

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 605**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2018** **PCT/US2018/042874**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2019** **WO19018633**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2018** **E 18750053 (3)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 3655036**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de los trastornos relacionados con el estrés**

30 Prioridad:

**19.07.2017 US 201715653837**  
**09.02.2018 US 201862628687 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.12.2024**

73 Titular/es:

**HOFFMAN TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)**  
**750 Lexington Avenue 9th Floor, Suite 07-103**  
**New York, New York 10022, US**

72 Inventor/es:

**HOFFMAN, STEVEN y**  
**ROTHMAN, JOHN**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 991 605 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

Composiciones para el tratamiento de los trastornos relacionados con el estrés

5 Campo técnico

Las presentes invenciones se refieren en general a composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés, incluyendo el trastorno de estrés postraumático.

10 Antecedentes

La Asociación Estadounidense de Psiquiatría define el trastorno de estrés postraumático ("PTSD") como un trastorno psiquiátrico que puede ocurrir en personas que han experimentado o presenciado un evento traumático como un desastre natural, un accidente grave, un acto terrorista, una guerra/combate, una violación u otro asalto personal violento. PTSD, antes llamado síndrome de fatiga de batalla o shock de guerra, típicamente es una consecuencia duradera de experiencias traumáticas que causan miedo intenso, impotencia u horror, como una agresión sexual o física, la muerte inesperada de un ser querido, un accidente, una guerra o un desastre natural. Las familias de las víctimas también pueden desarrollar PTSD, al igual que el personal de emergencia y los trabajadores de rescate.

La mayoría de las personas que experimentan un evento traumático tendrán reacciones que incluyen conmoción, ira, nerviosismo, miedo e incluso culpa. Para la mayoría de las personas, estos sentimientos desaparecen con el tiempo. Pero para una persona con PTSD, estos sentimientos continúan e incluso aumentan, volviéndose tan fuertes que le impiden vivir una vida normal.

Las personas que sufren PTSD típicamente tienen niveles anormales de hormonas del estrés. Los estudios han demostrado que las personas con PTSD tienen niveles más bajos de cortisol que aquellos que no padecen PTSD y niveles más altos que el promedio de epinefrina y norepinefrina.

30 Existe una necesidad de composiciones y métodos mejorados para tratar el PTSD.

El documento WO 2012123819 describe un dispositivo de administración nasal y un método para administrar una sustancia, que comprende preferiblemente oxitocina, agonistas no peptídicos de la misma y antagonistas de la misma, preferiblemente como un líquido, como una suspensión o solución, o un polvo, a las vías respiratorias nasales de un sujeto, preferiblemente la región posterior de las vías respiratorias nasales, y preferiblemente la región posterior superior de las vías respiratorias nasales que incluye el bulbo olfatorio y el nervio trigémino, y preferiblemente en el tratamiento de afecciones y trastornos neurológicos.

El documento US 2017029892 describe métodos y composiciones para tratar trastornos neuropsiquiátricos, trastorno de estrés postraumático (PTSD). En particular, se describen en ese documento bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), y en particular la combinación de uno o más ARB (tal como telmisartán) y un agente que mejora la administración del ARB a través de la barrera hematoencefálica (tal como minociclina). PTSD se puede tratar utilizando una combinación de telmisartán y minociclina en niveles de cada uno que, por sí solos, sean infecciosos para tratar el PTSD. También se describen en ese documento métodos para tratar el PTSD identificando primero a los pacientes para quienes el uso de un tratamiento con ARB sería eficaz, determinando que el paciente tiene una disfunción en su enzima convertidora de angiotensina y/o en otros genes del eje de excitación autónoma.

Cohen, H. et al., Biological Psychiatry 2006 describe que la anisomicina, un inhibidor de la síntesis de proteínas, interrumpe la consolidación de la memoria traumática y atenúa la respuesta al estrés postraumático en ratas.

Sophie A. George et al., Biological Psychiatry 2006 describe una función alterada del locus coeruleus-norepinefrina después de un único estrés prolongado.

El documento WO 2014045023 describe el tratamiento o la prevención del trastorno de estrés postraumático (PTSD). En particular, el documento se refiere a una micobacteria aislada, para su uso en la prevención de PTSD y de los síntomas asociados a dicho trastorno. También se proporcionan métodos para mejorar la resiliencia en un sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Mycobacterium aislado.

El documento WO 2014078724 describe métodos para tratar el trastorno de estrés postraumático (PTSD) en un sujeto. Los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una neurotoxina a un músculo corrugador superciliar y/o a un músculo procerus del sujeto para causar parálisis del músculo corrugador superciliar y/o de un músculo procerus en el sujeto, tratando así el PTSD. La neurotoxina puede ser la toxina botulínica A, por ejemplo en una dosis de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 unidades de toxina botulínica A.

Jonec, V. et al., Experimental Neurology 1979, describe el efecto de los inhibidores de la síntesis de proteínas en el desarrollo de convulsiones inducidas en ratas.

- 5 Squire, L.R et al., Brain Research 1974, describe que la inhibición de la tirosina hidroxilasa por cicloheximida y anisomicina no es responsable de su efecto amnésico.

#### Sumario

- 10 La presente invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento del PTSD y otros trastornos relacionados con el estrés en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, la composición para su uso comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de la tirosina hidroxilasa. En otras realizaciones, la invención proporciona una composición para su uso que comprende una cantidad eficaz de uno o más moduladores del estrés tales como vasopresina, derivados de vasopresina, inductores de acetilcolina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y otros agentes que se sabe que son útiles en el tratamiento de la ansiedad o la agitación.
- 15

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier objeto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos".

