



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 164 040**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99917453 .5**  
86 Fecha de presentación : **14.04.1999**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1073432**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2001**

54 Título: **Uso de D-serina o de D-alanina para el tratamiento de la esquizofrenia.**

30 Prioridad: **14.04.1998 US 81645 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2008**

73 Titular/es:  
**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION**  
**55 Fruit Street**  
**Boston, Massachusetts 02114, US**

72 Inventor/es: **Tsai, Guochuan y**  
**Coyle, Joseph**

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

**ES 2 164 040 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**

Uso de D-serina o de D-alanina para el tratamiento de la esquizofrenia.

**5 Antecedentes de la invención**

La esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la depresión, la falta de memoria, los trastornos del aprendizaje en la infancia, el traumatismo craneoencefálico cerrado y los trastornos por déficit de atención son ejemplos de trastornos neuropsiquiátricos. El autismo, por ejemplo, es un trastorno del desarrollo mental caracterizado por un comportamiento autista, fracaso social y retraso en el desarrollo del lenguaje. La enfermedad de Alzheimer es una forma de demencia que típicamente implica un deterioro mental progresivo, manifestado por pérdida de memoria, confusión y desorientación. Típicamente, la enfermedad de Alzheimer se trata con inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de tacrina o donepezilo. El trastorno por déficit de atención es un trastorno que tiene más prevalencia en niños y se asocia con un aumento de la actividad motora y una disminución de la capacidad de atención. El trastorno por déficit de atención normalmente se trata mediante la administración de agentes psicoestimulantes, tal como Ritalin o Dexedrina. La depresión es un síndrome clínico que incluye un estado de ánimo triste persistente o pérdida de interés por las actividades, que persisten durante al menos dos semanas en ausencia de tratamiento. Las terapias convencionales incluyen inhibidores de la captación de serotonina (p. ej., PROZAC®), inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos.

El término esquizofrenia representa a un grupo de trastornos neuropsiquiátricos caracterizados por disfunciones del proceso del pensamiento, tales como ideas delirantes, alucinaciones y pérdida extensa de interés del paciente por otras personas. Aproximadamente un uno por ciento de la población mundial está afectada de esquizofrenia y este trastorno se acompaña de tasas de morbilidad y mortalidad elevadas.

Pueden usarse fármacos antipsicóticos convencionales, que actúan sobre el receptor D<sub>2</sub> de la dopamina, para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia tales como ideas delirantes y alucinación. En general, los fármacos antipsicóticos convencionales y los nuevos fármacos antipsicóticos atípicos, que actúan sobre los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina y 5HT<sub>2</sub> de la serotonina, presentan una capacidad limitada para tratar las deficiencias cognitivas y los síntomas negativos, tal como insensibilidad emocional (p. ej., pérdida de las expresiones faciales), anergia y aislamiento social.

**Resumen de la invención**

La invención deriva del descubrimiento de que los trastornos neuropsiquiátricos caracterizados por un déficit en la neurotransmisión a través del receptor NMDA pueden aliviarse mediante un compuesto que actúa como un agonista del sitio de la glicina del receptor NMDA. Según un aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada, D-serina, una sal de D-serina, una D-serina alquilada, D-fosfofoserina y L-fosfofoserina para la preparación de un medicamento que comprende una dosis de 100 mg a 10 g del agente terapéutico, para el tratamiento de un paciente humano que padece esquizofrenia, a condición de que cuando el agente terapéutico es D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada o un precursor de D-alanina, el medicamento está sustancialmente libre de D-ciclofoserina, de modo que el paciente reciba menos de 0,02 mg/día de D-ciclofoserina.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) de 100 mg a 10 g de un primer agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada, D-serina, una sal de D-serina, una D-serina alquilada, D-fosfofoserina y L-fosfofoserina; y (ii) un agente antipsicótico, a condición de que si el primer agente terapéutico es D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada o un precursor de D-alanina, entonces la D-ciclofoserina está ausente de la composición farmacéutica.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad de 100 mg a 10 g de D-serina en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada, D-serina, una sal de D-serina y D-serina alquilada, en la preparación de un medicamento para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia, a condición de que si el agente terapéutico es D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada o un precursor de D-alanina, el medicamento está sustancialmente libre de D-ciclofoserina, de modo que el paciente reciba menos de 0,02 mg/día de D-ciclofoserina.

D-serina y D-alanina son agonistas completos de sitio glicina del receptor NMDA, que es selectivo para el receptor NMDA (en comparación con la inhibición del receptor de la glicina y de otros receptores).

El uso de D-alanina y D-serina para el tratamiento de la psicosis inducida por PCP en animales no humanos, un modelo experimental utilizado para investigar la patofisiología de la esquizofrenia, se ha descrito en los documentos previos de la técnica: Nilsson y col. (1997) J Neural Transm 104,1195-1205, Contreras, P. (1990) Neuropharm 29, 3,291-293, Nishikawa (1996) Folia Pharmacol JPN 108, supl. 1,53-58 y Tanii y col. (1994) J of Pharmacol and Experim Therap, 296, 3,1040-1048.

