, y/o en donde se le indica y/o indica al paciente que consuma el LY3154207 según una posología particular. Preferiblemente, el LY3154207 se administra por la mañana. Preferiblemente, las dosis unitarias indicadas de LY3154207 se toman una vez al día, como lo indica el uso del término “por día”. Preferiblemente, el LY3154207 se toma a diario. Como se utiliza en la presente memoria, la “administración diaria” incluye la administración de LY3154207 como una posología de tratamiento específico destinada a proporcionar el efecto beneficioso de la administración regular y a largo plazo de LY3154207 a las dosis especificadas. En particular, la “administración diaria” incluye la administración todos los días de forma consecutiva durante no menos de veintidós días seguidos, o durante el tiempo que sea necesario para prevenir los signos y síntomas de un trastorno dopaminérgico del SNC en los pacientes. Si un paciente pierde un día ocasional, puede simplemente reanudar la administración al día siguiente especificado para la administración, y este caso seguiría representando la “administración diaria”. Como se utiliza en la presente memoria, “diariamente” significa que el LY3154207 se administra una vez cada período de 24 horas, o una vez cada día de calendario. Como se utiliza en la presente memoria, “diariamente” significa que el LY3154207 se administra de forma continua y consecutiva, donde la administración incluye, como se utiliza en la presente memoria, tanto cuando el paciente administra las dosis como y/o en donde se le indica al paciente que administre las dosis como parte de una posología de tratamiento. Cuando se describe que los métodos tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento mencionadas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante mientras la invención siga siendo operativa. Además, se pueden llevar a cabo dos o más etapas o acciones simultáneamente.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “paciente” se refiere a un ser humano, y los pacientes que se van a tratar con los presentes regímenes de dosificación son pacientes con trastornos dopaminérgicos del SNC y, como tales, comparten aspectos etiofisiológicos, en donde se sabe que las alteraciones de la señalización de la dopamina contribuyen a estas enfermedades. Como se utiliza en la presente memoria, los trastornos dopaminérgicos del SNC incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy (LBD), la demencia vascular, la esquizofrenia, el TDAH, la depresión, el autismo, el dolor musculoesquelético crónico, la fibromialgia, los trastornos del deterioro cognitivo, los trastornos del sueño, la somnolencia diurna excesiva, la narcolepsia, el trastorno del trabajo por turnos, la lesión cerebral traumática, la encefalopatía traumática crónica, la obesidad y la regulación del apetito, los trastornos del estado de ánimo, el letargo, apatía y trastornos de adicción. La identificación de los pacientes con estos trastornos dopaminérgicos del SNC se puede lograr mediante métodos establecidos conocidos por el experto en la técnica.

En realizaciones de la invención, un paciente es un ser humano al que se le ha diagnosticado un riesgo, afección o trastorno médico, tal como un trastorno dopaminérgico del SNC, que necesita tratamiento con una posología descrita en la presente memoria. En aquellos casos en donde los trastornos que pueden tratarse mediante los métodos de la presente invención se conocen mediante clasificaciones establecidas y aceptadas, tales como EA, EP, LBD, sus clasificaciones se pueden encontrar en diversos textos médicos bien conocidos. Por ejemplo, en la actualidad, la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en la presente memoria. Además, la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (ICD-10), proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en la presente memoria. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en la presente memoria, incluidos los descritos en el DSM-5 y la CIE-10, y que los sistemas de terminología y clasificación evolucionan con el progreso científico médico. El deterioro cognitivo en sujetos con enfermedad de Parkinson se denomina comúnmente trastorno neurocognitivo. Los criterios diagnósticos del DSM-5 (quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) describen la evidencia de un deterioro cognitivo significativo con respecto a un nivel de rendimiento anterior (preocupación de una persona o del informante documentada mediante pruebas neuropsicológicas), y los déficits cognitivos pueden o no interferir con la independencia en las actividades diarias. Esto se califica como trastorno neurocognitivo grave o leve. La “pérdida de peso”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una reducción del peso corporal y/o al control crónico del peso en donde el tratamiento promueve el mantenimiento del peso corporal dentro de un intervalo deseado.

Los términos “tratamiento” y “tratar” se refieren a todos los procesos en donde se puede ralentizar, interrumpir, detener, controlar o parar la progresión de un trastorno existente y/o sus síntomas, pero no indican necesariamente la eliminación total de todos los síntomas.

El diagnosticador tratante, como experto en la técnica, puede determinar fácilmente la dosis elegida entre los regímenes de dosificación proporcionados en la presente memoria observando los resultados obtenidos del tratamiento. Al determinar una dosis específica de LY3154207 a partir de las posologías de la presente invención, se consideran varios factores, que incluyen, entre otros, el trastorno dopaminérgico del SNC que padece el paciente, el peso, la edad y el estado general de salud del paciente; el grado de afectación o la gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.

Un régimen de dosificación de la presente invención puede usarse en combinación con otros fármacos que se utilizan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de un trastorno dopaminérgico del SNC. Dicho(s) otro(s) fármaco(s) se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, simultáneamente o secuencialmente con LY3154207. Por ejemplo, otros ingredientes activos eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que pueden combinarse con el LY3154207 incluyen, pero no se limitan a: a) precursores de la dopamina, como la levodopa; melevodopa y etilevodopa; y (b) agonistas de la dopamina, incluidos pramipexol, ropinirol, apomorfina, rotigotina, bromocriptina, cabergolina y pergolida.

Breve descripción de los dibujos:

Figura 1: Diseño del estudio HBEA, un estudio de dosis única ascendente de un modulador alostérico LY3154207 positivo para el receptor D1 en voluntarios sanos.

^aLa revisión de seguridad se completó después de cada nivel de dosis antes del aumento.

^bAumento gradual de la dosis se interrumpió con 200 mg debido a los efectos cardiovasculares.

CSF = líquido cefalorraquídeo; LY = LY3154207; PBO = placebo; PK = farmacocinética.

Figura 2: HBEB, un estudio cruzado de fase 1, de dosis única, aleatorizado, controlado con placebo, de 4 períodos e incompleto en sujetos varones sanos privados de sueño (n = 17). Efectos de una dosis única de LY3154207 sobre la vigilia medidos mediante la prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT) en sujetos varones sanos con falta de sueño. La latencia del sueño es el tiempo transcurrido desde el inicio del MSLT hasta la primera detección del sueño (minutos). Si un sujeto no durmió durante el período de la MSLT, se registró una latencia del sueño de 20 minutos. CI = intervalo de confianza; LS = mínimos cuadrados; MSLT = prueba de latencia de sueño múltiple.

Figura 3: Diseño del estudio HBEC, un estudio de dosis múltiples ascendentes de LY3154207, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dosis múltiples ascendentes y grupos paralelos, de sujetos sanos (Parte A) y participantes con EP (Parte B) que recibieron dosis una vez al día de LY3154207 (15, 30, 75 o 150 mg en la Parte A y hasta 75 mg en la Parte B) o un placebo durante 14 días. ^aCada cohorte de dosis ascendente comenzó solo después de revisar los datos de seguridad de la cohorte anterior hasta al menos el día 7. ^bLos participantes con EP de la Cohorte 6 recibieron dosis tituladas para determinar el efecto de esta pauta posológica (es decir, días 1-3: 15 mg; días 4-6: 30 mg; y días 7-14: 75 mg) sobre los efectos cardiovasculares. Nota: todas las cohortes recibieron dosis durante 14 días. CRU=unidad de investigación clínica; LY = LY3154207; PBO = placebo; EP = enfermedad de Parkinson; R = aleatorio.

Figura 4: Estudiar el HBEC y los síntomas motores en pacientes con EP en tratamiento de 14 días con LY3154207. Los participantes con EP tratados con LY3154207 obtuvieron subpuntuaciones en los exámenes motores en comparación con los tratados con placebo, medidas mediante el MDS-UPDRS, Parte III. Cohorte 5 (75 mg de LY), Cohorte 6 (titulación de 75 mg de LY) (Los participantes con EP de la Cohorte 6 recibieron 15 mg los días 1-3 y 30 mg los días 4-6), Cohorte 5/6 (PBO).

Figura 5: Memoria de trabajo espacial en el mono rhesus adulto: Administración aguda del vehículo, datos para un grupo de 10 animales, vehículo administrado el día 1.

Figura 6: Memoria de trabajo espacial en el mono rhesus adulto: Administración aguda de DPTQ a 2,5 mg/kg.

Figura 7: Memoria de trabajo espacial en el mono rhesus adulto: Efecto de repetir la dosis de DPTQ de 2,5 mg/kg el día 5.

Figura 8: Memoria de trabajo espacial en el mono rhesus adulto: Efecto de DPTQ cuando se administra a una dosis baja de 0,1 mg/kg.

Figura 9: Memoria de trabajo espacial en el mono rhesus adulto: Efecto de una dosis de 1,0 mg/kg de DPTQ sobre la memoria de trabajo espacial.

Ejemplo 1: Estudios clínicos de fase I de LY3154207

El LY3154207 se encuentra actualmente en la fase 2 de cognición en las demencias con cuerpos de Lewy (NCT03305809). Los datos anteriores de 3 estudios de fase I de farmacología clínica completados de LY3154207, los estudios HBEA, HBEB y HBEC, proporcionan evidencia del concepto para el uso del LY3154207 en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica de la misma.

El HBEA es un estudio de dosis única ascendente de un modulador alostérico LY3154207 positivo para el receptor D1 en voluntarios sanos. El objetivo del estudio HBEA es determinar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética (PK) periférica y central de las dosis únicas ascendentes de LY3154207 en sujetos sanos. El objetivo del estudio HBEB es evaluar el efecto de la dosis única de LY3154207 sobre la latencia del sueño en sujetos varones sanos con falta de sueño, medido mediante una prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT). El HBEA fue un estudio de fase 1, de 2 partes, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en hombres o mujeres sanos. La Parte A tiene un diseño cruzado de 3 períodos con 2 cohortes alternas que aumentan la dosis única, y los sujetos fueron asignados al azar a LY3154207 (n = 6) o placebo (n = 3) en cada cohorte en cada período de dosificación. La Parte B tiene un diseño de período único, dosis única y 2 cohortes con muestreo de líquido cefalorraquídeo (LCR), y los sujetos fueron asignados al azar a LY3154207 (n = 8) o placebo (n = 4) en cada cohorte. El diseño del estudio se muestra en la Figura 1.

HBEA Parte A: Estudio de dosis única ascendente (SAD)

Se trata de un diseño cruzado de fase 1, trastorno afectivo estacional, de LY3154207 en sujetos sanos realizado en 2 cohortes alternas con un aumento de la dosis. Los sujetos reciben dosis de 25 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg o placebo. Los parámetros de seguridad evaluados incluyen los efectos adversos (EA), los laboratorios de seguridad, los signos vitales, la monitorización ambulatoria de la presión arterial (ABPM) y el electrocardiograma (ECG). Los sujetos proporcionan muestras de sangre después de la dosificación para medir las concentraciones plasmáticas de LY3154207 para la evaluación de la farmacocinética.

Dieciocho sujetos se inscribieron y 17 sujetos completaron el estudio. Los sujetos tenían una edad media (SD) de 33,6 (13,0), 16 eran hombres (89 %) y 16 caucásicos (89 %). Un sujeto se retiró debido a la ansiedad tras una dosis de 150 mg. Se produjeron un total de 111 efectos adversos emergentes del tratamiento, en su mayoría leves (101/111). El insomnio, la disminución del apetito, la ansiedad, los mareos, el dolor de cabeza, las náuseas, el dolor en la parte superior del abdomen y la disgeusia fueron los efectos adversos más frecuentes y la mayoría (69/111) se produjeron con dosis ≥ 100 mg. Se produjo una señal de aumento del pulso y la presión arterial relacionada con la dosis, que se resolvió en 24 horas. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis administrada. La mediana del $t_{m\acute{a}x}$ y el $t_{1/2}$ fueron de aproximadamente 2-3 y 12 horas, respectivamente. La dosis de LY3154207 administrada excretada en la orina fue del 0,02 %. En el intervalo de dosis de 25 a 200 mg, LY3154207 demuestra un perfil de seguridad aceptable y un perfil farmacocinético lineal. Estos datos de la fase 1 en voluntarios sanos sugieren que los regímenes de dosificación de la presente invención pueden proporcionar efectos reductores del apetito en los trastornos dopaminérgicos del sistema nervioso central o en sujetos sanos. Los datos que indican una señal relacionada con la dosis para los aumentos en el pulso y la presión sanguínea también indican que las posologías de la presente invención pueden proporcionar una combinación mejorada de eficacia, seguridad y tolerabilidad clínica para el uso de LY3154207, lo que puede evitar y/o minimizar estos efectos indeseables. LY3154207 se toleró bien, con un aumento de los efectos adversos asociados con la activación central a dosis ≥ 75 mg. En la Parte A de la HBEA, los efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento se produjeron principalmente a dosis superiores a 100 mg y fueron en su mayoría leves. En la Parte B del HBEA, los efectos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron solo con 75 mg (25 % de los sujetos) y todos fueron leves: aumento de la energía, ansiedad, disminución del apetito y mareos. No se produjeron efectos adversos severos o graves. LY3154207 produjo un aumento relacionado con la dosis en la monitorización ambulatoria de la presión arterial (ABPM), la presión arterial y la frecuencia del pulso, con la preservación del ritmo diurno. Se observaron aumentos relacionados con la dosis en la presión arterial sistólica y diastólica y en la frecuencia del pulso a partir de la ABPM, que alcanzaron su punto máximo entre 4 y 12 horas después de la dosis y, en su mayoría, se resolvieron en 24 horas. Basándose en la frecuencia cardíaca basal, las estimaciones de 4 a 8 horas de la diferencia entre las medias de mínimos cuadrados entre los 200 mg de LY3154207 y el placebo fueron de 32 latidos por minuto (bpm) para la frecuencia del pulso y de 14 mm Hg y 10 mm Hg para la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla A.