- 20 Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción se tienen que interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

- 25 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa para su uso en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático en un sujeto que lo necesita, en donde dicho al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa es uno o más de (2R)-2-amino-3-(2-cloro-4 hidroxifenil) propanoato de metilo, clorhidrato de éster etílico de D-tirosina, (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3,4-dimetoxifenil) propanoato de metilo, H-D-Tyr(TBU)-alil éster HCl, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil) propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi] fenil) propanoato, (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil) propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato de metilo, 2-(acetilamino)-2-(4-[(2-cloro-6-fluorobencil) oxil] bencilo malonato de dietilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil) propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxifenil) propanoato, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-diiodo-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-diiodo-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, clorhidrato de éster metílico de D-tirosina, D-tirosina-OMe HCl, clorhidrato de D-tirosinato de metilo, ácido (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) propiónico, clorhidrato de éster metílico de (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) propanoato de metilo, clorhidrato de (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) propanoato de metilo, clorhidrato de (2R)-2-azani-3-(4-hidroxifenil) propanoato de metilo, 3-cloro-L-tirosina, 3-nitro-L-tirosina, Clorhidrato de éster etílico de 3-nitro-L-tirosina, DL-m-tirosina, DL-o-tirosina, Boc-Tyr(3,5-I<sub>2</sub>)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO<sub>2</sub>)-OH,  $\alpha$ -metil-L-tirosina,  $\alpha$ -metil-D-tirosina y  $\alpha$ -metil-DL-tirosina.
- 30
- 35
- 40

#### Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

- 45 El presente objeto se puede entender más fácilmente mediante referencia a la siguiente descripción detallada que forma parte de esta divulgación.

- 50 A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente solicitud tendrán los significados que comúnmente entienden los expertos en la materia. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular.

- 55 Tal como se emplea anteriormente y a lo largo de la divulgación, los siguientes términos y abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, se entenderán que tienen los siguientes significados.

- 60 En la presente divulgación, las formas en singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen la referencia en plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, *por ejemplo*, una referencia a "un compuesto" es una referencia a al menos uno de dichos compuestos y equivalentes del mismo conocidos por aquellos expertos en la técnica, y así sucesivamente. El término "pluralidad", como se usa en el presente documento, significa más de uno. Cuando se expresa un intervalo de valores, otra realización incluye desde un valor particular y/o al otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del "aproximadamente" anterior, se entenderá que el valor concreto forma otra realización. Todos los intervalos son inclusivos y combinables.

- 65 Como se utilizan en el presente documento, los términos "componente", "composición", "composición de

compuestos", "compuesto", "fármaco", "agente farmacológicamente activo", "agente activo", "terapéutico", "terapia", "tratamiento" o "medicamento" se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a un compuesto o compuestos o composición de materia que, cuando se administra a un sujeto (humano o animal), induce un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado mediante acción local y/o sistémica.

5

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento" o "terapia" (así como diferentes formas de los mismos) incluyen tratamiento preventivo (*por ejemplo*, profiláctico), curativo o paliativo. Como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye aliviar o reducir al menos un efecto negativo o síntoma de una afección, enfermedad o trastorno. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados como consecuencia de un tratamiento o terapia incluyen el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de una enfermedad o afección, la estabilización de una enfermedad o afección (es decir, cuando la enfermedad o afección no empeora), el retraso o ralentización de la progresión de una enfermedad o afección, la mejora o paliación de la enfermedad o afección y la remisión (ya sea parcial o total) de la enfermedad o afección, ya sea detectable o indetectable. Entre las personas que necesitan tratamiento se incluyen las que ya padecen la enfermedad o afección, así como las propensas a padecerla o aquellas en las que se desea prevenirla.

10

15

El término "alquilo" se utiliza en el presente documento para referirse a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada. En algunas realizaciones, un grupo alquilo tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, es decir, un "alquilo inferior".

20

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene al menos un doble enlace. En otras realizaciones, un grupo alquenilo contiene uno o dos enlaces dobles. En otras realizaciones adicionales, el grupo alquenilo contiene un doble enlace. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, un alquenilo "inferior".

25

El término "halógeno" como se utiliza en el presente documento se refiere a grupos Cl, Br, F o I.

30

Las enfermedades o trastornos tratados como se describe en el presente documento incluyen trastorno de estrés postraumático, *por ejemplo*, PTSD. Según el Centro Nacional para el PTSD, existen cinco tipos principales de trastorno de estrés postraumático: respuesta al estrés normal, trastorno de estrés agudo, PTSD no complicado, PTSD comórbido y PTSD complejo. A los efectos de esta especificación, el PTSD puede incluir cualquiera de los tipos y subtipos conocidos. En algunas realizaciones, el PTSD es un PTSD de respuesta al estrés normal. En otras realizaciones, el PTSD es un trastorno de estrés PTSD agudo. En otras realizaciones, el PTSD es un PTSD no complicado. En otras realizaciones adicionales, el PTSD es un PTSD comórbido. En otras realizaciones más, el PTSD es un PTSD complejo.