## ES 2 164 040 T3

Como se define anteriormente, D-serina y D-alanina pueden sustituirse por una sal, éster o forma alquilada del aminoácido, D-fosfoferina y L-fosfoferina son precursores de la serina que pueden convertirse (metabolizarse) *in vivo* en el aminoácido.

5 Típicamente, la dosis adecuada de D-alanina o de D-serina es de 100  $\mu$ g a 100 g (p. ej., 1 mg a 100 g; 1 mg a 100 mg; 10 mg a 100 g; 10 mg a 10 g ó 10 a 500 mg). Cuando el paciente se trata tanto con D-serina como con D-alanina, la D-serina y D-alanina pueden administrarse al paciente de forma simultánea o secuencial, p. ej., mediante la formulación de la D-serina y la D-alanina como una composición farmacéutica única o como dos o más composiciones farmacéuticas. Asimismo, el paciente puede tratarse tanto con D-serina como con D-cicloserina, o D-serina y N-metilglicina, o D-alanina y N-metilglicina de forma simultánea o secuencial. En una utilización, pero no la única, la composición farmacéutica se administra a un paciente al menos una vez al día durante al menos una semana. Si se desea, la composición farmacéutica puede administrarse al paciente en más de una dosis al día (p. ej., 2, 3 ó 4 dosis). Generalmente, el paciente se trata durante al menos una semana; típicamente, el paciente se trata durante al menos varias semanas (p. ej., al menos 4, 6 u 8 semanas) o meses (p. ej., al menos 4, 8 ó 12 meses). Si es necesario, el tratamiento puede continuar indefinidamente para mantener los síntomas del paciente bajo control a lo largo de su vida.