Tabla A

Parte A del HBEA	Placebo (N = 18)	LY 25 mg (N = 6)	LY 75 mg (N = 6)	LY 100 mg (N = 8)	LY 150 mg (N = 9)	LY 200 mg (N = 6)
Efectos adversos relacionados con el tratamiento, n (%) [efectos]	5 (27,8) [6]	1 (16,7) [1]	4 (66,7) [8]	6 (75,0) [17]	8 (88,9) [34]	5 (83,3) [18]
Insomnio ^a	0	0	1 [1]	4 [4]	3 [3]	3 [3]
Disminución del apetito ^a	1 [1]	0	1 [1]	1 [1]	3 [3]	2 [2]
Ansiedad ^a	0	0	0	2 [2]	3 ^b [4]	1 [1]
Mareos ^a	0	0	2 [2]	1 [1]	2 [2]	1 [1]
Náuseas ^a	1 [1]	0	0	0	2 [2]	2 [2]
Disgeusia ^a	0	0	0	2 [2]	2 [2]	0

Parte A del HBEA	Placebo (N = 18)	LY 25 mg (N = 6)	LY 75 mg (N = 6)	LY 100 mg (N = 8)	LY 150 mg (N = 9)	LY 200 mg (N = 6)
La energía aumentó ^a	0	0	0	1 [1]	1 [1]	1 [1]
Sensación de calor ^a	0	0	0	1 [1]	1 [1]	1 [1]
Dolor de cabeza ^a	0	0	1 [1]	0	2 [2]	0
^a Efectos adversos relacionados con el tratamiento en ≥ 3 sujetos. ^b Un sujeto interrumpió el tratamiento debido a un efecto adverso de ansiedad después de la administración de 150 mg de LY3154207. EA = efecto adverso; LY=LY3154207.						

Las dosis de LY3154207 ≤ 75 mg tuvieron una seguridad y tolerabilidad aceptables. El LY3154207 produjo un aumento relacionado con la dosis en la presión arterial y la frecuencia del pulso medidas mediante la ABPM, con la preservación del ritmo diurno.

Parte B del HBEA - Líquido cefalorraquídeo

La Parte B del HBEA es un estudio del perfil farmacocinético (PK) del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del plasma tras la administración de una dosis única de LY3154207 en voluntarios sanos. El objetivo del estudio es determinar el perfil farmacocinético plasmático y en líquido cefalorraquídeo de LY3154207 en un estudio de dosis única en voluntarios sanos. Este estudio consistió en 2 cohortes en un estudio de dosis única, período único, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos. Los sujetos fueron asignados al azar a 25 mg y 75 mg y se les realizaron muestras seriadas de sangre y líquido cefalorraquídeo 2 horas antes de la dosis y 24 horas después de la dosis para medir las concentraciones de LY3154207. Se inscribieron 24 sujetos y todos completaron el estudio. Los sujetos tenían una edad media (SD) de 29,4 (9,8) y 22 eran hombres (92 %) y 22 eran caucásicos (92 %). Las concentraciones de LY3154207 en el líquido cefalorraquídeo fueron detectables hasta 8 h después de una dosis de 25 mg y hasta 24 horas después de una dosis de 75 mg. Con cada dosis, aproximadamente el 1 % de la exposición plasmática total a LY3154207 estaba disponible en el líquido cefalorraquídeo. Con 25 mg y 75 mg, la penetración central de LY3154207 se confirmó mediante la medición de LY3154207 en el líquido cefalorraquídeo, lo que respalda su uso según las posologías de la presente invención en los trastornos dopaminérgicos del SNC. El LY3154207 demostró una farmacocinética plasmática lineal y evidencia de penetración central. El LY3154207 mostró una farmacocinética plasmática lineal, con una mediana del tiempo de concentración máxima (tm_{ax}) de aproximadamente 2 a 3 horas, una vida media terminal (t_{1/2}) de aproximadamente 12 horas, un aclaramiento aparente (CL/F) de 19 a 25 l/h entre dosis y una eliminación renal insignificante. La concentración máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito (AUC_{0-∞}) aumentaron en proporción a la dosis de LY3154207, de 25 a 200 mg. En el líquido cefalorraquídeo, la mediana del tm_{ax} de LY3154207 fue de 3 a 4 horas y la t_{1/2} de 8 horas. Aproximadamente el 1 % de la exposición plasmática total a LY3154207 estaba disponible en el líquido cefalorraquídeo, con una relación entre el líquido cefalorraquídeo y el plasma no unido de 0,3. Por lo tanto, CSF PK confirmó la penetración central de LY3154207 a dosis de 25 y 75 mg de la Parte B del HBEA.

Estudio de fase I de la HBEB sobre la latencia del sueño en voluntarios sanos

También se observaron efectos adversos activadores dependientes de la dosis en un estudio de dosis única ascendente. Para determinar los efectos de una dosis única de LY3154207 sobre la vigilia, medidos mediante la prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT) en sujetos varones sanos privados de sueño. El HBEB fue un estudio cruzado de fase 1, de dosis única, aleatorizado, controlado con placebo, de 4 períodos e incompleto en sujetos varones sanos privados de sueño (n = 17). Los sujetos fueron asignados al azar para recibir una dosis única de placebo, LY3154207 de 15, 30 o 75 mg (doble ciego) o modafinilo (control abierto). En cada período, los sujetos estuvieron privados de sueño durante aproximadamente 26 horas antes de la administración de la dosis y aproximadamente 12 horas después de la dosis. La MSLT se llevó a cabo cada 2 horas hasta 10 horas después de la dosis. El análisis basado en medidas repetidas de modelos mixtos incluyó el tratamiento, el período, el tiempo y la interacción tratamiento por tiempo como efectos fijos, y el sujeto como un efecto aleatorio; la latencia general del sueño fue el promedio de las 4 latencias del sueño posteriores a la dosis. Todos los sujetos se asignan al azar para recibir 4 de los 5 tratamientos de dosis única disponibles (15, 30, 75 mg de LY3154207, placebo o 200 mg de modafinilo) y todos los sujetos reciben placebo. El período de lavado es de al menos 7 días. La MSLT es la evaluación principal de la vigilia. Los resultados secundarios incluyen la escala de somnolencia de Karolinska (KSS), el EEG y una tarea simple de rendimiento de reacciones. Se toman muestras de sangre para medir las concentraciones plasmáticas de LY3154207 y modafinilo. Diecisiete sujetos se inscribieron y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y dieciséis sujetos completaron los 4 períodos del ensayo. Se observa un aumento de la MSLT dependiente de la dosis con una diferencia de medias mínimas cuadradas (IC del 95 %) en comparación con el placebo de 5,2 minutos (3,3,7,1) para 75 mg, 3,2

minutos (1,4, 5,1) para 30 mg y 1,3 minutos (-0,6, 3,2) para 15 mg, como se muestra en la Figura 2. El LY3154207 también demostró un aumento del estado de alerta dependiente de la dosis medido por la escala de somnolencia de Karolinska. La farmacocinética es lineal con una C_{máx.} y una t_{1/2} de aproximadamente 3 y 9 horas en todo el intervalo de dosis. Los resultados se ilustran en la Figura 2. El LY3144207 aumenta la vigilia en voluntarios sanos con falta de sueño, lo que proporciona evidencia clínica en humanos sobre la participación en la señalización del receptor D1 y, por lo tanto, la promoción de la vigilia, en un estudio de fase 1 sobre la latencia del sueño (HBEB). Por lo tanto, la actividad farmacodinámica central se confirmó mediante un aumento de la vigilia dependiente de la dosis. El estudio de fase I de latencia del sueño del HBEB en voluntarios sanos demuestra que LY3154207 mejora la vigilia de un modo dependiente de la dosis en hombres sanos con falta de sueño, lo que apoya el uso de LY3154207 en trastornos asociados con una somnolencia diurna excesiva y otros trastornos dopaminérgicos del sistema nervioso central, según las posologías de la presente invención.

HBEC, un estudio de dosis múltiples ascendentes de LY3154207:

En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis múltiples ascendentes y grupos paralelos, HBEC, los sujetos sanos (Parte A) y los participantes con EP (Parte B) recibieron dosis una vez al día de LY3154207 (15, 30, 75 o 150 mg en la Parte A y hasta 75 mg en la Parte B) o un placebo durante 14 días, como se ilustra en la Figura 3.

Los resultados del estudio incluyeron la monitorización ambulatoria de la presión arterial (ABPM) durante 24 horas, los efectos adversos emergentes del tratamiento (EAET) y las evaluaciones farmacocinéticas tanto en sujetos sanos como en participantes con EP, así como evaluaciones de la escala unificada de clasificación de la enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS) de la Sociedad de Trastornos del Movimiento para evaluar el impacto de LY3154207 en la función motora de los participantes con EP. El objetivo era explorar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética (PK) de la administración oral diaria múltiple de LY3154207 en sujetos sanos (Parte A) y en participantes con EP (Parte B).

Estudiar la Parte A del HBEC: Resultados cognitivos de la fase 1 en voluntarios sanos y síntomas motores en pacientes con EP en tratamiento de 14 días con LY3154207

En sujetos sanos y participantes con EP, los EAET fueron en su mayoría leves y no hubo EAET severos o graves que condujeran a la interrupción del tratamiento. En los participantes con EP que recibieron LY3154207, los efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento fueron dolor en la parte superior del abdomen (n = 1), alucinaciones visuales (n = 1), dolor de cabeza (n = 1) e hipoestesia (n = 1). En sujetos sanos, la incidencia de los EAET mostró un aumento dependiente de la dosis tras la administración múltiple de LY3154207. En sujetos sanos que recibieron LY3154207, los efectos adversos frecuentes relacionados con el tratamiento (principalmente a la dosis de 150 mg) fueron insomnio (n = 4), mareos (n = 3), nerviosismo (n = 3), palpitaciones (n = 3) y náuseas (n = 2). En los participantes con EP, los efectos de LY3154207 sobre los signos vitales fueron menos claros que en los sujetos sanos. Los resultados se muestran en la Tabla B. Se toleraron bien dosis múltiples una vez al día de LY3154207 de hasta 150 mg en sujetos sanos y de hasta 75 mg en participantes con EP. El aumento inicial de la presión arterial sistólica (SBP), presión arterial diastólica (DBP) y la frecuencia del pulso observado con la administración inicial de LY3154207 mostró una adaptación a la administración repetida tanto en sujetos sanos como en participantes con EP, aunque el efecto de acomodación fue menos notable en los participantes con EP. Las propiedades farmacocinéticas de LY3154207 fueron en general similares entre los sujetos sanos y los participantes con EP, aunque se observó un ligero aumento en la exposición a LY3154207 en los participantes con EP.

Tabla B

	Sujetos sanos						Participantes con PD			
	PBO (N=12)	LY 15 mg (N=9)	LY 30 mg (N=9)	LY 75 mg (N = 9)	LY 150 mg (N = 9)	Total (N=48)	PBO (N=8)	LY 75 mg (N = 9)	Titulación de 75 mg de LY ^a (N=8)	Total (N=25)
Sujetos con ≥1 EAET, n (%)	5 (41,7)	4 (44,4)	5 (55,6)	3 (33,3)	8 (88,9)	25 (52,1)	3 (37,5)	6 (66,7)	5 (62,5)	14 (56,0)
Número de EAET	5	6	5	6	35	57	5	14	7	26
Leve	5	6	5	6	35	57	4	13	6	23
Moderado	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
^a Los participantes con EP recibieron dosis tituladas: días 1-3: 15 mg; días 4-6: 30 mg; y días 7-14: 75 mg. LY = LY3154207; PBO = placebo; EP = enfermedad de Parkinson; EAET = efecto adverso emergente del tratamiento.										

Como se muestra en la Figura 4, los participantes con EP tratados con LY3154207 demostraron una mejora más constante en la subpuntuación del examen motor que los tratados con placebo, medida mediante el MDS-UPDRS, Parte III, lo que sugiere una posible eficacia para los síntomas motores en la EP.

Los parámetros farmacocinéticos de LY3154207 en sujetos sanos y participantes con EP muestran un aumento de la exposición dependiente de la dosis y una acumulación mínima tras la dosificación repetida. La exposición a LY3154207 en sujetos sanos y participantes con EP el día 14 después de tomar 75 mg de LY3154207 mostró aumentos en la $C_{m\acute{a}x.}$ y el AUC (0-24) del 25 % y el 42 %, respectivamente, en los participantes con EP.