35

Con respecto al PTSD, *por ejemplo* el efecto adverso o negativo o los síntomas pueden incluir cualquiera de los que son objeto de los criterios diagnósticos especificados para el PTSD en el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría, Quinta Edición (DSM-5, DSM-V), incluyendo: al menos uno de pensamientos intrusivos, pesadillas, flashbacks, malestar emocional tras la exposición a recordatorios traumáticos y reactividad física tras la exposición a recordatorios traumáticos; al menos uno de pensamientos o sentimientos relacionados con el trauma y recordatorios relacionados con el trauma; al menos dos de incapacidad para recordar características clave del trauma, pensamientos y suposiciones excesivamente negativos sobre uno mismo o el mundo, culpabilización exagerada de uno mismo o de los demás por haber causado el trauma, afecto negativo, menor interés por las actividades, sensación de aislamiento y dificultad para experimentar afecto positivo; y al menos dos de irritabilidad o agresividad, comportamiento arriesgado o destructivo, hipervigilancia, reacción de sobresalto exacerbada, dificultad para concentrarse y dificultad para dormir. La evaluación de los síntomas de PTSD, o cualquiera de los síntomas de la presente divulgación, se puede realizar utilizando métodos conocidos en la técnica.

40

45

50

Como se utiliza anteriormente y a lo largo de la divulgación, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosis y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado con respecto al tratamiento del trastorno, condición o efecto secundario relevante. Se apreciará que la cantidad efectiva de componentes de la presente invención variará de un paciente a otro no sólo con respecto al compuesto, componente o composición particular seleccionado, la vía de administración y la capacidad de los componentes para obtener un resultado deseado en el individuo, sino también con respecto a factores tales como el estado de la enfermedad o la gravedad de la condición a aliviar, los niveles hormonales, la edad, el sexo, el peso del individuo, el estado de ser del paciente, la gravedad de la condición patológica que se está tratando, la medicación concurrente, las dietas especiales que sigue el paciente en particular, los medios de administración, el sitio objetivo, el estado fisiológico del paciente, si el paciente es humano o un animal, o si el tratamiento es profiláctico o terapéutico y otros factores que los expertos en la materia reconocerán, quedando la dosis apropiada a discreción del médico tratante. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar una respuesta terapéutica mejorada utilizando métodos rutinarios conocidos por los expertos en la materia para optimizar la seguridad y la eficacia. Una cantidad eficaz es también aquella en la que cualquier

55

60

65

efecto tóxico o perjudicial de los componentes se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

- 5 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, con una relación beneficio/riesgo acorde razonable.

- 10 Dentro de la presente invención, los compuestos descritos pueden prepararse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto base se modifica convirtiendo un ácido o base en la sal del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos como las aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como los ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, *por ejemplo*, formado a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico, el sulfámico, el fosfórico, el nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como el acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares. Estas sales fisiológicamente aceptables se preparan mediante métodos conocidos en la técnica, *por ejemplo*, disolviendo las bases de amina libres con un exceso de ácido en alcohol acuoso, o neutralizando un ácido carboxílico libre con una base de metal alcalino tal como un hidróxido, o con una amina.

- 25 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar en formas alternativas. Por ejemplo, muchos compuestos que contienen aminoácidos pueden utilizarse o prepararse como sal de adición de ácido. A menudo, estas sales mejoran las propiedades de aislamiento y manipulación del compuesto. Por ejemplo, dependiendo de los reactivos, las condiciones de reacción y similares, los compuestos como se describen en el presente documento se pueden usar o preparar, *por ejemplo*, como sus sales de clorhidrato o tosilato. También se contemplan dentro del alcance de la presente invención las formas cristalinas isomorfas, todas las formas quirales y racémicas, los N-óxidos, los hidratos, los solvatos y los hidratos de sales ácidas.

- 30 Ciertos compuestos ácidos o básicos de la presente invención pueden existir como zwitteriones. Se contemplan dentro del alcance de la presente invención todas las formas de los compuestos, incluyendo el ácido libre, la base libre y los zwitteriones. Es bien sabido en la técnica que los compuestos que contienen grupos amino y carboxi a menudo existen en equilibrio con sus formas zwitteriónicas. Por lo tanto, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento que contienen, *por ejemplo*, grupos amino y carboxi, también incluyen referencia a sus zwitteriones correspondientes.

- 40 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren en cuanto a la disposición espacial de los átomos o grupos. El término "enantiómeros" son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

- 45 El término "administrar" significa administrar directamente un compuesto o composición de la presente invención, o administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad equivalente del compuesto o sustancia activa dentro del cuerpo.

- 50 Los términos "sujeto", "individuo" y "paciente" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a un animal, *por ejemplo*, un ser humano, a quien se proporciona tratamiento, incluyendo el tratamiento profiláctico, con la composición farmacéutica según la presente invención. El término "sujeto" tal como se utiliza en la presente hace referencia a un ser humano y animales no humanos. Los términos "animales no humanos" y "mamíferos no humanos" se utilizan indistintamente en el presente documento e incluyen todos los vertebrados, *por ejemplo*, mamíferos, tales como primates no humanos (particularmente primates superiores), ovejas, perros, roedores (*por ejemplo*, ratones o ratas), conejillos de indias, cabras, cerdos, gatos, conejos, vacas, caballos y no mamíferos como reptiles, anfibios, pollos y pavos. En algunas realizaciones, un paciente es un ser humano. En otras realizaciones, el paciente es un mamífero no humano. En otras realizaciones, el paciente es un mamífero transgénico no humano.