Si se desea, puede administrarse una composición farmacéutica que contiene D-alanina (sustancialmente libre de D-cicloserina) y/o D-serina (o una versión modificada del mismo, como se describe en este documento) a un paciente que sufre esquizofrenia junto, o de forma secuencial, con un fármaco conocido en la técnica para tratar la esquizofrenia (p. ej., olanzapina, clozapina, haloperidol y similares). De forma similar, D-alanina (típicamente sustancialmente libre de D-cicloserina) y/o D-serina (o una versión modificada de la misma, como se describe en este documento) pueden usarse en combinación, o de forma secuencial, con otros agentes antipsicóticos conocidos en la técnica (p. ej., “típico”, “atípico” y antipsicóticos de liberación lenta para tratar la esquizofrenia y otras afecciones psicóticas), antidepresivos (para tratar la depresión), psicoestimulantes (para tratar el trastorno por déficit de atención, la depresión o los trastornos del aprendizaje) o agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer (para tratar la enfermedad de Alzheimer) conocidos en la técnica. En general, los agentes antipsicóticos, antidepresivos, psicoestimulantes o terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer normalmente se administran a dosis de 0,25 a 5.000 mg/día (p. ej., de 5 a 1.000 mg/d). Los agentes antipsicóticos “típicos” son antipsicóticos convencionales tales como fenotiazina, butirofenonas, tioxantenos, dibenzoxazepinas, dihidroindolonas y difenilbutilpiperidinas. Los agentes antipsicóticos “atípicos” son una nueva generación de antipsicóticos que generalmente actúan sobre los receptores D<sub>2</sub> de dopamina y 5HT<sub>2</sub> de serotonina, y presentan niveles elevados de eficacia y un perfil benigno de efectos adversos sobre los síntomas extrapiramidales. Ejemplos de agentes antipsicóticos típicos (y ejemplos de dosis (d) diarias adecuadas) incluyen clorpromazina (5-2.000 mg/d, p. ej., 30-800 mg/d), tioridazina (5-2.000 mg/d, p. ej., 20-800 mg/d), mesoridazina (1-1.000 mg/d, p. ej., 30-400 mg/d), flufenazina (0,5-200 mg/d, p. ej., 1-40 mg/d), perfenazina (0,5-300 mg, p. ej., 10-65 mg/d), trifluoperazina (0,5-200 mg/d, p. ej., 2-40 mg/d), tiotixeno (1-200 mg/d, p. ej., 6-60 mg/d), haloperidol (0,25-500 mg/d, p. ej., 1-100 mg/d), loxapina (1-1.000 mg/d, p. ej., 20-250 mg/d), molindona (1-1.000 mg/d, p. ej., 15-225 mg/d), acetofenazina (10-2.000 mg/d, p. ej., 30-500 mg/d), clorprotixeno (5-2.000 mg/d, 30-500 mg/d), droperidol (0,25-500 mg/d, p. ej., 1-100 mg/d), pimozida (0,25-500 mg/d, p. ej., 1-100 mg/d). Ejemplos de agentes antipsicóticos atípicos (y ejemplo de dosis diarias adecuadas) incluyen clozapina (5-2.000 mg/d, p. ej., 12-900 mg/d), risperidona (0,25-500 mg/d, p. ej., 2-16 mg/d), olanzapina (1-100 mg/d, p. ej., 5-10 mg/d) y quetiapina (1-2.000 mg/d, p. ej., 50-750 mg/d). También pueden usarse agentes antipsicóticos de liberación lenta, p. ej., decanoato de haloperidol (10-1.000 mg/mes, p. ej., 100-450 mg/mes), decanoato de flufenazina (5-1.000 mg/mes, p. ej., 25-150 mg/mes) y enantato de flufenazina (5-1.000 mg/mes, p. ej., 25-200 mg/mes). Agentes antipsicóticos adicionales incluyen butaperazina (0,5-500 mg/d, p. ej., 1-200 mg/d), carpenazina (0,5-3.000 mg/d, p. ej., 1-1.000 mg/d), remoxiprida (0,5-5.000 mg/d, p. ej., 1-2.000 mg/d), piperacetazina (0,5-500 mg/d, p. ej., 1-2.000 mg/d), sulpirida (0,5-5.000 mg/d, p. ej., 1-2.000 mg/d) y ziprasidona (0,5-500 mg/d, p. ej., 1-200 mg/d). Los ejemplos de agentes antidepresivos que pueden usarse incluyen amitriptilina (5-1.000 mg/d, p. ej., 50-300 mg/d), amoxapina (5-1.000 mg/d, p. ej., 50-600 mg/d), bupropión (5-1.000 mg/d, p. ej., 200-450 mg/d), bupropión SR (5-1.000 mg/d, p. ej., 150-400 mg/d), clomipramina (5-1.000 mg/d, p. ej., 25-250 mg/d), desipramina (5-1.000 mg/d, p. ej., 100-300 mg/d), doxepina (5-1.000 mg/d, p. ej., 75-300 mg/d), fluoxetina (1-200 mg/d, p. ej., 20-80 mg/d), fluvoxamina (5-1.000 mg/d, p. ej., 50-300 mg/d), imipramina (5-1.000 mg/d, p. ej., 75-300 mg/d), maprotilina (5-1.000, p. ej., 75-225 mg/d), mirtazapina (1-200 mg/d, p. ej., 15-45 mg/d), nefazodona (5-1.000 mg/d, p. ej., 200-600 mg/d), nortriptilina (5-1.000 mg/d, p. ej., 75-150 mg/d), paroxetina (1-200 mg/d, p. ej., 10-60 mg/d), fenelzina (1-500 mg/d, p. ej., 5-90 mg/d), protriptilina (1-200 mg/d, p. ej., 15-60 mg/d), sertralina (5-1.000 mg/d, p. ej., 50-200 mg/d), tranilcipromina (1-200 mg/d, p. ej., 30-60 mg/d), trazodona (5-1.000 mg/d, p. ej., 150-600 mg/d), trimipramina (5-1.000 mg/d, p. ej., 5-300 mg/d), venlafaxina (5-1.000 mg/d, p. ej., 75-375 mg/d) y venlafaxina XR (5-1.000 mg/d, p. ej., 75-225 mg/d). Los agentes psicoestimulantes que son especialmente útiles para tratar el trastorno por déficit de atención incluyen dextroanfetamina (0,5-200 mg/d, p. ej., 5-40 mg/d), metanfetamina (0,5-200 mg/d, p. ej., 5-25 mg/d), metilfenidato (0,5-200 mg/d, p. ej., 10-40 mg/d) y premolina (5-500 mg/d, p. ej., 37,5-112,5 mg/d). Ejemplos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer que pueden utilizarse incluyen donepezilo (0,5-200 mg/d, p. ej., 1-100 mg/d) y tracina (0,5-1.000 mg/d, p. ej., 10-500 mg/d). Por tanto, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen de 100 mg a 10 g de D-alanina libre de D-cicloserina, o D-serina (o una versión modificada de la misma, como se describe en este documento) junto con un agente antipsicótico.

65 Si se desea, pueden medirse un síntoma o síntomas negativos y/o positivos y/o cognitivos de la esquizofrenia antes y después del tratamiento del paciente. Una reducción en este síntoma indica que ha mejorado el estado del paciente. La mejora de los síntomas de la esquizofrenia puede evaluarse usando las escalas para la valoración de síntomas negativos (SANS) o la Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS) (véase, p. ej., Andreasen, 1983, escalas

## ES 2 164 040 T3

para la evaluación de los síntomas negativos (SANS), Iowa City, Iowa y Kay y col., 1987, Schizophrenia Bulletin 13: 261-276). Asimismo, puede medirse en los pacientes la mejora de otros trastornos neuropsiquiátricos.

Según se usan en este documento, la expresión “trastorno neuropsiquiátrico” se refiere a una enfermedad que tiene un componente patofisiológico de neurotransmisión mediado por el receptor NMDA atenuada. Ejemplos de estos trastornos incluyen la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la depresión, la falta de memoria, los trastornos de aprendizaje en la infancia, el traumatismo craneoencefálico cerrado y los trastornos por déficit de atención.

Según se usa en este documento, el término “esquizofrenia” se refiere a un trastorno psiquiátrico que incluye al menos dos de los siguientes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico, o síntomas negativos. Los pacientes pueden ser diagnosticados de esquizofrenia usando los criterios DSM-IV (APA, 1994, Manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (Cuarta Edición), Washington, DC).