Tabla C

	Sujetos sanos (día 14)				Participantes con EP (día 14)	
	LY 15 mg (N=9)	LY 30 mg (N=9)	LY 75 mg (N = 9)	LY 150 mg (N = 9)	LY 75 mg (N = 8)	Titulación de 75 mg de LY ^a (N=8)
$C_{m\acute{a}x.}$, ng/ml	66,2	149	307	500	335	400
$t_{m\acute{a}x.}$, horas, mediana	2,0	2,0	2,0	3,0	2,0	2,5
AUC ₍₀₋₂₄₎ , ng h/ml	492	1240	2220	4350	3050	3680
CL _{ss} /F, L/h	30,5	24,2	33,8	34,5	24,6	20,4
$R_A C_{m\acute{a}x.}$ ^b	1,18	1,12	1,13	0,92	1,05	NC
$R_A AUC_{(0-24)}$ ^b	1,34	1,03	0,99	0,93	1,06	NC
CL _r , L/h	NC	0,0036	0,0024	0,0034	NC	NC

^aLos participantes con EP recibieron dosis tituladas: días 1-3: 15 mg; días 4-6: 30 mg; y días 7-14: 75 mg. ^bLa relación de acumulación fue el día 14: día 1. Nota: Todos los valores informados en la tabla son medias geométricas, a menos que se especifique lo contrario. AUC (0-24) = área bajo la curva de concentración en función del tiempo de 0 a 24 horas; CLR = aclaramiento renal; CLSS/F = aclaramiento corporal total aparente del fármaco en estado estable calculado después de la administración extravascular; $C_{m\acute{a}x.}$ = concentración máxima del fármaco; LY = LY3154207; NC = no se ha calculado; EP = enfermedad de Parkinson; RA = relación de acumulación (día 14: día 1); $t_{m\acute{a}x.}$ = tiempo hasta la concentración máxima del fármaco.

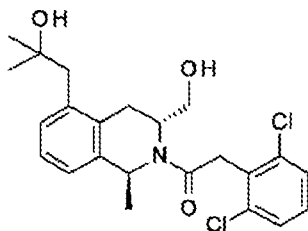
En la prueba de sustitución de símbolos numéricos (DSST): todos los grupos (incluido el placebo) mejoran con el tiempo, y la mayor mejoría con respecto al valor basal se observó en la evaluación del día 13, lo que sugiere que el efecto de aprendizaje sigue presente el día 13. Sorprendentemente, la dosis de 15 mg de LY3154207, la dosis más baja de LY analizada, produjo el cambio promedio más alto con respecto al valor basal en los dos momentos posteriores a la dosis. La prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (HVL) proporcionó algunas pruebas de una relación dosis-respuesta inversa, en donde 15 mg de LY3154207 dieron como resultado la mayor mejora promedio con respecto al valor basal. Estos datos de la Fase 1 en voluntarios sanos sugieren que la pauta posológica con un intervalo de dosis bajas, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, puede producir efectos procognitivos en los trastornos dopaminérgicos del sistema nervioso central o en sujetos sanos.

Abreviaturas: AUC (0-24) = área bajo la curva de concentración versus tiempo de 0 a 24 horas. AUC_{0-∞} = área bajo la curva de concentración en función del tiempo desde el 0 hasta el infinito; CI = intervalo de confianza; CL/F = holgura aparente; CLR = aclaramiento renal; CLSS/F = aclaramiento corporal total aparente del fármaco en estado estable calculado después de la administración extravascular; $C_{m\acute{a}x.}$ = concentración máxima; $t_{m\acute{a}x.}$ = tiempo hasta la concentración máxima del fármaco; CSF = líquido cefalorraquídeo; LS = mínimos cuadrados; LY = LY3154207; MSLT = prueba de latencia de sueño múltiple; PBO = placebo; PK = farmacocinética; $t_{1/2}$ = vida media terminal; $t_{m\acute{a}x.}$ = tiempo de máxima concentración. bpm = pulsaciones por minuto; DBP = presión arterial diastólica; SBP = presión arterial sistólica; LS = mínimos cuadrados; LY = LY3154207; MDS-UPDRS = Escala unificada de calificación de la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento; NC = no se ha calculado; EP = enfermedad de Parkinson; RA = relación de acumulación (día 14: día 1); EA = efecto adverso; EAET = efecto adverso emergente del tratamiento.

Ejemplo 2: Memoria de trabajo espacial en el mono Rhesus adulto

Se ha establecido que la función cognitiva central de la memoria de trabajo depende en gran medida de la señalización del receptor D1 en la corteza prefrontal. Si bien los agonistas de D1 han presentado problemas farmacéuticos debido a una estimulación y tolerancia excesivas, los moduladores alostéricos (PAM) positivos para D1 pueden resultar prometedores para mejorar selectivamente la actividad D1 pertinente en respuesta a la dinámica espacio-temporal de la transmisión de la dopamina y, por lo tanto, pueden evitar estos problemas. El compuesto D1 PAM denominado

DPTQ o LY3151944, que es 2-(2,6-diclorofenil)-1-((1S,3R)-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-il)etan-1-ona, se muestra a continuación y, sorprendentemente, muestra una mejora sostenida en la memoria de trabajo espacial en el mono rhesus adulto.



DPTQ mostró una tendencia a reducir el rendimiento de la memoria de trabajo espacial en el mono macaco rhesus con dosis agudas de 2,5 a 10 mg/kg IM, pero tuvo poco efecto en la protección contra los déficits cognitivos inducidos por la ketamina. Sin embargo, a pesar de esta aparente falta de efectos procognitivos agudos, se observó un efecto sorprendentemente consistente y significativo sobre el rendimiento cuando se probó en los días posteriores a la administración. Específicamente, el rendimiento se vio considerablemente afectado 24 a 48 horas después de la inyección, pero mejoró considerablemente cuando se probó entre 96 y 120 horas después.

Se realizaron estudios para evaluar los efectos de dosis bajas de DPTQ sola a 0,1, 1,0 y 10,0 mg/kg, así como los efectos de una dosis única de 2,5 mg/kg repetida en el momento del retraso en la mejora cognitiva. Se observó que existe un grado modesto de dependencia de la dosis en la magnitud de la disminución tardía y la mejora de la cognición, lo que puede proporcionar información fundamental para la eficacia terapéutica. Se descubrió que cuando se repetía la dosis de 2,5 mg/kg en el momento de la mejora, podía invocarse un déficit transitorio que más tarde daba paso a una mejora prolongada de la cognición. Este hallazgo único e inesperado demuestra el impacto de la cronicidad y la intermitencia en la administración repetida.

Descripción experimental: Se ensayó con un grupo de animales envejecidos y no envejecidos con una dosis única de 2,5 mg/kg y se siguió su rendimiento diariamente durante los primeros seis días y en días alternos a partir de entonces. Esto fue para comprobar que podíamos repetir los efectos que habíamos observado anteriormente con la dosis más baja posible. Se examinaron los efectos de repetir esta dosis el día 5, a las 120 horas, para determinar si (i) aún podía observarse una disminución inmediata del rendimiento al día siguiente y (ii) si el tratamiento podía lograr una mejora del rendimiento relativamente constante y duradera en los días siguientes. Dado que esta dosis también era capaz de inducir un déficit de rendimiento a corto plazo, se examinaron los efectos de las administraciones únicas a dosis más bajas de 0,1 y 1,0 mg/kg.

Todos los animales eran macacos rhesus excepto un muñón (macaca arctoides). Los detalles de la demografía de los animales se proporcionan con cada conjunto de resultados. Se deseaba tener animales más jóvenes en cada estudio; sin embargo, se estudió una preponderancia de animales de edad avanzada y las hembras superaban en número a los machos en 2 o 3 a uno. La tarea de respuesta retardada espacial se establece como uno de los modelos más fiables, sensibles y valiosos en los que se prueba la memoria de trabajo espacial en primates. La tarea de respuesta retrasada espacial se implementa rígidamente en un formato completamente sistemático que es uniforme dentro de los animales y entre los estudios. La tarea de respuesta retrasada espacial está diseñada para normalizar el rendimiento de los animales, de modo que todos ellos normalmente rindan con un rendimiento correcto de aproximadamente un 70 %. La tarea de respuesta retrasada espacial desafía directamente los mismos circuitos de memoria de trabajo espacial en primates humanos y no humanos, incluida la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza parietal posterior y el tálamo muscular. La tarea de respuesta retardada espacial es sensible a múltiples manipulaciones neurofarmacológicas, ya sea que se administren local o sistémicamente, incluidos los agentes dopaminérgicos, nicotínicos, glutamatérgicos y GABAérgicos. En esta tarea, una de las varias ubicaciones de los pozos se coloca como cebo con comida a la vista del animal y luego se cubre con placas idénticas. A continuación, se baja un obturador opaco durante uno de los 5 retrasos variables y, a continuación, se sube para permitir que el animal responda a una de las ubicaciones de los pozos y recuperar la golosina. Cada animal se estabiliza (65 - 75 % correcto $\pm \leq 2,5$ %) antes de comenzar cualquier administración variando el número de pocillos y la duración del retraso. Cada sesión de prueba consta de 20 ensayos, 4 ensayos con cada uno de los 5 retrasos (distribuidos de forma semialeatoria) que van desde 0, 1, 2, 3 y 4 N segundos, donde N se incrementa de 1 a 10 según la habilidad. El número de pocillos oscila entre 2 y 7 y, por lo tanto, la estabilidad se logra variando gradualmente el número de pocillos y el factor N. La línea de base original se alcanza en el entrenamiento inicial y se estandariza en veinte sesiones. Posteriormente, el animal típicamente se somete a pruebas periódicas para garantizar una línea de base razonablemente estable. Se requiere un mínimo absoluto de tres sesiones de referencia antes de cualquier condición experimental. A los animales no se les priva de comida, sino que se les recompensa por sus respuestas correctas con sus golosinas preferidas (como yogur, pasas, ositos de goma y almendras) y, poco después, se les da su ración normal de galletas nutricionales poco después de las pruebas cognitivas.

DPTQ se formuló como una suspensión en captisol/PBS al 20 % a pH 8. Se tuvo mucho cuidado para proteger el compuesto durante la sonicación y se inyectó (a un volumen de 0,2 ml/kg) mediante una aguja hipodérmica 21G (para

evitar el bloqueo) en el glúteo mayor a las 2 horas de la formulación (mantenido en hielo). El vehículo se refrigeró en viales inyectables estériles durante un máximo de un mes. Los animales se aclimataron completamente a todos los procedimientos antes de la inscripción en cualquier estudio. Se les asignó en función de su preparación para el estudio y, cuando procedía, la asignación fue semialeatoria entre el vehículo y el brazo de tratamiento. Las inyecciones IM se realizaron en la jaula doméstica de los animales 1 hora antes de las pruebas cognitivas. Las pruebas se llevan a cabo en una cámara insonorizada, basada en el diseño estándar de la WGTA, en salas de procedimientos especializadas adyacentes al alojamiento de los animales.

Los efectos de una sola administración de DPTQ se observaron durante un período de 14 días. Las dosis únicas se probaron originalmente a 2,5 mg/kg en comparación con las del vehículo y los mismos datos del vehículo son razonablemente aplicables a las pruebas realizadas posteriormente para dosis únicas de 0,1 y 1,0 mg/kg de DPTQ. Se usaron líneas de base separadas pero superpuestas para las dos condiciones.

Los datos del vehículo se muestran en la Figura 5 para un grupo de 10 animales. Los cambios en el rendimiento del grupo variaron poco con respecto al valor inicial durante las dos semanas siguientes, y la desviación del promedio del grupo alcanzó solo el 5 %. El vehículo administrado el día 1 no produce cambios duraderos en el rendimiento cognitivo.

La Figura 6 muestra la administración aguda de DPTQ a 2,5 mg/kg. Los datos de tratamiento se muestran en la Figura 6 para un grupo de 9 animales. No se observó ningún efecto inmediato el día 1, pero el día 2 se hizo evidente una disminución del rendimiento, que se hizo sólida el día 3 (ANOVA $F[1,14] = 4,543$, $p = 0,051$ frente al valor basal). Este aparente deterioro de la cognición fue seguido inmediatamente por una mejora sostenida de la cognición a partir del día 4 (ANOVA $F[1,14] = 45,061$, $p < 0,001$ frente al valor basal). De estos 9 animales, 5 estaban envejecidos y 4 no estaban envejecidos. Al combinar las puntuaciones de los días 4, 5 y 6, pudimos comparar entre estos dos grupos. No se observó ninguna diferencia significativa entre los dos (ANOVA: $F[1,22] = 0,066$, $p = 0,799$). No se observó ningún efecto agudo de DPTQ, pero el día 3 se hizo evidente un deterioro de casi el 10 %, seguido de una mejora prolongada a partir del día 4, de nuevo cerca del 10 %.