- 60 El término "inhibidor" como se utiliza en el presente documento incluye compuestos que inhiben la expresión o actividad de una proteína, polipéptido o enzima y no significa necesariamente una inhibición completa de la expresión y/o actividad. Más bien, la inhibición incluye la inhibición de la expresión y/o actividad de una proteína, polipéptido o enzima en una medida y durante un tiempo suficientes para producir el efecto deseado.

- 65 Si bien no se pretende limitarse a ningún mecanismo de funcionamiento en particular, se cree que la composición para su uso en los métodos de la presente invención trata el trastorno de estrés postraumático y

otros trastornos relacionados con el estrés al disminuir la cantidad de catecolaminas secretadas en el torrente sanguíneo.

Se proporcionan composiciones para su uso en métodos de PTSD intestinal y otros trastornos relacionados con el estrés en un sujeto. Dichos métodos pueden incluir la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un inhibidor de la tirosina hidroxilasa. Otros métodos similares incluyen administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de inhibidor de la tirosina hidroxilasa y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más "moduladores de estrés" adicionales.

Después de la administración de composiciones para su uso en los métodos descritos en el presente documento, al menos uno de los siguientes síntomas se reducirá en duración y/o gravedad: pensamientos intrusivos, pesadillas, flashbacks, angustia emocional después de la exposición a recordatorios traumáticos, reactividad física después de la exposición a recordatorios traumáticos, pensamientos o sentimientos relacionados con el trauma, recordatorios relacionados con el trauma, incapacidad para recordar características clave del trauma, pensamientos y suposiciones excesivamente negativos sobre uno mismo o el mundo, culpa exagerada de uno mismo o de otros por causar el trauma, afecto negativo, disminución del interés en actividades, sensación de aislamiento, dificultad para experimentar afecto positivo, irritabilidad o agresión, comportamiento arriesgado o destructivo, hipervigilancia, reacción de sobresalto intensificada, dificultad para concentrarse y dificultad para dormir.

Este inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente terapéutico adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) se pueden administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente. En algunas realizaciones, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) se administran simultáneamente. En otras realizaciones, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) se administran por separado. En otras realizaciones, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) se administran secuencialmente. En algunos aspectos, el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) se administra antes de acostarse.

La administración del inhibidor de la tirosina hidroxilasa o del inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) puede realizarse a través de varias vías, incluyendo la vía oral, nasal, subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, vaginal, rectal o en cualquier combinación de las mismas. La administración transdérmica se puede efectuar utilizando, *por ejemplo*, ácido oleico, 1-metil-2-pirrolidona, monoéter de dodecilonaoxietilenglicol.

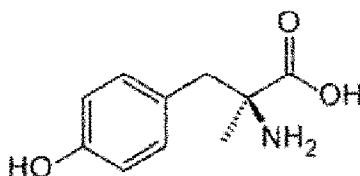
En otras realizaciones adecuadas de la invención, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) se administran diariamente o durante un ciclo que consiste en cinco a siete días de administración del inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés), y uno a dos días de no administración del inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el modulador del estrés. En algunas realizaciones, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa se administra diariamente. En otras realizaciones, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) se administran diariamente. En algunas realizaciones adecuadas de la invención, se realizan al menos seis de dichos ciclos de administración. En algunas realizaciones adecuadas, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa y el agente adicional (*por ejemplo*, modulador del estrés) se danen dosis divididas. En otras realizaciones, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa se administra en una, dos, tres o cuatro dosis, cada día.

En algunas realizaciones adecuadas de la invención, se administran aproximadamente entre 25 y aproximadamente 500 mg del inhibidor de la tirosina hidroxilasa como una dosis única o en dosis divididas. En algunos aspectos, la dosificación del inhibidor de la tirosina hidroxilasa es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 g. En otros aspectos, la dosificación del inhibidor de la tirosina hidroxilasa es de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 1000 mg. En otros aspectos, la dosificación del inhibidor de la tirosina hidroxilasa es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg. En algunas realizaciones adecuadas, la dosificación del inhibidor de la tirosina hidroxilasa es de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg o aproximadamente 100 mg. En otros aspectos, la dosificación del inhibidor de la tirosina hidroxilasa es de aproximadamente 60 mg. En otros aspectos, la dosificación del inhibidor de la tirosina hidroxilasa es de aproximadamente 60 mg para administración oral. En aún otros aspectos adicionales, la dosificación del inhibidor de la tirosina hidroxilasa es de aproximadamente 0,25 mL de una suspensión de 2

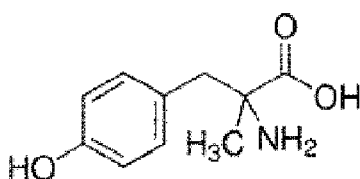
mg/mL. En aún otros aspectos, la dosificación del inhibidor de la tirosina hidroxilasa es de aproximadamente 0,25 mL de una suspensión de 2 mg/mL para administración subcutánea.