La expresión “enfermedad de Alzheimer” se refiere a un deterioro mental progresivo manifestado por una pérdida de memoria, confusión y desorientación que se inicia en la segunda mitad de la vida y, típicamente, da lugar a la muerte entre cinco y diez años. Patológicamente, la enfermedad de Alzheimer puede caracterizarse por engrosamiento, conglutinación y distorsión de las neurofibrillas intracelulares, entramados neurofibrilares y placas seniles compuestas por masas argentofílicas granulares o filamentosas con un núcleo amiloide. En la técnica se conocen procedimientos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, pueden usarse los criterios del Instituto nacional de enfermedades neurológicas y comunicativas e ictus y la Asociación para la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados (en inglés, NINCDS-ADRDA) para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer (McKhann y col., 1984, Neurology 34:939-944). La función cognitiva del paciente puede evaluarse mediante la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog; Rosen y col., 1984, Am. J. Psychiatry 141:1356-1364).

Según se usa en este documento, el término “autismo” se refiere a un estado mental de introversión caracterizado por autoabsorción mórbida, fracaso social, retraso del lenguaje y comportamiento estereotipado. Puede diagnosticarse a los pacientes que sufren autismo usando los criterios DSM-IV.

Según se usa en este documento, el término “depresión” se refiere a un síndrome clínico que incluye un estado de ánimo triste persistente o la pérdida de interés por las actividades, que persisten durante al menos dos semanas en ausencia de tratamiento. Los criterios DSM-IV pueden usarse para diagnosticar a pacientes que sufren de depresión.

La expresión “falta de memoria” según se usa en este documento, se refiere a una tendencia leve de ser incapaz de recuperar o recordar la información que se registró, aprendió y conservó previamente en la memoria (p. ej., una incapacidad para recordar donde hemos dejado las llaves o donde hemos aparcado el coche). La falta de memoria afecta típicamente a los individuos después de los 40 años y puede reconocerse mediante instrumentos convencionales de evaluación, tales como la escala de memoria de Wechsler (Russell, 1975, J. Consult Clin. Psicol. 43:800-809).

Según se usa en este documento, la expresión “trastornos del aprendizaje en la infancia” se refiere a una alteración de la capacidad de aprendizaje, experimentada por ciertos niños. Estos trastornos del aprendizaje pueden diagnosticarse usando los criterios DSM-IV.

La expresión “traumatismo craneoencefálico cerrado”, según se usa en este documento, se refiere a una afección clínica tras una lesión o traumatismo craneal que puede caracterizarse por la alteración de la capacidad cognitiva y de la memoria. Según los criterios DSM-IV, esta afección puede diagnosticarse como un “trastorno amnésico” debido a una afección médica general.

La expresión “trastorno por déficit de atención”, según se usa en este documento, se refiere a un trastorno que se presenta más normalmente en niños y que puede caracterizarse por el aumento de la actividad motora y una disminución de la capacidad de atención. Los criterios DSM-IV pueden usarse para diagnosticar el trastorno por déficit de atención.

Los términos “D-serina” y “D-alanina” se refieren a los isómeros D de los aminoácidos serina y alanina, respectivamente. Estos aminoácidos no se encuentran de forma natural en las proteínas como isómeros D, sino más bien como isómeros L.

Los síntomas “negativos” de la esquizofrenia incluyen insensibilidad emocional, anergia, aloja y rechazo social, que pueden medirse usando las escalas SNAS (las escalas para la evaluación de los síntomas negativos; véase Andreasen, 1983, Escalas para la evaluación de síntomas negativos (SANS), Iowa City, Iowa).

Los síntomas “positivos” de la esquizofrenia incluyen ideas delirantes y alucinación, que pueden medirse usando la escala PANSS (la escala de síndromes positivos y negativos; véase Kay y col., 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261-276).

## ES 2 164 040 T3

Los síntomas “cognitivos” de la esquizofrenia incluyen la incapacidad para obtener, organizar y utilizar el conocimiento intelectual, que puede medirse mediante la subescala cognitiva de la escala de síndromes positivos y negativos (PANSS-subescala cognitiva) (Lindenmayer y col., 1994, *J. Nerv. Ment. Dis.* 182: 631-638) o con tareas cognitivas, tales como la Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin.

5

Un agonista “completo” del receptor NMDA es un compuesto que produce una respuesta máxima con una ocupación completa del receptor.

Un agonista “parcial” del receptor NMDA es un compuesto que produce una respuesta menor a la máxima con una ocupación completa del receptor que la que obtienen los agonistas completos.

Un “inhibidor de la captación de glicina del receptor NMDA” es un compuesto que inhibe la recaptación de glicina y aumenta la disponibilidad de glicina para el receptor NMDA (p. ej., N-metilglicina).