También se evaluaron los efectos de la administración repetida de DPTQ el día 5 del período observado de 14 días. La Figura 7 muestra los efectos de repetir la dosis de 2,5 mg/kg el día 5. En este estudio, se administró una dosis de 2,5 mg/kg de forma aguda el día 1 (1 hora antes de la prueba) y, a continuación, se administró el vehículo o una dosis adicional de 2,5 mg/kg el día 5 (inmediatamente después de la prueba). Los animales se asignaron de forma semialeatoria para recibir primero el vehículo o el tratamiento tras la administración repetida. Cuando se administraron de nuevo 2,5 mg/kg como segunda dosis el día 5, ahora observamos una segunda caída posterior en el rendimiento el día 6 (Figura 7). Si bien el rendimiento no estuvo significativamente por debajo del nivel de referencia, mostró una caída sustancial con respecto a la mejora observada en los dos días anteriores. Sin embargo, el rendimiento se recuperó en dos días (ANOVA, día 4: $F[1,10] = 15,564$, $p = 0,003$) y pareció mantenerse en niveles altos durante la semana (ANOVA, día 10; $f[1,10] = 25,912$, $p < 0,001$). La reducción temprana del rendimiento se volvió a observar el día 3, pero no fue significativa. Tras la administración de la dosis aguda el día 1, la caída volvió a observarse el día 3, seguida de una mejora del rebote el día 4. Sin embargo, tras la repetición de la dosis el día 5, se produce una disminución distintiva del rendimiento el día 6, que inmediatamente se traduce en una mejora para la semana siguiente.

Para comprender mejor el intervalo dinámico de estos efectos, se evaluó la administración de DPTQ a una dosis baja de 0,1 mg/kg. La Figura 8 muestra los efectos de DPTQ cuando se administra a una dosis baja de 0,1 mg/kg. No se observó ningún signo de disminución en el rendimiento, pero la mejora observada fue modesta. Curiosamente, en un grupo de 10 animales, se observa una ausencia de déficit al tercer día y, en cambio, se observan signos de una mejora modesta que muestran cierta persistencia a lo largo del período de 2 semanas (Figura 8). Sin embargo, el día 4 mostró una mejora significativa con respecto al valor basal (ANOVA: $F[1,18] = 24,132$, $p < 0,001$). Dentro de este grupo había 6 animales envejecidos y 4 no envejecidos. Cuando se compararon las puntuaciones en el día, no se observó ninguna diferencia significativa entre ellas (ANOVA $F[1,8] = 0,816$, $p = 0,393$).

Se evaluó el efecto de la administración de DPTQ a una dosis de 1,0 mg/kg sobre la memoria de trabajo espacial. Como se muestra en la Figura 9, el déficit temprano no era evidente y la mejora parece ser más fuerte que para la dosis de 0,1 mg/kg y tuvo significación en el día 5 (ANOVA $F[1,14] = 22,449$, $p < 0,001$). Este grupo incluye actualmente 6 animales envejecidos y 2 no envejecidos y otros 2 animales no envejecidos que aún no habían completado el estudio. No se observó ningún signo de diferencia en las puntuaciones entre los dos grupos de edad.

Por lo tanto, la dosis de DPTQ de 1 a 10 mg/kg o menos puede mejorar la memoria de trabajo espacial (ya que incluso la dosis más baja estudiada mostró una mejora significativa). Sorprendentemente, se observaron efectos procognitivos a dosis bajas en monos de 0,1 y 1 mg/kg, IM. Las dosis más altas de DPTQ de 2,5 mg/kg y superiores mostraron un ligero descenso en el rendimiento durante las primeras 48 horas, pero luego un efecto positivo sostenido que duró al menos 14 días. Estos datos proporcionan evidencia de que DPTQ y/o LY3154207 pueden mejorar el rendimiento cognitivo de un modo dependiente del tiempo en los primates. Esta señal cognitiva de los primates a 0,1 mg/kg (aproximadamente equivalente a una dosis oral de 1 mg de LY3154207 en humanos) sugiere que DPTQ puede tener efectos procognitivos en dosis más bajas sin que se observen pruebas de una pérdida inicial de eficacia, que se cree que se debe a una sobreactivación. Las proyecciones de PK-PD estiman que la dosis IM de 1,0 mg/kg de DPTQ corresponde a 10 mg de LY3154207 en humanos, y la dosis de 2,5 mg/kg de DPTQ corresponde a 25 mg de

LY3154207 en humanos. Los datos clínicos de fase I de la dosis de 15 mg de LY3154207 también mostraron una tendencia a obtener mejores efectos cognitivos en la tarea de DSST en comparación con dosis más altas.

5 Estos datos, cuando se consideran junto con los datos de los estudios de fase I anteriores, conducen a la idea de que los regímenes de dosificación de la presente invención en el intervalo de dosis bajas de 0,5 mg a 15 mg pueden proporcionar una mejora eficaz de ciertas respuestas mediadas por la señalización D1, como los efectos procognitivos, al tiempo que evitan los niveles más altos de estimulación observados a dosis más altas, como 20 mg -75 mg, tal promoción excesiva de la vigilia que conduce al insomnio, y/o ciertos efectos cardiovasculares indeseables relacionados con la dosis, como aumento de la frecuencia y la presión arterial, así como una disminución del riesgo de las interacciones medicamentosas con los inhibidores del Cyp3A4. Más particularmente, se ha descubierto que los programas de dosificación altos de LY3154207, por encima de 75 mg por día, pueden asociarse con insomnio y agitación de leves a moderados, y/o efectos cardiovasculares no deseados, donde dosis superiores a 75 mg pueden producir aumentos agudos y/o persistentes en la presión arterial y la frecuencia del pulso. En el estudio HBEB, se observó un efecto lineal y dependiente de la dosis sobre la latencia del sueño en las dosis de 15 mg a 75 mg en sujetos sanos con falta de sueño que recibieron una dosis única de LY3154207. Se observan efectos adversos activadores, como el insomnio, con un aumento sustancial de la frecuencia por encima de la dosis de 75 mg de LY3154207. Por lo tanto, en las posologías actuales, la dosis de 75 mg representa una separación sorprendente e impredecible en los efectos deseables e indeseables de LY3154207.

20 Por lo tanto, los resultados combinados de los estudios de fase I en humanos y los estudios en primates han llevado al concepto de la presente invención, que proporciona regímenes de dosificación terapéutica clínica mejorados y métodos para usar LY3154207, y/o composiciones farmacéuticas del mismo, para el tratamiento de trastornos dopaminérgicos del sistema nervioso central. En particular, la administración diaria de LY3154207 proporciona un medio mejorado para reducir los signos y síntomas de los trastornos dopaminérgicos del sistema nervioso central de un modo clínicamente ventajoso, de modo que se logra un alivio seguro, tolerable y efectivo de los signos y síntomas clínicos.

30 En particular, la presente invención proporciona además métodos para usar una administración de dosis bajas que se cree que promueve la normalización de la señalización dopaminérgica endógena en diversos estados patológicos mediados por la dopamina, con una menor propensión a ciertos efectos observados a dosis más altas, tales como la sobreestimulación, y un menor potencial de desarrollo de tolerancia y efectos adversos asociados con los agonistas ortoestéricos de la D1. Como resultado de este efecto normalizador, las posologías clínicas de LY3154207 de la presente invención, y en particular los regímenes de dosificación bajos, proporcionan medios mejorados para el tratamiento de una variedad de déficits del SNC mediados por la dopamina, con una combinación sorprendente e inesperada de eficacia farmacológica clínica, seguridad y tolerabilidad ventajosas en humanos.

35 El LY3154207 se encuentra actualmente en un estudio de fase 2 sobre la cognición en las demencias con cuerpos de Lewy (NCT03305809). Los resultados de este ensayo clínico pueden respaldar aún más las sorprendentes e inesperadas ventajas de los regímenes de dosificación y las dosis para usar en el tratamiento de los trastornos dopaminérgicos del SNC, como el LBD, la EP y la EA.

40 Ejemplo 3: Protocolo para un estudio de régimen de dosificación en la enfermedad de Parkinson: Estudio HBEH, también denominado "Presencia"

45 A continuación se proporciona un protocolo para un estudio de regímenes de dosificación en la EP con ciertas dosis de los regímenes de dosificación de la presente invención. El experto en la técnica podrá aplicar las enseñanzas de este ejemplo 3 y otras descripciones proporcionadas en la presente memoria y realizar estudios similares con dosis y regímenes de dosificación adicionales de la presente invención.

50 El tratamiento del deterioro cognitivo debido a la PDD, que se tolera bien, sigue siendo una necesidad médica insatisfecha. Al potenciar la respuesta a la dopamina cerebral restante (o a la levodopa administrada) en sujetos con PDD, un D1PAM debería mejorar el rendimiento cognitivo. Además, un D1PAM debería tener un impacto positivo en los déficits motores, la depresión y la somnolencia diurna observados en los sujetos con EP.

55 El LY3154207 puede mejorar una variedad de aspectos importantes para las personas con demencias con cuerpos de Lewy, incluidos los signos del parkinsonismo, como los síntomas motores, la vigilia, el estado de ánimo y la función. El LY3154207 se desarrolla para tratar los síntomas del deterioro cognitivo en las demencias, donde puede mejorar en un período relativamente corto de administración diaria crónica (12 semanas o antes). Como agente sintomático, el LY3154207 es importante porque, incluso cuando se dispone de agentes que ralentizan la progresión, los pacientes seguirán padeciendo los síntomas de la demencia. Al potenciar la respuesta a la dopamina cerebral restante (o a la levodopa administrada) en sujetos con enfermedad de Parkinson, se cree que el LY3154207 mejora el rendimiento cognitivo y proporciona tratamiento para los sujetos con enfermedad de Parkinson con deterioro neurocognitivo. Los objetivos de resultado del uso de LY3154207 son mejorar la cognición en la demencia por EP (PDD), incluida la demencia con cuerpos de Lewy (DLB), con beneficios adicionales en la motricidad y/o la vigilia.

65 El estudio PRESENCE evalúa tres dosis (10 mg, 30 mg y/o 75 mg al día (o 50 mg según un análisis intermedio) (dosis oral QD)) de LY3154207 frente a un placebo durante 12 semanas de tratamiento. El resultado principal es una medida

de la cognición y estamos evaluando medidas adicionales de la cognición como criterios de titulación secundarios clave. PRESENCE es un ensayo aleatorizado controlado con placebo en personas con demencia por enfermedad de Parkinson para evaluar la seguridad y eficacia de LY3154207 (tres dosis del fármaco del estudio) en participantes con demencia por enfermedad de Parkinson leve a moderada tratados durante 12 semanas. El resultado primario es una medida de la cognición y las medidas adicionales de la cognición son criterios de titulación secundarios clave. El mecanismo D1 PAM puede afectar a una variedad de ámbitos importantes para las personas con demencias con cuerpos de Lewy, y se están evaluando las medidas del parkinsonismo (incluidos los síntomas motores), la vigilia, el estado de ánimo y la función.

El estudio HBEH incluirá sujetos que cumplan con los criterios revisados de la MDS para la EP (Postuma y col. 2015) y la demencia leve a moderada, definida por una disminución de la función cognitiva que, en opinión del investigador, ha provocado un deterioro funcional y una puntuación del MoCA entre 10 y 23 (Trzepacz y col. 2015). Según los criterios revisados de la MDS, la PDD se puede diagnosticar en presencia de demencia, independientemente del momento en que se inicie la demencia en relación con el diagnóstico de la EP. Se debe considerar que los sujetos diagnosticados con demencia con cuerpos de Lewy (DLB) también tienen EP si cumplen con los criterios de la MDS PD. Por lo tanto, los sujetos pueden tener demencia antes, en el momento o después del diagnóstico de la EP. A diferencia de los ensayos de registro de terapias sintomáticas en la PDD (Emre y col. 2004), el estudio actual incluirá a algunos sujetos que, de otro modo, habrían cumplido los criterios tradicionales (demencia antes o dentro de 1 del inicio de la motricidad) para la DLB en función del momento en que se produjo la demencia (Mckeith y col. 2005). Este criterio era que la demencia se produjera antes o dentro de 1 año de los síntomas del Parkinson. La regla de un año es arbitraria y se basa en la creencia histórica de que la EP no estaba asociada con la demencia; sin embargo, existe una creciente controversia sobre la validez de este enfoque tradicional para dividir los diagnósticos (Berg y col. 2014). En apoyo del enfoque propuesto, ambos trastornos comparten una variedad de características clínicas, genéticas y patológicas (Lippa y col. 2007; Postuma y col. 2009; Johansen y col. 2010). Tanto la DLB como la PDD se asocian con deficiencias cognitivas similares, con anomalías visuoperceptivas predominantes, mejora de la memoria con señales, etc. Ambos están asociados con una psicosis prominente, sensibilidad neuroléptica y alteraciones en la excitación. Las características prodrómicas (p. ej., trastorno del comportamiento durante el sueño con movimientos oculares rápidos [REM], pérdida del olfato) son las mismas en ambas afecciones. Los síntomas no motores con depresión, ansiedad, disfunción autónoma y alteraciones del sueño se presentan con una frecuencia relativa similar en ambos. Las mismas mutaciones genéticas (duplicaciones de alfa-sinucleína, mutaciones de glucocerebrosidasa) están asociadas con el desarrollo de cualquiera de las dos afecciones. Por último, tienen una patología compartida con la formación de alfa-sinucleína y cuerpos de Lewy en el tronco encefálico y la corteza. Por lo tanto, el estudio HBEH cumple con las ideas actuales sobre la PDD y la DLB de que, aparte del momento en que se produce el deterioro cognitivo, son indistinguibles clínica y patológicamente y probablemente responderían a enfoques terapéuticos similares (Aarsland y col. 2004; Ballard y col. 2006). El placebo se incluye como control, de modo ciego para el investigador y el personal del centro y los sujetos, para permitir una evaluación imparcial de los datos de seguridad generados, lo que permitirá una comparación más sólida entre los datos de LY3154207 y los del placebo. Se eligió la comparación de 3 niveles de dosificación de LY3154207 para evaluar la respuesta a la exposición a la dosis en cuanto a seguridad y eficacia. Las visitas iniciales (de la visita 3 a la visita 7) se seleccionaron para que se realizaran en un intervalo semanal para proporcionar una evaluación detallada de la eficacia y la seguridad de LY3154207 durante el tratamiento inicial. Se seleccionó una duración de dosificación de 12 semanas, ya que se estima que es la duración mínima en donde se puede observar un efecto beneficioso sobre la cognición.