Un inhibidor de tirosina hidroxilasa preferido es bien conocido en la técnica y se describe completamente en, por ejemplo, Publicaciones de Solicitud de Patente de EE. UU. N.ºs 2015/0290279, 2015/0216827, 2015/0111937, 2015/0111878, 2013/0184214, y 20130183263; Patente de EE. UU. N.ºs 8,481,498, 9,308,188, y 9,326,962; y la Publicación de Solicitud Internacional de Patente N.º WO-2015/061328. Se puede utilizar cualquier inhibidor de la tirosina hidroxilasa adecuado, conocido por un experto en la materia.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa es un derivado de tirosina. El derivado de tirosina puede existir en diferentes formas isoméricas, incluyendo estereoisómeros y enantiómeros. El derivado de tirosina puede existir, *por ejemplo*, en forma L o en forma D. El derivado de tirosina también puede existir, *por ejemplo*, en forma racémica. Los derivados de tirosina representativos incluyen uno o más de metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-4 hidroxifenil) propanoato, clorhidrato de éster etílico de D-tirosina, metil (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3,4-dimetoxifenil) propanoato H-D-Tyr(TBU)-alil éster HCl, metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil) propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3-hidroxi-4-metoxifenil) propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi] fenil) propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil) propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato, 2-(acetilamino)-2-(4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]bencilo malonato de dietilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3-hidroxi-4-metoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxifenil)propanoato de metilo, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-diiodo-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-diiodo-tyr-OMe HCl, HCl de H-D-tyr-OMe, clorhidrato de éster metílico de D-tirosina, HCl de D-tirosina-OMe, clorhidrato de D-tirosinato de metilo, ácido (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) propiónico, clorhidrato de éster metílico de (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) , clorhidrato de propanoato de metilo (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil), clorhidrato de propanoato de metilo (2R)-2-azani-3-(4-hidroxifenil), 3-cloro-L-tirosina, 3-nitro-L-tirosina, clorhidrato de éster etílico de 3-nitro-L-tirosina, DL-*m*-tirosina, DL-*o*-tirosina, Boc-Tyr(3,5-I<sub>2</sub>)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO<sub>2</sub>)-OH y α-metil-DL-tirosina. En ciertas realizaciones de la invención, el derivado de tirosina es α-metil-L-tirosina como se muestra a continuación:



En otras realizaciones, el derivado de tirosina es α-metil-D-tirosina. En otras realizaciones, el derivado de tirosina es α-metil-DL-tirosina en forma racémica como se muestra a continuación:



La α-metil-DL-tirosina también se denomina en el presente documento DNP-01 o L1-79 o AMPT o α-metil-para-tirosina. En otras palabras, los nombres alternativos de α-metil-DL-tirosina incluyen, *por ejemplo*, DNP-01, L1-79, AMPT y α-metil-para-tirosina.

En algunas realizaciones, el derivado de tirosina es una variante estructural de α-metil-L-tirosina o α-metil-DL-tirosina. Las variantes estructurales de α-metil-L-tirosina o α-metil-DL-tirosina son bien conocidas en la técnica y se describen completamente en, *por ejemplo*, la Patente de EE. UU. N.º 4,160,835.

En ciertos métodos de la invención, se administran 60 mg del derivado de tirosina por vía oral y se administran 0,25 mL de una suspensión de 2 mg/mL del derivado de tirosina por vía subcutánea. Preferiblemente, se administran 50-1500 mg de α-metil-DL-tirosina diariamente.

En otros aspectos, la divulgación describe la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, *por ejemplo*, uno o más "moduladores de estrés", útiles en el tratamiento del PTSD. Los agentes terapéuticos representativos, *por ejemplo*, los moduladores del estrés, incluyen vasopresina, derivados de la vasopresina, inductores de acetilcolina, glucocorticoides, cannabinoides, neuromoduladores u otros agentes que se sabe que son útiles en el tratamiento de la ansiedad o la agitación,

incluidos medicamentos de la clase de las benzodiazepinas o antidepresivos.

Los derivados de vasopresina incluyen vasopresina 1-desamino-8-D-arginina (DDAVP), vasopresina 1-desamino-4-valina-8-D-arginina (DVAVP) y vasopresina 8-arginina (AVP).

Los inductores de acetilcolina incluyen agonistas de acetilcolina tanto directos como indirectos, tales como melanotan, vasopresina, desmopresina, betanecol, carbacol, cevimeline, pilocarpina, ambenonium, demecario, donezepilo, edrofonio, galantamina, neostigmina, fisostigmina, piridostigmina, rivastigmina, tacrina y ecotiofato (incluyendo sus sales).

Entre los fármacos benzodiazepínicos representativos se encuentran el clorazepato, el diazepam, el flurazepam, el halazepam, el prazepam, el lorazepam, el lormetazepam, el oxazepam, el temazepam, el clonazepam, el flunitrazepam, el nimetazepam, el nitrazepam, el adinazolam, el alprazolam, el estazolam, el triazolam, el clonazepam, el lorazepam y el midazolam.

En otras realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales, *por ejemplo*, moduladores del estrés, son un antidepresivo, *por ejemplo*, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) o antidepresivos tricíclicos. Ejemplos adicionales de antidepresivos incluyen sertralina (Zoloft), fluoxetina, paroxetina (Paxil), venlafaxina o prazosina. Los SSRI representativos incluyen citalopram, fluvoxamina, escitalopram, paroxetina, sertralina y fluoxetina (incluyendo sus sales).