15 La invención ofrece varias ventajas sobre muchos procedimientos conocidos en la técnica para el tratamiento de la esquizofrenia. Por ejemplo, a diferencia de muchos agentes terapéuticos antipsicóticos convencionales, la D-serina y la D-alanina pueden producir una reducción deseable de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de esquizofrenia. Como se muestra en los ejemplos expuestos a continuación, puede lograrse una mejoría clínicamente significativa incluso con pacientes que responden mal al tratamiento con agentes antipsicóticos convencionales. Además, no se han detectado efectos adversos significativos en los pacientes con esquizofrenia tras el tratamiento con D-serina y D-alanina. Por el contrario, los agentes antipsicóticos convencionales normalmente producen una disquinesia tardía (trastorno del movimiento involuntario e irreversible), síntomas extrapiramidales y síntomas de acatesia.

25 Se apreciarán otras características y ventajas de la invención a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

### Descripción detallada

En este documento se describen estrategias terapéuticas para tratar a un paciente diagnosticado de un trastorno neuropsiquiátrico que presenta un déficit de neurotransmisión a través del receptor NMDA (p. ej., esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, autismo, depresión, falta de memoria, traumatismo craneoencefálico cerrado y trastorno por déficit de atención). Como se describe anteriormente, los expertos en el campo de la psiquiatría clínica conocen varios procedimientos para diagnosticar estos trastornos y puede usarse cualquier procedimiento diagnóstico convencional junto con la estrategia terapéutica descrita en este documento.

35

La estrategia terapéutica descrita en este documento implica la administración a un paciente, diagnosticado de un trastorno neuropsiquiátrico, una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un agonista del sitio glicina del receptor NMDA, siendo este agonista relativamente selectivo para (a) el sitio glicina del receptor NMDA, en comparación con (b) un receptor inhibidor de glicina o cualquier otro receptor o (ii) un inhibidor de captación de glicina. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticamente adecuadas pueden incluir (i) D-alanina sustancialmente libre de D-cicloserina y/o (ii) D-serina. D-serina y D-alanina están disponible en el mercado (p. ej., de Spectrum Quality Products, Inc., Gardena, CA). Cuando la D-alanina se usa, la composición farmacéutica está “sustancialmente libre” de D-cicloserina, lo que significa que la composición carece de D-cicloserina, o la D-cicloserina no está incluida a un nivel suficiente que tenga un efecto estadísticamente significativo sobre la eficacia de la composición farmacéutica, como se determina mediante cualquier procedimiento (p. ej., mediante la comparación de las puntuaciones PANSS y/o SANS antes y después del tratamiento del paciente). En general, esto significa que la D-cicloserina está ausente de la composición farmacéutica o presente en una cantidad de modo que el paciente recibe menos de 0,02 mg/día.

50 Durante el tratamiento, se administrará a un paciente que necesita este tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que contiene D-alanina (sustancialmente libre de D-cicloserina) y/o D-serina a un paciente que necesita de este tratamiento, tratando de este modo el trastorno neuropsiquiátrico. Típicamente, estas composiciones contienen de aproximadamente 0,1 al 90% en peso (tal como del 1 al 20% o del 1 al 10%) de D-alanina o de D-serina en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Independientemente de la concentración de D-serina o D-alanina en la composición farmacéutica, D-serina y/o D-alanina se administran al paciente a una dosis de 10 mg a 100 g. Más típicamente, D-serina y/o D-alanina se administran a una dosis de 100 mg a 10 g. Generalmente, el tratamiento continúa durante al menos varias semanas a varios años o durante toda la vida, si es necesario.

60 En todos los usos descritos en este documento, D-alanina, D-serina y/o D-cicloserina y/o N-metilglicina pueden sustituirse con una versión modificada del aminoácido, tal como una sal, éster, forma alquilada o un precursor del aminoácido. Por ejemplo, el aminoácido puede estar en forma de una sal sódica, sal de potasio, sal cálcica, sal de magnesio, sal de cinc o sal de amonio. Estas formas de sales de D-serina, D-alanina, N-metilglicina y D-cicloserina pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos convencionales (véase, por ejemplo, *Organic Chemistry*, pág. 822-823, ed. Morrison y Boyd, Quinta edición, Allyn y Bacon, Inc. Newton, MA). También pueden usarse en los usos terapéuticos descritos en este documento otras formas modificadas de D-serina, D-alanina, N-metilglicina y D-cicloserina. Por ejemplo, el grupo carboxilo del aminoácido puede convertirse en un grupo éster mediante la reacción con un alcohol de acuerdo con procedimientos convencionales de esterificación (Id. en 841-843). Por ejemplo, puede usarse alcoholes que tienen de 1 a 20 átomos de carbono para producir un éster de D-serina, D-alanina, N-metilgli-

cina o D-cicloserina para su uso en la invención (p. ej., pueden usarse alcoholes de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo, isopentilo, tercpentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y fenilo). En otra variación, el grupo amino del aminoácido puede estar alquilado, usando procedimientos convencionales, para producir un grupo amino secundario o terciario mediante amonólisis de haluros o aminación reductiva (Id. en 939-948). Por ejemplo, puede añadirse un grupo alquilo que tenga de 1 a 20 átomos de carbono al aminoácido para producir un aminoácido alquilado (p. ej., pueden añadirse al aminoácido grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo, isopentilo, tercpentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y fenilo). D-fosfoserina y L-fosfoserina son ejemplos de precursores de D-serina y están disponibles en el mercado (p. ej., de Sigma Chemical, St. Louis, MO). N,N,N-trimetilglicina (betaina) y N,N-dimetilglicina son ejemplos de precursores de N-metilglicina.