El objetivo principal es probar la hipótesis de que la administración de LY3154207 en dosis orales de 10 mg, 30 mg y/o 75 mg al día (o 50 mg según un análisis provisional) (QD) durante 12 semanas dará como resultado una mejora significativa de la cognición en sujetos con PDD de leve a moderado en comparación con el placebo. Los criterios de titulación principales son los cambios en la puntuación compuesta de CoA del CDR-CCB desde el inicio hasta la Semana 12. Los objetivos secundarios se describen a continuación.

Objetivos de eficacia secundarios	Criterios de titulación de eficacia secundarios
Evaluar la eficacia global de LY3154207	Puntuación ADCS-CGIC desde el inicio hasta la Semana 12
Evaluar la eficacia de LY3154207 en los resultados cognitivos	Cambio en la puntuación compuesta del PoA del CDR-CCB desde el inicio hasta la Semana 12
Evaluar la eficacia de LY3154207 en los resultados cognitivos	Cambio en la puntuación del ADAS-Cog13 desde el punto de referencia hasta la Semana 12
Evaluar la eficacia de LY3154207 en los resultados cognitivos	Cambio en la puntuación del MoCA de la proyección a la Semana 12
Evaluar la eficacia de LY3154207 en los síntomas neuropsiquiátricos	Cambio en las puntuaciones totales y de los ítems individuales del NPI desde el punto de referencia hasta la Semana 12
Evaluar el efecto de LY3154207 en la somnolencia diurna	Cambio en la puntuación de la ESS desde el inicio hasta la Semana 12

	Objetivos de eficacia secundarios	Criterios de titulación de eficacia secundarios
5	Evaluar el efecto de LY3154207 en la gravedad de la EP	Cambio en la puntuación total de la MDS-UPDRS (suma de las partes I-III) desde el punto de referencia hasta la Semana 12
	Evaluar la eficacia de LY3154207 en el resultado funcional	Cambio en la puntuación total del PDAQ-15 desde el punto de referencia hasta la Semana 12
10	Evaluar el efecto de LY3154207 en la fluidez verbal	Cambio en la puntuación de la prueba de fluidez verbal D-KEFS desde el punto de partida hasta la Semana 12
	<u>Objetivos de seguridad</u>	<u>Puntos finales de seguridad</u>
15	Evaluar el efecto de LY3154207 en los cambios agudos de los signos vitales el primer día de administración	Número de sujetos que cumplieron los criterios de signos vitales potencialmente significativos desde el punto de vista clínico en 3 momentos consecutivos en la visita 3 (reglas de interrupción del día 1)
	Evaluar el efecto de LY3154207 en la SBP el primer día de administración	Cambio en la presión arterial intrahospitalaria de 0 a 8 horas después de la administración del fármaco el primer día de la administración del fármaco del estudio
20	Evaluar el efecto de LY3154207 en la frecuencia del pulso el primer día de administración	Cambio en la frecuencia del pulso en la clínica de 0 a 8 horas después de la dosis el primer día de la administración del fármaco del estudio
25	Para evaluar el efecto de LY3154207 en la SBP desde el inicio hasta la Semana 12	Cambio de la presión arterial media en la clínica al inicio del estudio a la presión arterial media en la Semana 12
	Evaluar el efecto de LY3154207 en la frecuencia del pulso desde el inicio hasta la Semana 12	Cambio de la frecuencia cardíaca media en la clínica al inicio del estudio a la frecuencia media del pulso en la Semana 12
30	<u>Objetivos farmacocinéticos:</u>	<u>Objetivos farmacocinéticos:</u>
35	Evaluar la farmacocinética de LY3154207 en una población de sujetos con demencia leve a moderada debida a la enfermedad de Parkinson	Concentraciones plasmáticas mínimas de LY3154207 en estado estable en la Semana 12

Abreviaturas: ADAS-Cog13 = Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer de 13 ítems - Subescala cognitiva; ADCS-CGIC = Estudio cooperativo sobre la enfermedad de Alzheimer: impresión global del cambio entre los médicos; CDR-CCB = Investigación cognitiva de fármacos: batería de cognición computarizada; CoA = Continuidad de la atención; D-KEFS = Sistema de funciones ejecutivas Delis-Kaplan; ESS = Escala de somnolencia de Epworth; MDS-UPDRS = Escala unificada de clasificación de la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento; MoCA = Montreal Cognitive

Evaluación; NPI = Inventario neuropsiquiátrico; EP = enfermedad de Parkinson; PDD = demencia por enfermedad de Parkinson; PDAQ-15 = Cuestionario de actividades diarias de Penn Parkinson-15; PK = farmacocinética; PoA = capacidad de atención; QD = una vez al día; SBP = presión arterial sistólica.

Referencias:

Postuma RB, Berg D, Stem M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I,

Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12): 1591-1601.

Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015;15:107.

Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2509-2518.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-

Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM,

Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-1872.

Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stem M, Deuschl G. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-462.

Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK; DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007;68(11):812-819.

Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord*. 2009;24(15):2225-2232. Johansen KK, White LR, Sando SB, Aasly JO. Biomarkers: Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(5):307-315.

Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17(3):137-145. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª ed. Washington, DC; 2013.

Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, Perry E, Aarsland D. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology*. 2006;67(11):1931-1934.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M., Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983;17:37-49.

Sheikh JI, Yesavage JA. Escala de depresión geriátrica (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontologist*. 1986;5:165-173.

Resumen del diseño del estudio: El estudio I7S-MC-HBEH (HBEH) es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de dosis fijas y de fase 2a en donde se comparan 3 dosis de LY3154207 (10, 30 o 75 mg administrados por vía oral [o 50 mg según un análisis provisional] una vez al día [QD]) con un placebo durante 12 semanas en sujetos con PDD leve a moderada. El estudio incluye un período de evaluación (visitas 1 a 2) de un mínimo de 7 días y hasta 14 días, un período de pretratamiento de un mínimo de 11 días y hasta 17 días (visitas de 2 a 3), un período de tratamiento de 12 semanas (visitas de 3 a 11) y un período de seguimiento de seguridad de 14 días (visitas de 11 a 801 o interrupción anticipada [ET] o interrupción [DC] de la visita hasta la visita 801). Los sujetos que cumplan con los criterios de ingreso serán asignados al azar en una proporción de 1:1:1 a LY3154207 (10, 30 o 75 mg una vez al día) o al placebo. El objetivo principal del estudio es probar la hipótesis de que la administración de LY3154207 durante 12 semanas se traducirá en una mejora significativa de la cognición, medida por el cambio del valor basal a la Semana 12 en la puntuación compuesta de continuidad de la atención (CoA) de la batería de cognición computarizada para la investigación de fármacos cognitivos (CDR-CBB), en sujetos con PDD de leve a moderada, en comparación con el placebo. El CoA ha demostrado un efecto terapéutico significativo en ensayos anteriores en sujetos con PDD (Wesnes et al. 2005; Rowan y col. 2007).

Brazos y duración del tratamiento: El estudio HBEH implica una comparación de 10 mg, 30 mg y 75 mg de LY3154207 (o 50 mg según el análisis provisional) administrados por vía oral una vez al día con un placebo durante 12 semanas. Número de sujetos: Se examinarán aproximadamente 400 sujetos para lograr 340 sujetos aleatorizados y un total estimado de 85 sujetos evaluables por grupo de tratamiento.

Análisis estadísticos:

Análisis de eficacia: Todos los sujetos de la población de pacientes evaluables (EPP) se considerarán para el análisis de eficacia. El análisis principal de la CoA se realizará cuando todos los sujetos completen 12 semanas de tratamiento. El análisis de CoA utilizará un modelo MMRM bayesiano. El análisis bayesiano puede utilizar antecedentes poco informativos para todos los términos del modelo. Serán distribuciones normales difusas centradas en cero. Los antecedentes de varianza seguirán una distribución gamma inversa. Se proporcionarán más detalles del análisis bayesiano en el SAP. El modelo MMRM tendrá en cuenta los datos longitudinales evaluados a lo largo del estudio, después de 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas de dosificación. El cambio de CoA desde la línea de base hasta la Semana 12 será la variable dependiente. El modelo incluirá los efectos fijos (valor de referencia, tratamiento, visita) y aleatorios (sujeto) y los términos de interacción (tratamiento por visita, valor de referencia por visita).

Se aplicará una estructura de varianza no estructurada en el modelo, pero si no logra converger, se investigarán otras estructuras adecuadas. La comparación principal será el contraste (diferencia en la media de mínimos cuadrados) entre los tratamientos y el placebo para el cambio de la Semana 12 con respecto al valor basal. Los resultados secundarios de eficacia: el cambio con respecto al valor basal a las 12 semanas de las puntuaciones totales (o valores compuestos) del estudio cooperativo sobre la enfermedad de Alzheimer: impresión global del cambio entre los médicos (ADCS-CGIC), el poder de atención (PoA) del CDR-CCB, la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer de 13 ítems, la subescala cognitiva (ADAS-Cog13), la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), el inventario neuropsiquiátrico (NPI), la somnolencia de Epworth Escala (ESS), Escala unificada de clasificación de la enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS) de la Sociedad de Trastornos del Movimiento, Cuestionario de actividades diarias 15 de Penn Parkinson (PDAQ-15), y el Sistema de Función Ejecutiva Delis-Kaplan (D-KEFS) seguirán el mismo método de análisis que el anterior. Los registros faltantes en algunas escalas (p. ej., ADAS-Cog) se imputarán según se detalla en el plan de análisis estadístico. Para las escalas en donde no se realiza la imputación, si falta algún elemento, se considerará que falta cualquier total o suma que involucre ese elemento. No se realizará ningún ajuste para las comparaciones múltiples.

Análisis de seguridad: Los análisis de seguridad se basan en la población de seguridad e incluirán listados o resúmenes de lo siguiente: efectos adversos (EA), efectos adversos graves (SAE), efectos adversos emergentes del tratamiento (EAET), medidas de laboratorio, signos vitales, lecturas del electrocardiograma y número de sujetos que cumplieron los criterios de signos vitales potencialmente significativos en 3 momentos consecutivos en la visita 3 (reglas de interrupción del día 1). Se utilizará un análisis de medidas repetidas con modelos mixtos para comparar el cambio en la presión arterial (PA) y la frecuencia del pulso en la clínica desde antes del tratamiento hasta 8 horas después de la dosis medida el primer día de la dosificación del fármaco del estudio (V3). Al cambiar con respecto a los análisis iniciales, se tendrán en cuenta dos puntos de referencia: el valor de pretratamiento de la visita 3 y los valores de referencia coincidentes en el tiempo de la visita 2 (valor por hora de 0 a 6 horas). Para la segunda línea de base, los puntos temporales V3, 7 y 8 horas utilizarán el punto de tiempo V2 de 6 horas como valor de referencia. Se realizará un cambio independiente del análisis de referencia para cada enfoque de referencia. También se utilizarán análisis de medidas repetidas con modelos mixtos para comparar el cambio en la presión arterial y la frecuencia del pulso en la clínica, desde la visita 2 (promedio diario de 0 a 6 horas) hasta la semana 6/visita 8 y la semana 12/visita 11 (promedio diario de 0 a 6 horas), a fin de evaluar el cambio en la presión arterial y la frecuencia del pulso durante 12 semanas de administración.

Farmacocinética (PK): Los análisis farmacocinéticos se realizarán en sujetos que reciban al menos 1 dosis del fármaco del estudio y tengan 1 concentración medible. Se puede implementar un enfoque basado en modelos utilizando el modelado no lineal de efectos mixtos (NONMEM) u otro software apropiado para estimar los parámetros farmacocinéticos.

Los criterios de titulación adicionales y los datos de biomarcadores recopilados durante el estudio pueden evaluarse de modo exploratorio.