En algunas realizaciones, se puede añadir una concentración terapéuticamente eficaz de otros neuromoduladores junto con un inhibidor de la tirosina hidroxilasa. Ejemplos de dichos neuromoduladores se incluyen la vasopresina o análogos, tales como la desmopresina y agentes que estimulan concentraciones efectivas de acetilcolina o ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La dosificación del uno o más moduladores de estrés puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz o clínicamente aceptable. En otro ejemplo, la dosificación de uno o más agentes terapéuticos adicionales, *por ejemplo*, "moduladores del estrés", es una cantidad que complementa o mejora el efecto de un inhibidor de la tirosina hidroxilasa descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, la administración puede realizarse por cualquier vía adecuada conocida por un experto en la materia. La administración de moléculas farmacéuticamente activas, o composiciones que contienen una o más moléculas farmacéuticamente activas, puede realizarse a través de diversas vías, incluidas la vía oral, nasal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramedular, intraarticular, intramuscular o intraperitoneal), tópica, transdérmica, vaginal, rectal o en cualquier combinación de las mismas. La administración transdérmica se puede efectuar utilizando, *por ejemplo*, ácido oleico, 1-metil-2-pirrolidona, monoéster de dodecilnonaoxietilenglicol. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral (por ejemplo, en cápsulas, suspensiones o comprimidos). En otras realizaciones, la composición se administra por vía parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular). En realizaciones adicionales, la composición se administra mediante infusión o inyección intravenosa. En aún otras realizaciones, la composición se administra por vía intramuscular o subcutánea. En una realización, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa se coadministra con otro agente de tratamiento del PTSD. En otra realización, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa se administra independientemente de la administración de otro agente de tratamiento del PTSD. En una realización, se administra primero el inhibidor de la tirosina hidroxilasa, seguido de la administración de otro agente de tratamiento del PTSD. En otra realización, dicho otro agente tratante del PTSD se administra primero, seguido de la administración de dicho inhibidor de la tirosina hidroxilasa.

La administración del inhibidor de la tirosina hidroxilasa con otro agente de tratamiento del PTSD y/u otros tratamientos puede ocurrir simultáneamente o por separado, a través de la misma vía o de una vía diferente, en el mismo momento o en momentos diferentes. Las pautas de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica).

## II. Composiciones

Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Como se utiliza en el presente documento, una "composición" se refiere a cualquier composición que contenga una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más principios activos (por ejemplo, un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, otro agente de tratamiento del PTSD o una combinación de los mismos). Los "portadores farmacéuticamente aceptables" incluyen cualquier excipiente que no sea tóxico para la célula o el mamífero expuesto a él en las dosis y concentraciones empleadas. La composición farmacéutica puede incluir uno o más agentes terapéuticos. Las formas de sal fisiológicamente aceptables y las técnicas de formulación farmacéutica estándar son bien conocidas por los expertos en la materia. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.



Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen disolventes, medios de dispersión, tampones, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes humectantes, conservantes, suavizantes, agentes quelantes, antioxidantes, agentes isotónicos y agentes retardantes de la absorción.

5

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen agua; solución salina; solución salina tamponada con fosfato; dextrosa; glicerol; alcoholes como etanol e isopropanol; fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (menos de unos 10 residuos); proteínas, como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, como polivinilpirrolidona; aminoácidos, como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono, como glucosa, manosa o dextrinas; EDTA; contraiones formadores de sal, como sodio y/o tensioactivos no iónicos como TWEEN, polietilenglicol (PEG) y PLURONICS; agentes isotónicos como azúcares, polialcoholes como manitol y sorbitol, y cloruro sódico; así como combinaciones de los mismos.

10

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en una variedad de maneras, incluyendo, *por ejemplo*, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infundibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. En algunas realizaciones, las composiciones están en forma de soluciones inyectables o infusibles. La composición está en una forma adecuada para administración oral, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, parenteral, transmucosa, tópica o transdérmica. La composición puede formularse como una composición de liberación inmediata, controlada, prolongada o retardada.

20

Preparaciones para la administración incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes no acuosos son el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como el aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo medios salinos y tamponados. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen tampón fosfato 0,01-0,1M y preferiblemente 0,05M o solución salina al 0,8%. Otros vehículos parenterales habituales son las soluciones de fosfato sódico, dextrosa Ringer, dextrosa y cloruro sódico, Ringer lactato o aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos, como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes y similares.

25

30

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable pueden incluir soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En tales casos, la composición debe ser estéril y fluida hasta el punto de que se pueda jeringar fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se conservará preferentemente contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, *por ejemplo*, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, *por ejemplo*, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. Las formulaciones adecuadas para su uso en los métodos terapéuticos descritos en el presente documento se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 16.<sup>a</sup> ed. (1980).

35

40

45

En algunas realizaciones, la composición incluye agentes isotónicos, *por ejemplo*, azúcares, polialcoholes tal como manitol, sorbitol o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, *por ejemplo*, monoestearato de aluminio y gelatina.

50

Las soluciones estériles pueden prepararse incorporando el inhibidor de tirosina hidroxilasa, por sí mismo o en combinación con otros agentes activos, en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los principios enumerados en el presente documento, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros principios necesarios de los mencionados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, un método de preparación es el secado al vacío y la liofilización, que produce un polvo de un ingrediente activo más cualquier principio adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada estérilmente del mismo. Las preparaciones para inyecciones se procesan, se envasan en recipientes tales como ampollas, bolsas, botellas, jeringas o viales, y se sellan en condiciones asépticas de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Además, las preparaciones se pueden envasar y vender en forma de un kit tal como los descritos en Publicación de solicitud de patente de EE. UU. N.º 2002/0102208. Dichos artículos de fabricación tendrán preferiblemente etiquetas o prospectos que indiquen que las composiciones asociadas son útiles para tratar a un sujeto que padece o está predispuesto a padecer PTSD.