En todos los procedimientos de uso terapéutico descritos en este documento, los expertos en medicina pueden determinar fácilmente las dosis apropiadas de D-alanina, D-serina, D-cicloserina o N-metilglicina (o versiones modificadas de las mismas) controlando los signos de mejora o inhibición de la enfermedad del paciente, y aumentando o disminuyendo la dosis y/o frecuencia de tratamiento, según se desee.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente a través de cualquiera, o una combinación, de las diversas vías, tales como oral, intravenosa, transmucosa (p. ej., nasal, vaginal, etc.) pulmonar, transdérmica, ocular, bucal, sublingual, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o preparación de liberación lenta prolongada. Las composiciones sólidas para administración oral pueden contener vehículos o excipientes adecuados, tales como almidón de maíz, gelatina, lactosa, goma de acacia, sacarosa, celulosa microcristalina, caolina, manitol, fosfato dicálcico, carbonato cálcico, cloruro sódico, lípidos, ácido algínico o ingredientes para una liberación lenta controlada. Los desintegradores que pueden utilizarse incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, almidón de maíz, glicolato sódico de almidón y ácido algínico. Los aglutinantes para comprimidos que pueden utilizarse incluyen, sin limitación, goma de acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (Povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa.

Las composiciones líquidas para administración oral preparadas en agua o en otros vehículos acuosos pueden incluir soluciones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen, junto con el compuesto o compuestos activos, agentes humectantes, potenciadores del sabor, agentes colorantes y agentes aromatizantes. Pueden prepararse diversas composiciones líquidas y en polvo mediante procedimientos convencionales para su inhalación dentro de los pulmones del paciente que se va a tratar.

Las composiciones para inyección pueden contener diversos vehículos, tales como aceites vegetales, dimetilacetamida, dimetilformamida, lactato de etilo, carbonato de etilo, miristato de isopropilo, etanol, polioles (glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares). Para inyecciones intravenosas, los compuestos pueden administrarse mediante el procedimiento de goteo, por el cual se perfunde una composición farmacéutica que contiene el compuesto o compuestos activos y un excipiente fisiológicamente aceptable. Los excipientes fisiológicamente aceptables pueden incluir por ejemplo, dextrosa al 5%, solución salina al 0,9%, solución de Ringer u otros excipientes adecuados. Para preparaciones intramusculares, puede disolverse una composición estéril de una forma de sal soluble adecuado del compuesto y administrarse en un excipiente farmacéutico, tal como agua para inyección, solución salina al 0,9% o solución de glucosa al 5% o formas de liberación lenta de los compuestos (p. ej., decanoato, palmitato, ácido undecilénico, enantato) pueden disolverse en aceite de sésamo. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse como una goma de mascar, una piruleta o similares.

## Ejemplos

Los ejemplos siguientes demuestran que la D-alanina, D-serina y N-metilglicina (esta última como ejemplo comparativo) pueden usarse cada una para tratar un trastorno neuropsiquiátrico en pacientes.

### *Pacientes*

Este estudio empleó 37 pacientes que fueron diagnosticados de esquizofrenia. Todos los pacientes cumplían los criterios de diagnóstico de esquizofrenia DSM-IV (APA, 1994, Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, Cuarta Edición, Washington, DC). Todos los pacientes también cumplen los criterios del síndrome de déficit principal, con una puntuación SANS de más de 40 (Kirkpatrick y col., 1989, Psychiatry Research 30:119-123; Andreasen, 1983, escalas para la valoración de los síntomas negativos (SANS), Iowa City, Iowa). Todos los pacientes respondían mal al tratamiento con otros fármacos antipsicóticos y se habían mantenido con una dosis estable de un fármaco antipsicótico durante al menos 3 meses antes de su inclusión en este estudio.

### *Evaluaciones*

Se usaron diversas escalas para evaluar la gravedad del trastorno en cada paciente. Al principio del estudio (es decir, el valor inicial) se usaron las escalas PANSS, SANS y escalas de impresión clínica global (CGI). Cada escala también se completó al final de cada periodo de 2 semanas a lo largo del estudio. Estas evaluaciones se realizaron por un psiquiatra que desconocía el tratamiento asignado. La prueba de clasificación de cartas de Wisconsin se usó para proporcionar una valoración cognitiva de los pacientes; en general, los pacientes esquizofrénicos realizan deficientemente esta prueba. La prueba de clasificación de cartas de Wisconsin se administraba sólo al inicio del estudio y al