Análisis provisional: Se realizarán análisis provisionales de seguridad sobre el número de sujetos de cada tratamiento que cumplieron los criterios de signos vitales potencialmente significativos desde el punto de vista clínico en 3 momentos consecutivos en la visita 3 (reglas de interrupción del día 1). Esto se hará después de que 50, 100 y 150 sujetos hayan completado la visita 3. Si hay más del 60 % de probabilidades de que la diferencia en la tasa de pacientes que cumplen las normas de suspensión del día 1 de 75 mg de LY3154207 en comparación con el placebo sea superior a 0,3, el nivel de dosis de 75 mg se sustituirá por 50 mg para los sujetos inscritos posteriormente. Aquellos que ya estén tomando una dosis de 75 mg y hayan superado las reglas de suspensión del día 1 seguirán tomando 75 mg. En caso de que la proporción de sujetos que cumplan las normas del día 1 para dejar de tomar otras dosis sea inaceptable, podrán modificarse las dosis de los sujetos que posteriormente hayan sido asignados al azar, si así lo decide el Comité de Evaluación Interna (IAC). Se pueden realizar análisis de eficacia adicionales en el momento de realizar estos análisis provisionales de seguridad. Se realizará un análisis provisional de seguridad y eficacia cuando 170 sujetos asignados al azar hayan completado las evaluaciones de la visita 11 (Semana 12). Todos los posibles análisis de eficacia pueden usarse para la toma de decisiones internas, pero no están planificados para detener el estudio.

El estudio HBEH incluirá a hombres y mujeres de 40 a 85 años con PDD de leve a moderada. Los sujetos son elegibles para ser incluidos en el estudio solo si cumplen con todos los siguientes criterios en el momento de la inscripción (visita 1) (tenga en cuenta que se deben cumplir los criterios de inclusión [6] a [10] o en una visita adicional):

Tipo de sujeto y características de la enfermedad: [1] Sujetos masculinos y femeninos de 40 a 85 años (inclusive). [2] Tienen EP idiopática según los criterios de la MDS (Postuma et al. 2015) con al menos 2 años de síntomas de la EP. [3] Tienen demencia, definida por una disminución de la función cognitiva que, en opinión del investigador, ha provocado un deterioro funcional. [4] Tienen una puntuación en el MoCA de 10 a 23 al momento de la evaluación. [5] Están en las etapas 1 a 4 de Hoehn y Yahr modificada. [6] Tienen una presión arterial o una frecuencia cardíaca en la visita 1 y la visita 3, según lo determinado por 3 mediciones secuenciales de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en posición sentada:

Para sujetos menores de 60 años: una presión arterial sistólica (SBP) media inferior o igual a 140 mmHg, una presión arterial diastólica media inferior o igual a 90 mmHg y una frecuencia cardíaca media inferior o igual a 90 latidos/min en posición sentada, y cada una de las 3 mediciones de la SBP debe ser inferior a 180 mmHg.

- 5 Para sujetos ≥ 60 años: una presión arterial sistólica media inferior o igual a 150 mmHg, una presión arterial diastólica media inferior o igual a 90 mmHg y una frecuencia cardíaca media inferior o igual a 90 latidos/min en posición sentada, y cada una de las 3 mediciones de la SBP debe ser inferior a 180 mmHg.

10 Las siguientes evaluaciones cognitivas y de gravedad de la EP, así como la escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS), se realizarán en la visita 1 como parte de la evaluación de elegibilidad de la asignatura: Criterios de diagnóstico clínico de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS) para la enfermedad de Parkinson. Las personas inscritas cumplirán con los criterios de la MDS para determinar si la EP es clínicamente probable (Postuma et al. 2015). Los sujetos deben tener bradicinesia con temblor en reposo y/o rigidez. Los sujetos no deben tener ningún criterio de exclusión absoluta descrito en el Apéndice 5. Los sujetos no deben tener la presencia de más de 2 banderas rojas; si hay 1 bandera roja, debe compensarse con 1 criterio de apoyo y si hay 2 banderas rojas, debe compensarse con 2 criterios de apoyo.

20 Además de cumplir los criterios de la EP, los sujetos deben cumplir los criterios de demencia que se describen a continuación (escala de evaluación cognitiva de Montreal [MoCA]). Los criterios de la MDS no consideran la demencia como un criterio de exclusión de la EP y, por lo tanto, no habrá ninguna restricción en cuanto al momento de la demencia en relación con el desarrollo de las características motoras de la EP.

25 Escala de Hoehn y Yahr modificada: Las personas inscritas deben estar en las etapas 1 a 4 de Hoehn y Yahr al momento de la evaluación. La escala de Hoehn y Yahr (Hoehn y Yahr 1967) se usa para describir la progresión de los síntomas de la EP. La escala se describió originalmente en 1967 e incluía las etapas 1 a 5. Desde entonces, se ha modificado con la adición de las etapas 1.5 y 2.5 para tener en cuenta el curso intermedio de PD. La escala modificada de Hoehn y Yahr es la siguiente: estadio 0: sin signos de enfermedad, estadio 1: enfermedad unilateral, estadio 1.5: afectación unilateral más axial, estadio 2: enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio, estadio 2.5: enfermedad bilateral leve, con recuperación tras la prueba de tracción, estadio 3: enfermedad bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural; físicamente, de forma independiente, estadio 4: discapacidad grave; todavía puede caminar o permanecer de pie sin ayuda, estadio 5: en silla de ruedas o postrado en cama, a menos que se le ayude.

35 Escala de evaluación cognitiva de Montreal: Las personas inscritas deben tener una puntuación de 10 a 23 en el MoCA en el momento de la evaluación.

40 Escala de depresión geriátrica: Las personas inscritas deben tener una puntuación de ≤ 6 en la escala de depresión geriátrica abreviada (GDS-S) en el momento de la evaluación. El GDS es un cuestionario sobre la depresión en adultos mayores administrado in situ (Yesavage et al. 1983). Los usuarios responden en formato "Sí/No". Desarrollada originalmente como una escala de 30 ítems (formato largo), desde entonces se ha reducido a una escala de 15 ítems (formulario corto), que se puede completar en aproximadamente 5 a 7 minutos (Sheikh y Yesavage 1986). De los 15 ítems, 10 son indicativos de depresión cuando se responde "Sí" y 5 son indicativos de depresión cuando se responde "No".

45 Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia, versión para niños: El C-SSRS es una escala que captura la aparición, la gravedad y la frecuencia de los pensamientos y comportamientos relacionados con el suicidio durante el período de evaluación correspondiente. El C-SSRS, incluido aquí como evaluación de detección, se describe en detalle en la sección 9.4.4. La versión "de referencia" del C-SSRS se utilizará en el cribado y los hallazgos constituirán la evaluación de referencia. El C-SSRS se administrará al sujeto después de las evaluaciones cognitivas y funcionales. Las respuestas del sujeto se tendrán en cuenta al administrar la escala. Si se determina que el sujeto tiene ideas o conductas suicidas en esta evaluación inicial, no se asignará al azar al sujeto y se suspenderá del estudio.

50 Ejemplo 4: Protocolo para un estudio de régimen de dosificación en la enfermedad de Alzheimer

55 Se cree que el LY3154207 es eficaz para mejorar las disfunciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer mediante la activación de las neuronas corticales, el aumento de la plasticidad sináptica y la liberación de neurotransmisores. Otros posibles efectos de LY3154207, como la reducción de la somnolencia diurna, la mejora del estado de ánimo o la apatía y las conductas dirigidas a objetivos que conducen a una reducción de la apatía (mediante la activación de los receptores D1 corticales y estriatales) también serían beneficiosos en una población con enfermedad de Alzheimer. Usando métodos conocidos por el experto en la técnica, la utilidad en la EA puede demostrarse en pacientes con EA leve a moderada (MMSE 13-26), en estudios clínicos de 24 semanas o más de duración, en donde a los pacientes se les administran dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207 o su composición farmacéutica, y la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad se evalúan mediante métodos conocidos por el experto en la técnica, que incluyen, por ejemplo, ADAS-Cog13, MMSE, ADCS-CGIC, ADCS-ADL, AD-QOL, NPI y ESS.

65 Ejemplo 5: Otros trastornos dopaminérgicos del SNC

La utilidad en una variedad de otros trastornos dopaminérgicos del SNC, como demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, trastornos del sueño, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno del trabajo por turnos, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción, puede demostrarse mediante estudios clínicos en donde se administran pacientes con dichos trastornos dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207 o una composición farmacéutica del mismo, y la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad se evalúan mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REIVINDICACIONES

- 5 1. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una o más dosis de 0,5 mg a 75 mg por día, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 10 2. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 1, que comprende administrar a dicho paciente una o más dosis de 0,5 mg a 15 mg por día, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 3. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 1, que comprende administrar a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 4. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 1, que comprende administrar crónicamente a dicho paciente una o más dosis de 0,5 mg a 75 mg por día, hasta una dosis total máxima de 75 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, en el que el paciente recibe tratamiento durante al menos 21 días consecutivos.
- 25 5. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 4, que comprende administrar crónicamente a dicho paciente una o más dosis de 0,5 mg a 15 mg por día, hasta una dosis total máxima de 15 mg por día, de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 6. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 4, que comprende administrar crónicamente a dicho paciente una dosis por día seleccionada del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg y 75 mg de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 35 7. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en demencia por cuerpos de Lewy (LBD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, TDAH, depresión, autismo, dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia, trastornos del deterioro cognitivo, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, trastorno por turnos de trabajo, lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, obesidad y regulación del apetito, trastornos del estado de ánimo, letargo, apatía y trastornos de adicción.
- 40 8. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 3, que comprende: (a) administrar a dicho paciente una dosis de 0,5 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo; o (b) administrar a dicho paciente una dosis de 1 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 45 9. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 3, que comprende: (a) administrar a dicho paciente una dosis de 2 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo; o (b) administrar a dicho paciente una dosis de 3 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 50 10. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 3, que comprende: (a) administrar a dicho paciente una dosis de 5 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo; o (b) administrar a dicho paciente una dosis de 10 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 55 11. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 3, que comprende: (a) administrar a dicho paciente una dosis de 15 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo; o (b) administrar a dicho paciente una dosis de 20 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 60 12. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 3, que comprende: (a) administrar a dicho paciente una dosis de 30 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo; o (b) administrar a dicho paciente una dosis de 50 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo; o (c) administrar a dicho paciente una dosis de 75 mg por día de LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo.
- 65 13. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 7, en el que dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson y, opcionalmente,

en el que el paciente cumple los criterios del MDS revisados para la EP y la demencia leve a moderada, tal como se define por una disminución de la función cognitiva con una puntuación del MoCA entre 10 y 23.

- 5
14. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 7, en el que dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central es la enfermedad de Alzheimer.
15. LY3154207, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso según la reivindicación 7, en el que dicho trastorno dopaminérgico del sistema nervioso central es la obesidad.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