55

60

65

La composición puede administrarse sólo una vez o puede administrarse varias veces. Para dosificaciones múltiples, la composición puede administrarse, *por ejemplo*, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, semanalmente, una vez cada dos semanas o mensualmente.

- 5 En otras realizaciones, se puede administrar un único bolo. En otras realizaciones, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo. En aún otras realizaciones, una dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. La forma unitaria de dosificación, como se utiliza en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para tratar sujetos mamíferos. Cada unidad puede contener una cantidad
- 10 predeterminada de compuesto activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. En algunas realizaciones, las formas unitarias de dosificación están dictadas por y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico o profiláctico particular que se desea lograr.

### III. Realizaciones

- 15 En algunos aspectos, a un sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de la tirosina hidroxilasa, *por ejemplo*,  $\alpha$ -metil-DL-tirosina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo inhibidor de la tirosina hidroxilasa, *por ejemplo*,  $\alpha$ -metil-L-tirosina.
- 20 En otros aspectos, a un sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más inhibidores de la tirosina hidroxilasa, *por ejemplo*,  $\alpha$ -metil-DL-tirosina,  $\alpha$ -metil-D-tirosina y/o  $\alpha$ -metil-L-tirosina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente, tal como un modulador del estrés, útil en el tratamiento del PTSD.
- 25 En otros aspectos adicionales, una composición comprende un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, en donde dicho inhibidor de la tirosina hidroxilasa está presente en una cantidad eficaz para tratar el PTSD, *por ejemplo*, eficaz para tratar uno o más síntomas del PTSD, en un sujeto. En algunas realizaciones, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa es  $\alpha$ -metil-DL-tirosina. En otras realizaciones, la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de otro inhibidor de la tirosina hidroxilasa, *por ejemplo*, metirosina o  $\alpha$ -metil-
- 30 L-tirosina. En realizaciones adicionales, la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente, conocido por un experto en la materia, útil en el tratamiento del PTSD, tal como un modulador del estrés. En otras realizaciones más, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa es  $\alpha$ -metil-DL-tirosina racémica.
- 35 En otros aspectos, la divulgación proporciona composiciones que comprenden un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, en donde dicho inhibidor de la tirosina hidroxilasa está presente en una cantidad eficaz para tratar un PTSD en un sujeto.
- 40 En otros aspectos, la divulgación proporciona composiciones que comprenden un inhibidor de la tirosina hidroxilasa y un modulador del estrés útiles en el tratamiento del PTSD, en donde dicho inhibidor de la tirosina hidroxilasa y dicho modulador del estrés están presentes en una cantidad eficaz para tratar dicho PTSD en dicho sujeto.

### DNP-01

- 45 DNP-01 (también denominado L1-79) es D,L  $\alpha$ -metil-para-tirosina y se abrevia AMPT. La  $\alpha$ -metil-para-tirosina inhibe la actividad de la tirosina hidroxilasa (TH), que cataliza la primera transformación en la biosíntesis de catecolaminas, es decir, la conversión de tirosina en dihidroxifenilalanina (DOPA), que es la etapa limitante de la velocidad en la síntesis de catecolaminas. La L  $\alpha$ -metil-para-tirosina fue aprobada por la FDA en 1979, se
- 50 comercializa bajo el nombre de Demser® y típicamente se denomina metirosina y se abrevia AMT.

- La  $\alpha$ -metil-para-tirosina es un análogo de la tirosina que compite competitivamente por la TH y se excreta prácticamente sin cambios en la orina. Demser fue aprobado para su uso prequirúrgico en el tratamiento del feocromocitoma, un tumor productor de catecolaminas que, cuando se manipula quirúrgicamente, libera niveles
- 55 patológicos de catecolaminas en la circulación que pueden provocar efectos adversos graves. Demser fue aprobado para minimizar esta complicación potencialmente grave y para tratar a pacientes con feocromocitoma que no estaban calificados para la cirugía. Está aprobado para su uso en dosis entre 1-4 g/día en dosis divididas. Los efectos adversos asociados con Demser incluyen sedación que generalmente se vuelve habitual pero que puede persistir en dosis >2 g/día, cambios temporales en el sueño, signos extrapiramidales que
- 60 incluyen temblor en dosis altas, trismo y parkinsonismo en dosis altas, confusión dependiente de la dosis que se resuelve con la reducción de la dosis, diarrea relacionada con la dosis y efectos adversos poco frecuentes que incluyen cristaluria, náuseas y vómitos e impotencia.

### DNP-01 para el tratamiento del PTSD

- 65 DNP-01 es un agente que tiene la capacidad de realinear los brazos simpático y parasimpático del sistema

nervioso autónomo y corregir el desequilibrio manifiesto en el PTSD. El DNP-01 no sólo reduce el tráfico simpático de forma aguda, sino que cuando se administra de forma crónica permite que el simpático sobreestimulado se repita y reanude su función normal. Desde una perspectiva cognitiva, el sistema nervioso simpático participa en la regulación del estado de ánimo, la recompensa, los estados de sueño (incluidas las pesadillas), la memoria y el recuerdo, los patrones circadianos del sueño, la ansiedad y la agitación, y muchos otros síntomas expresados en el PTSD, incluyendo los cambios metabólicos. Como se presenta en el presente documento, un factor estresante que sobreestimula el sistema nervioso simpático puede provocar la liberación de diversos factores de crecimiento que hacen que estos tractos se agranden, expandiendo así su efecto fisiológico. Estos factores de crecimiento se producen entonces en respuesta a la respuesta simpática exagerada y son necesarios para sostener la arquitectura neural recién evolucionada. La reducción del flujo simpático puede permitir que estos cambios en el sistema simpático regresen a los niveles normales previos al estrés.