## ES 2 164 040 T3

final de las 6 semanas del estudio. Para medir los efectos adversos, se usó la escala de Simpson Angus para medir los síntomas extrapiramidales (EPS; Simpson y col., 1970, Acta Psychiatrica Scandinavia, Supl. 212:11-19). La escala de movimientos anómalos involuntarios (AIMS) se usó para medir la disquinesia (Simpson y col., 1970, Acta Psychiatrica Scandinavia, Supl. 212:11-19). La escala de Barnes se usó para medir la acatesia (Barnes, 1989, Brit. J. Psychiatry 154:672-676). Los efectos adversos de los tratamientos de D-serina, D-alanina y N-metilglicina se evaluaron cada dos semanas según la escala de puntuación de efectos adversos UKU (Comité de investigación clínica de la Sociedad escandinava de psicofarmacología: La escala de puntuación de efectos adversos UKU: escala para el registro de efectos no deseados de agentes psicotrópicos. Acta. Psychiatric. Scand. 1987; Supl. 334:81-94).

### 10 *Tratamiento y resultados*

Usando condiciones de doble ciego, los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir placebo (zumo de frutas), D-serina (30 mg/kg/día), D-alanina (60-100 mg/kg/día) o N-metilglicina (30 mg/kg/día) una vez al día por vía oral durante un periodo de 6 semanas. Como se indica en los resultados mostrados en la Tabla 1, el tratamiento con D-serina, D-alanina o N-metilglicina mejora los síntomas de esquizofrenia y el déficit cognitivo de los pacientes. Más específicamente, el tratamiento con D-serina dio lugar a una reducción del 21% de los síntomas negativos (según la escala SANS), y dio lugar a una reducción del 17% de los síntomas positivos (según la subescala positiva de la escala PANSS). El tratamiento con D-alanina da lugar a una reducción del 11% de los síntomas negativos y una reducción del 12% de los síntomas positivos. El tratamiento con N-metilglicina dio lugar a una reducción del 20% de los síntomas negativos y una reducción del 15% de los síntomas positivos. Estas reducciones de los síntomas negativos y positivos representaban mejoras clínicamente significativas. El tratamiento con D-serina, D-alanina y N-metilglicina también mejoraba el proceso cognitivo, según se medía utilizando la subescala cognitiva de la escala PANSS y la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin. Estos resultados indican que D-serina, D-alanina y N-metilglicina son eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia incluso en pacientes que responden mal al tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales.

Usando la escala UKU para valorar los efectos adversos, no se apreciaron efectos adversos tras el tratamiento con D-serina, D-alanina o N-metilglicina. Además, no se observó disquinesia tardía aparecía como consecuencia del tratamiento o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales o de acatesia. De este modo, D-serina, D-alanina y N-metilglicina ofrecen una ventaja sobre muchos fármacos convencionales para tratar la esquizofrenia por que no causan efectos adversos significativos.

TABLA 1

*Efectos del tratamiento con D-serina, D-alanina y N-metilglicina en pacientes de esquizofrenia*

	D-serina	D-alanina	D-metilglicina	Placebo
<i>Síntomas clínicos</i>				
Síntomas negativos	-21%*	-12%*	-20%*	-1%
Síntomas positivos	-17%*	-11%*	-15%*	3%
CGI	4,8→2,6*	3,9→2,8*	4,2→2,7*	4,5→4,0
<i>Cognitivo</i>				
Síntomas cognitivos	-12%*	-11%*	-12%*	1%
WCST	+0,9 (categoría)*	+0,5*	+0,7*	-0,5
<i>Efectos adversos</i>				
EPS	1,4→1,7	3,1→3,1	2,1→2,1	3,3→3,4
AIMS	0,3→0,3	0,5→0,1	0,4→0,3	0,5→0,9
Barnes	0,4→0,8	0,4→0,6	0,5→0,6	0,9→0,9
* Mejora clínicamente significativa				

**Otras realizaciones**

5 Se entenderá que, aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención que se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

**Referencias citadas en la descripción**

10 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante se incluye sólo para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente Europea. Incluso aunque se ha puesto un gran cuidado en la recopilación de las referencias, no podemos excluir errores u omisiones y la EPO se exime de toda responsabilidad a este respecto.*