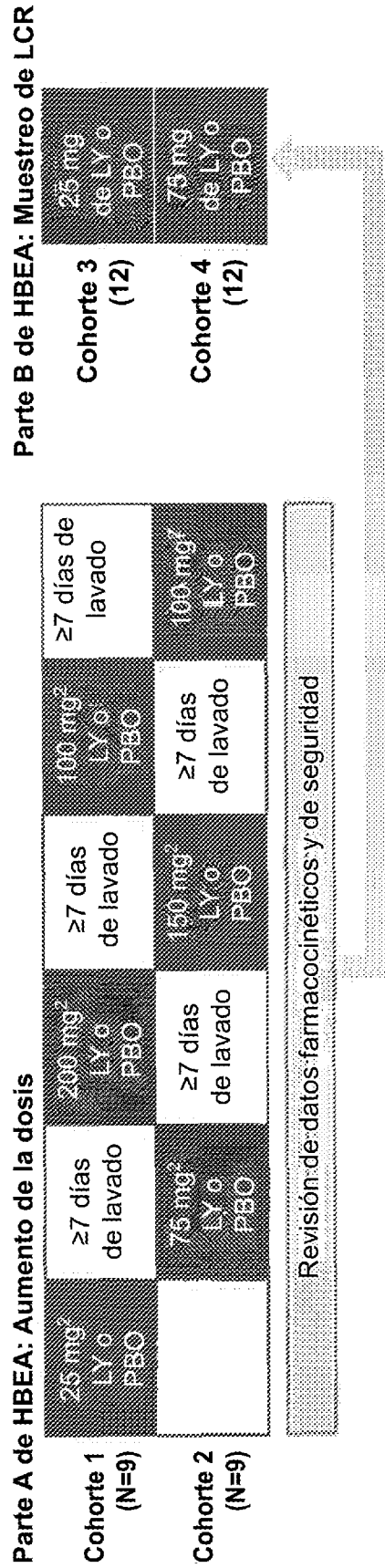


Figura 1

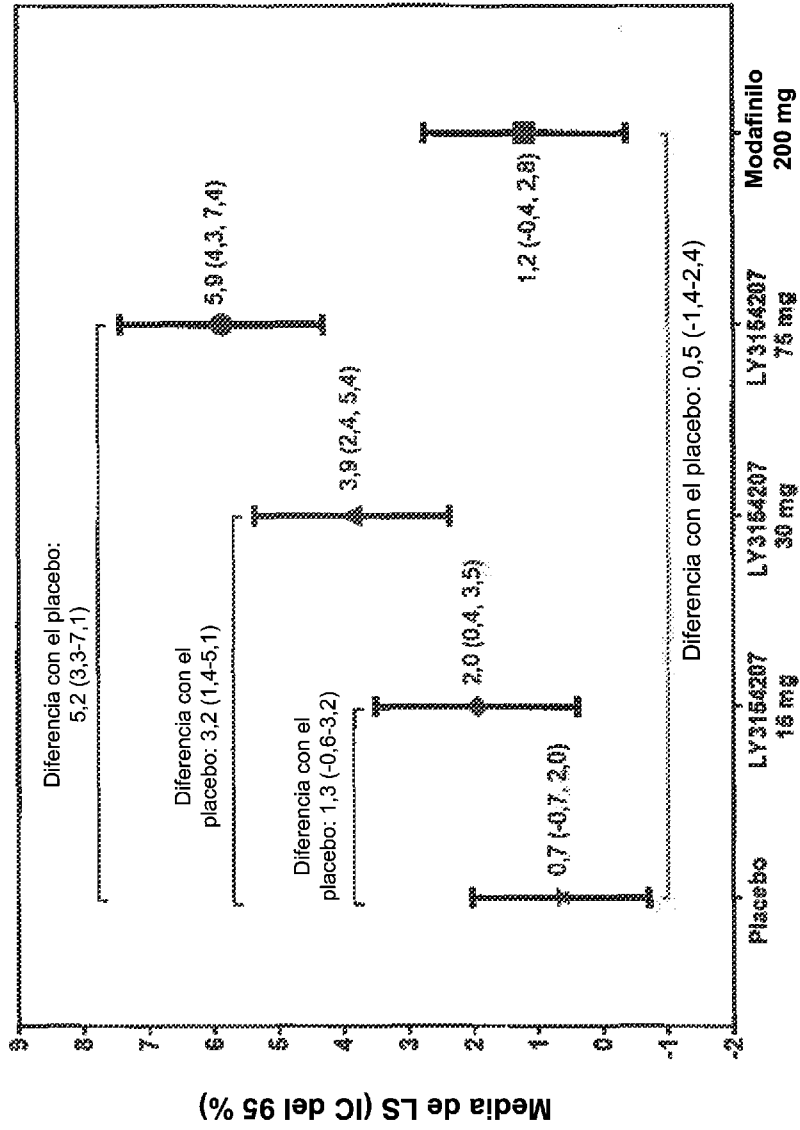


Figura 2

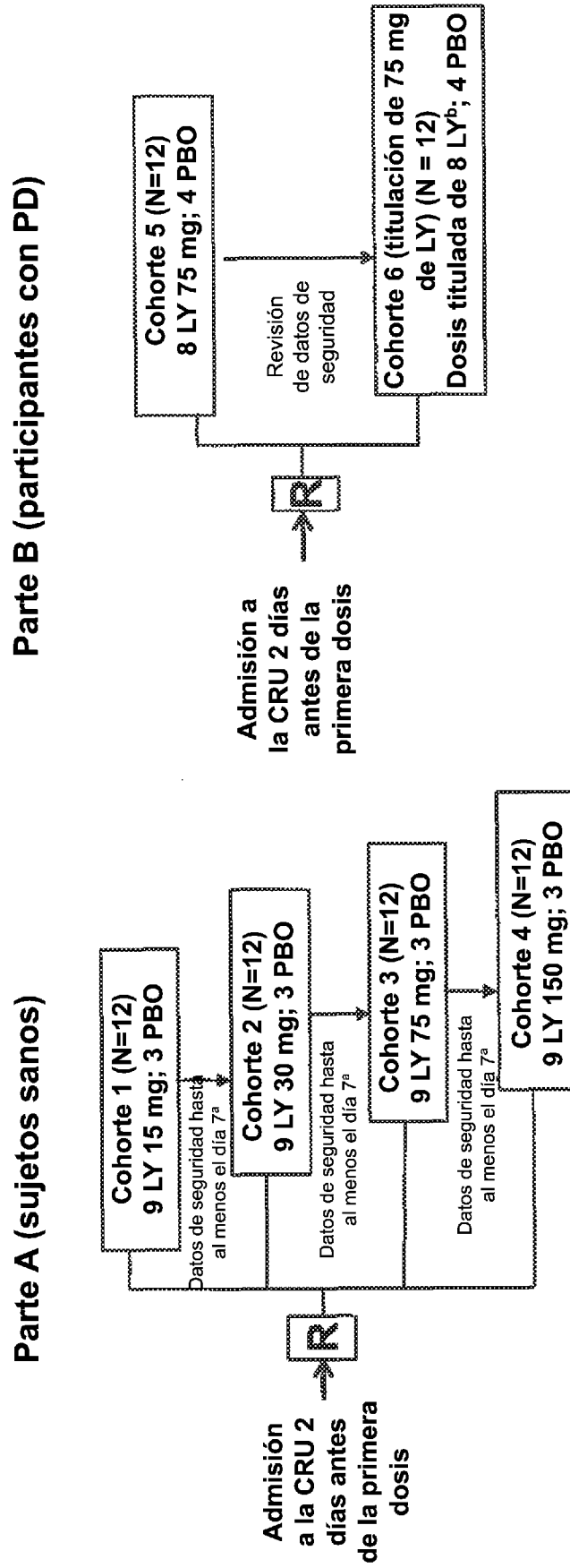


Figura 3

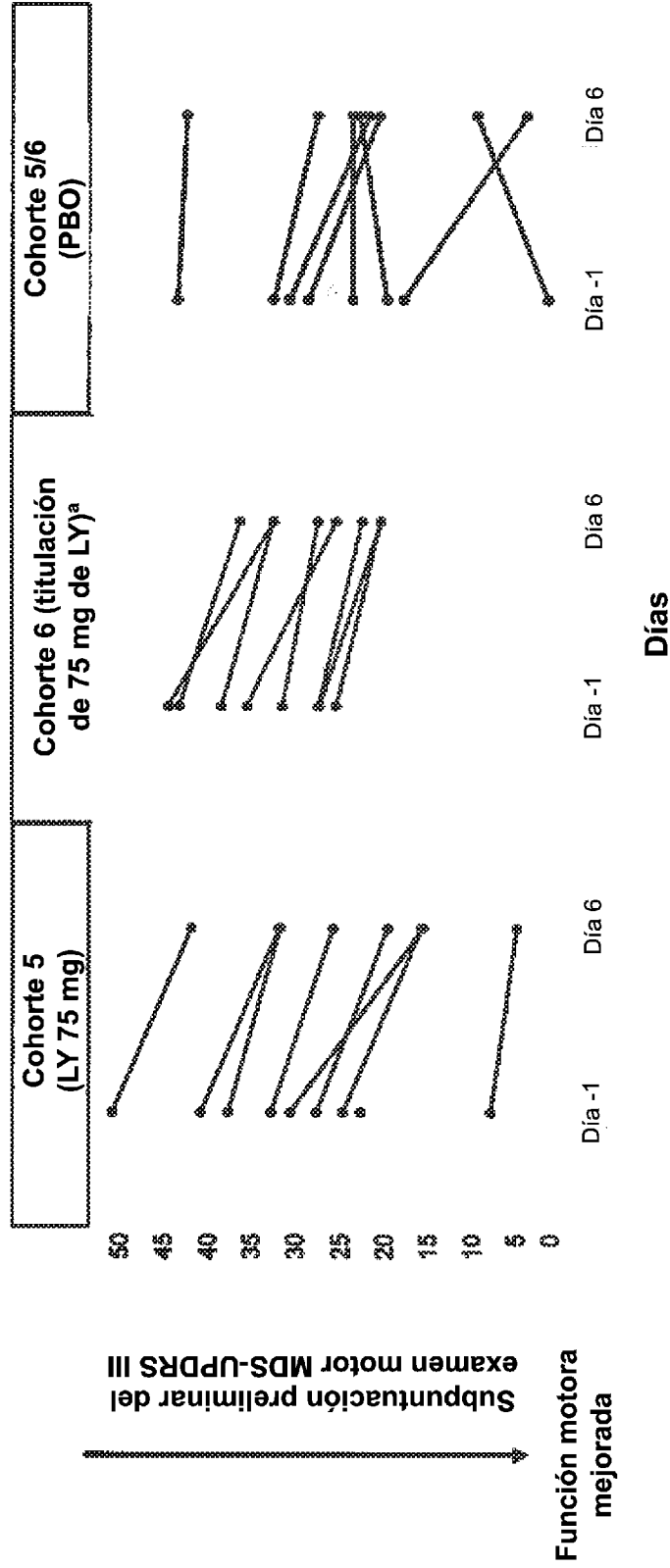


Figura 4

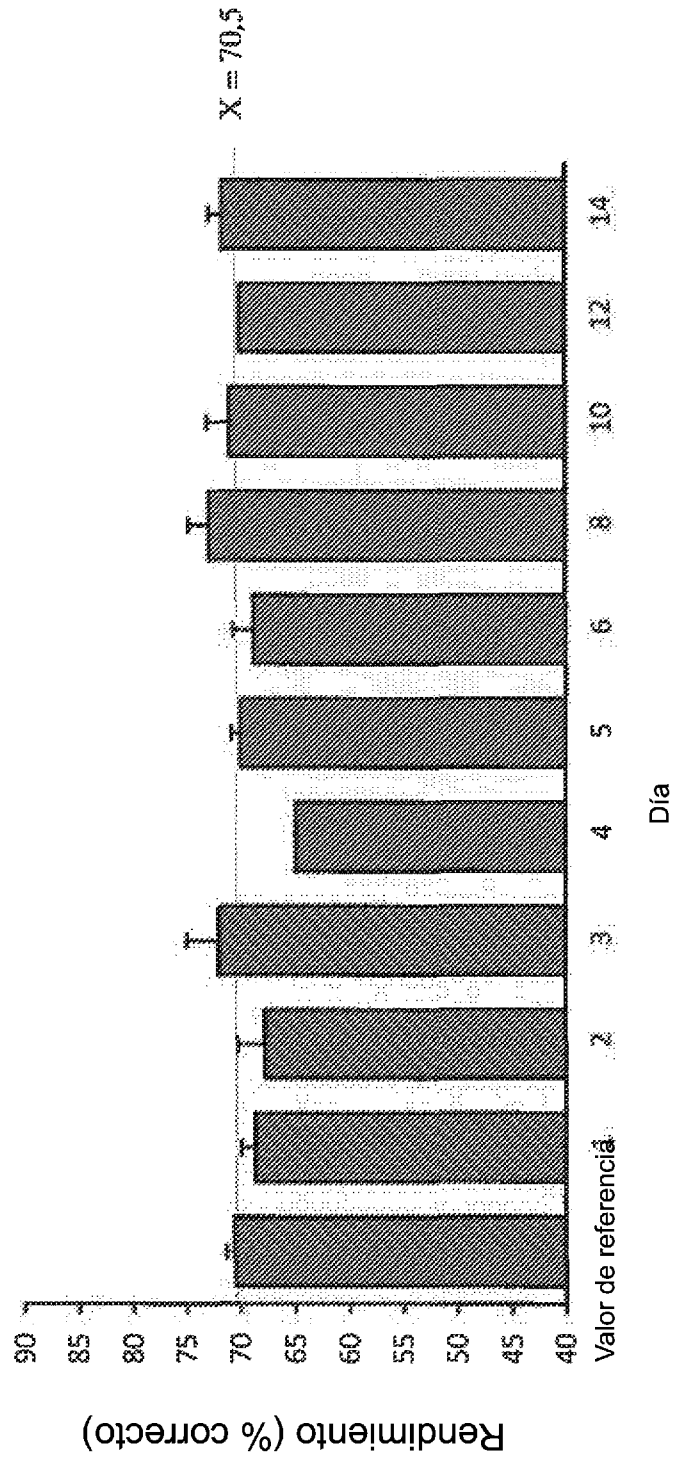


Figura 5

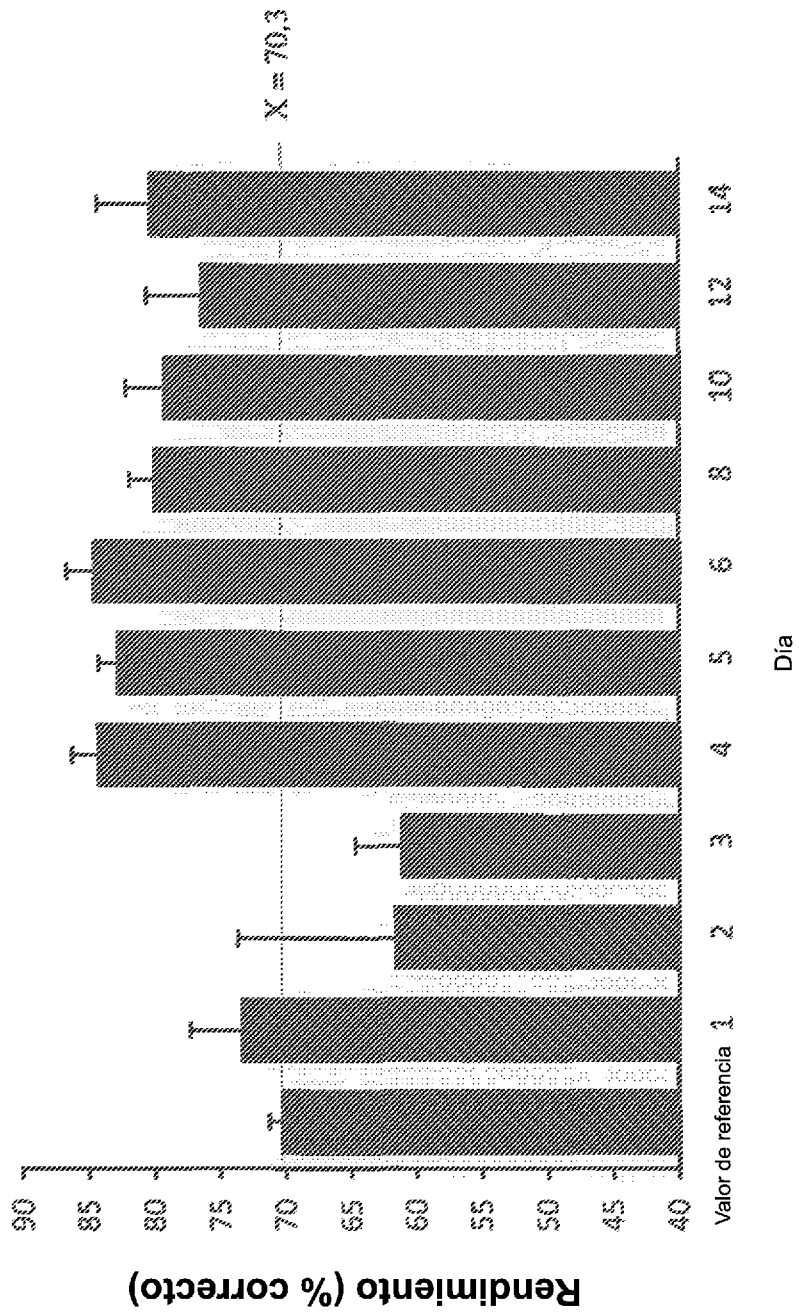


Figura 6

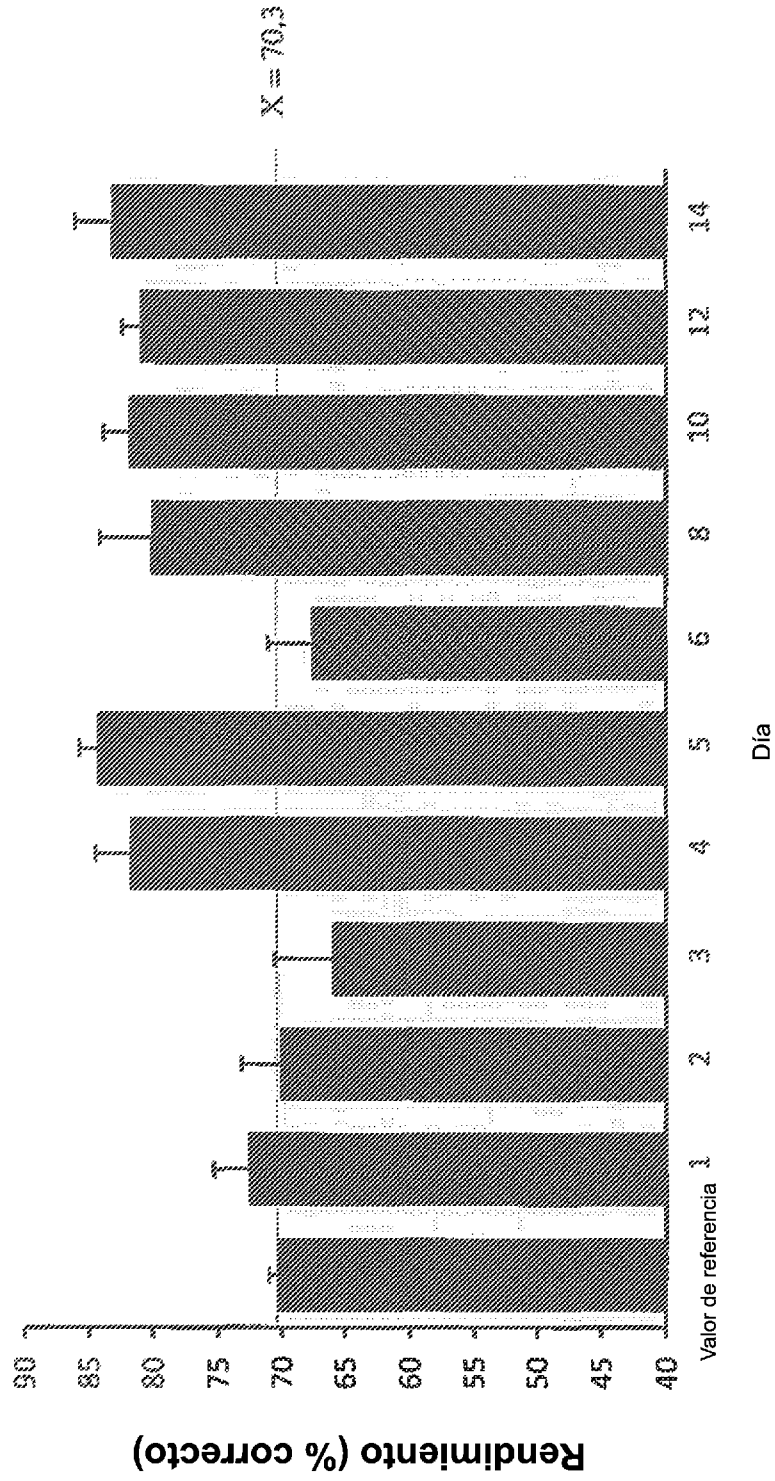


Figura 7

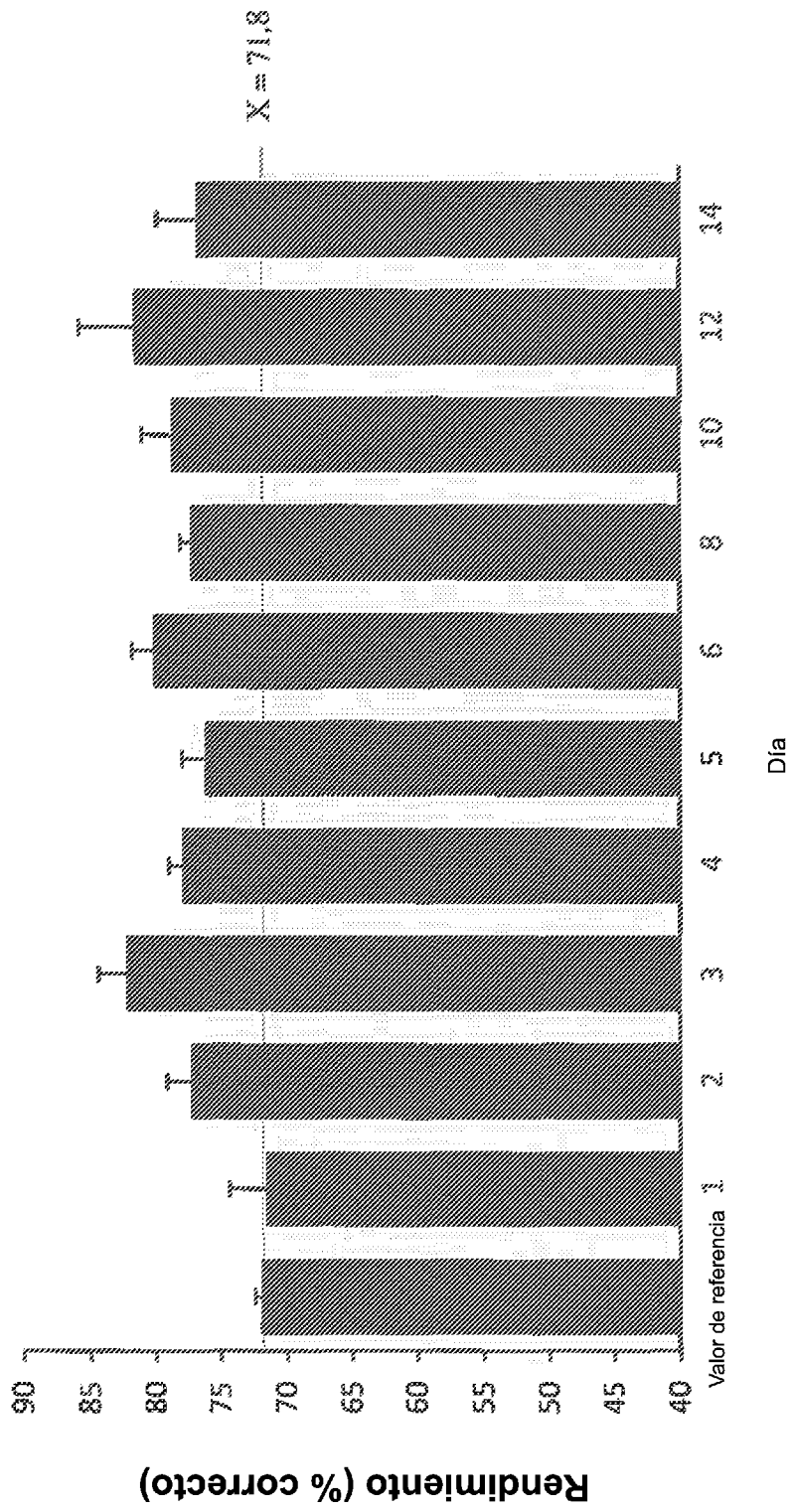


Figura 8

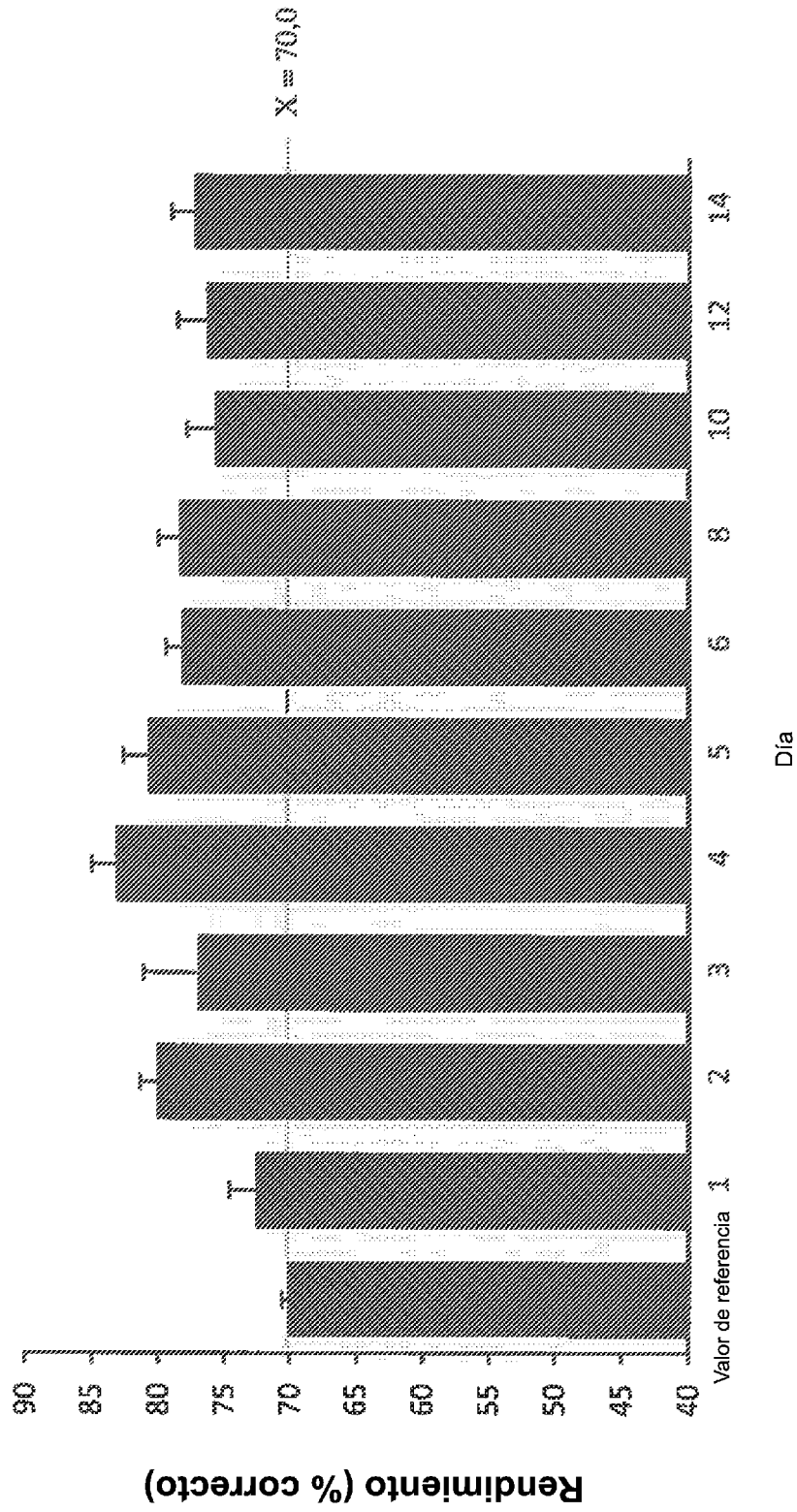


Figura 9