15 **Bibliografía distinta a las patentes citada en la descripción**

- NILSSON y col. *J Neural Transm*, 1997, vol. 104, 1195-1205
- CONTRERAS, P. *Neuropharm*, 1990, vol. 29 (3), 291-293
- 20 • NISHIKAWA. *Folia Pharmacol JPN*, 1996, vol. 108 (1), 53-58
- TANII y col. *J of Pharmacol and Experim Therap*, 1994, vol. 296 (3), 1040-1048
- 25 • ANDREASEN. *Escalas para la evaluación de síntomas negativos (SANS)*, 1983
- IOWA CITY; IOWA ; KAY y col. *Schizophrenia Bulletin*, 1987, vol. 13, 261-276
- MCKHANN y col. *Neurology*, 1984, vol. 34, 939-944
- 30 • ROSEN y col. *Am. J. Psychiatry*, 1984, vol. 141, 1356-1364
- RUSSELL. *J. Consult Clin. Psychol.*, 1975, vol. 43, 800-809
- 35 • ANDREASEN. *las escalas para la evaluación de síntomas negativos. Escalas para la evaluación de síntomas negativos (SANS)*, 1983
- KAY y col. *la escala de síndromes positivos y negativos. Schizophrenia Bulletin*, 1987, vol. 13, 261-276
- 40 • LINDENMAYER y col. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1994, vol. 182, 631-638
- Organic Chemistry. Allyn and Bacon, 822-823
- Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales. APA, 1994
- 45 • KIRKPATRICK *et al. Psychiatry Research*, 1989, vol. 30, 119-123
- ANDREASEN. *Escalas para la evaluación de síntomas negativos (SANS)*, 1983
- 50 • SIMPSON *et al. Acta Psychiatrica Scandinavia Supl.*, 1970, vol. 212, 11-19
- BARNES. *Brit. J. Psychiatry*, 1989, vol. 154, 672-676
- 55 • Comité de investigación clínica de la Sociedad escandinava de psicofarmacología: La escala de evaluación de efectos adversos UKU: escala para el registro de efectos no deseados de los agentes psicotrópicos. *Acta. Psychiatr. Scand.*, 1987, vol. 334, 81-94.

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada, D-serina, una sal de D-serina, una D-serina alquilada, D-fosfoserina y L-fosfoserina para la preparación de un medicamento que comprende una dosis de 100 mg a 10 g del agente terapéutico, para el tratamiento de un paciente humano que padece esquizofrenia, a condición de que cuando el agente terapéutico es D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada o un precursor de D-alanina, el medicamento está sustancialmente libre de D-cicloserina de modo que el paciente recibe menos de 0,02 mg/día de D-cicloserina.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico es D-alanina o D-serina, o una sal de D-alanina o una sal de D-serina seleccionada del grupo constituido por sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, cinc y amonio.
- 15 3. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho agente terapéutico es D-serina o una sal de la misma, y la dosis es equivalente a 30 mg/kg de D-serina al día.
- 20 4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho agente terapéutico es D-alanina o una sal de la misma, y la dosis es equivalente a de 60 a 100 mg/kg de D-alanina al día.
- 25 5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho medicamento es para administración por vía oral, intravenosa, transmucosa, pulmonar, intraperitoneal o intramuscular, o usando una preparación de liberación lenta prolongada.
- 30 6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho medicamento es para administración por vía oral.
- 35 7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho medicamento es para el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.
- 40 8. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento es una composición farmacéutica que contiene de aproximadamente el 0,1% al 90% en peso del agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 9. El uso según la reivindicación 8, en el que la composición farmacéutica contiene del 1 al 20% en peso de dicho agente terapéutico.
- 50 10. El uso según la reivindicación 8, en el que la composición farmacéutica contiene del 1 al 10% en peso de dicho agente terapéutico.
- 55 11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la composición farmacéutica comprende D-alanina en una cantidad suficiente para administrar una dosis oral única de 60 a 100 mg/kg o D-serina en una cantidad suficiente para administrar una dosis oral única de 30 mg/kg.
- 60 12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el medicamento es para la administración a un paciente de al menos una vez al día a al menos cada semana.
- 65 13. Una composición farmacéutica que comprende (i) 100 mg a 10 g de un primer agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, D-alanina alquilada, D-serina, una sal de D-serina, una D-serina alquilada, D-fosfoserina y L-fosfoserina; y (ii) un agente antipsicótico, a condición de que si el primer agente terapéutico es D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada o un precursor de D-alanina, entonces D-cicloserina está ausente de la composición farmacéutica.
- 70 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente antipsicótico se seleccionan del grupo constituido por antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos y antipsicóticos de liberación lenta.
- 75 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente antipsicótico se selecciona del grupo constituido por clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, tiotixeno, haloperidol, lixapina, molindona, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, acetofenazina, clorprotixeno, droperidol, pimozida, butaperazina, carfenazina, remoxiprida, piperacetazina, sulpirida y ziprasidona.
- 80 16. La composición farmacéutica según una cualquier de la reivindicaciones 13 a 15, para su uso en medicina.
- 85 17. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad de 100 mg a 10 g de D-serina en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 90 18. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, que contiene de aproximadamente el 0,1 al 90% en peso de D-serina.

## ES 2 164 040 T3

19. La composición farmacéutica según la reivindicación 17 ó 18, en la que la D-serina está en una cantidad que se corresponde con una administración oral única de 30 mg/kg.

5 20. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, que también comprende un agente antipsicótico.

10 21. Uso de un agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, una D-alanina alquilada, D-serina, una sal de D-serina y una D-serina alquilada, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia en un paciente humano a condición de que si el agente terapéutica es D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, D-alanina alquilada, o un precursor de D-alanina, el medicamento esta sustancialmente libre de D-cicloserina de modo que el paciente reciba menos de 0,02 mg/día de D-cicloserina.

15 22. El uso de la reivindicación 21, en el que el agente terapéutico es D-alanina, una sal de D-alanina, D-serina o una sal de D-serina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65