El DNP-01 tiene un efecto terapéutico a corto e intermedio plazo en el tratamiento del PTSD y puede tener un efecto curativo a largo plazo. El DNP-01 inhibe la enzima tirosina hidroxilasa, que es la primera etapa y la etapa limitante en la síntesis de catecolaminas en el cuerpo. Al reducir la síntesis, y por tanto la disponibilidad, de estos neurotransmisores, el DNP-01 reduce la liberación de los factores de crecimiento que apoyan las funciones nerviosas simpáticas desequilibradas, así como la recompensa dopaminérgica y las funciones cognitivas en el cerebro. Esto da como resultado un mecanismo de acción terapéutico que es fundamentalmente diferente del observado con los bloqueadores de receptores, ya que no inhiben la liberación de factores de crecimiento. A corto e intermedio plazo, la reducción de la liberación de catecolaminas debería mejorar los síntomas asociados con el PTSD en la mayoría de los pacientes. A largo plazo, las reducciones en los niveles de liberación de catecolaminas que sustentan los niveles de factores de crecimiento más altos de lo normal deberían permitir que el SNS hipertrófico regrese a una configuración previa al trauma, lo que debería eliminar los síntomas de PTSD de forma permanente.

Para el tratamiento del PTSD, se puede administrar por vía oral a un paciente una composición que tiene un inhibidor de la tirosina hidroxilasa (por ejemplo,  $\alpha$ -metil-DL tirosina) en dosis únicas o divididas (por ejemplo, de tres a cinco veces al día). La dosis diaria total puede oscilar entre 100 mg y 500 mg.

La composición se puede administrar durante un período de seis semanas, con uno o dos días de descanso entre los ciclos semanales. Los síntomas de PTSD se pueden monitorear para todos los sujetos quincenalmente a través de, por ejemplo, una evaluación bajo la Entrevista Estructurada para PTSD (SI-PTSD; Davidson et al., J Nervous Mental Disease 177:336-41 (1989)), la Escala de PTSD Administrada por el Clínico (CAPS; Blake et al., Behavior Therapist 13:187-8 (1990)) o la Escala de Detección Corta para PTSD DSM-IV (Breslau et al., Am J Psychiatry 156:908-11 (1999)).

En general, el tratamiento mencionado anteriormente puede ser bien tolerado por el paciente y se pueden documentar las respuestas al tratamiento.

#### IV. Ejemplos

##### Ejemplo 1

Se examina a los pacientes y se evalúa en qué medida cumplen los criterios del DSM-V para el PTSD. A un subgrupo de aquellos que satisfacen los criterios se les administra un régimen de tratamiento que incluye un inhibidor de la tirosina hidroxilasa (es decir,  $\alpha$ -metil-DL tirosina) en dosis de 200 mg tres veces al día. A otro subgrupo se le administra un régimen de tratamiento que incluye además un inductor de acetilcolina (por ejemplo, un melanotan). Se administra GABA opcionalmente a ambos subgrupos. Después de cada administración del régimen de tratamiento, se evalúan nuevamente los cambios en el grado en que los sujetos satisfacen los criterios del DSM-5.

##### Ejemplo 2

Un paciente masculino de 21 años presentó síntomas de PTSD. Las manifestaciones de su enfermedad incluían mal contacto visual, sospecha de las intenciones de las personas sin ninguna razón específica, alteración del sueño con muchos episodios de sueños que lo obligaban a verbalizar gemidos de una manera aparentemente predecible, sueño general terrible que no era reparador, pesadillas, miedo a su propia utilidad personal para el mundo, pensamientos de suicidio, un desapego emocional de las personas y una depresión general constante.

Su historia personal incluyó la separación de sus padres debido a su encarcelamiento, muchas mudanzas durante su juventud, padres de acogida y violencia y acoso contra él cuando era niño por parte de otros niños y, en particular, por parte de su padre abusador de sustancias. Como funcionario penitenciario, también fue testigo de cosas que lo perturbaban profundamente, tal como una violación.

- 5 Se le administraron 300 mg del fármaco (es decir,  $\alpha$ -metil-DL-tirosina racémica) 2 veces al día durante 3 días. Después del tratamiento, todos los síntomas desaparecieron. Tuvo un sueño reparador, el contacto visual se normalizó, inició y mantuvo conversaciones, sus miedos y pesadillas disminuyeron y él personalmente comentó que estaba más tranquilo y dormía profundamente por primera vez en años. También encontró emoción al ver una película en el momento apropiado y dijo que era la primera vez que lloraba desde la infancia.

Continuó tomando el medicamento durante 28 días y se observaron mejoras aún mayores, tal como interesarse por su apariencia, entablar conversación con otros, aumentar el apetito y sonreír y reír, poder expresar sus emociones, etc.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa para su uso en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático en un sujeto que lo necesita, en la que dicho al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa es uno o más de los siguientes: (2R)-2-amino-3-(2-cloro-4-hidroxifenil)propanoato de metilo, clorhidrato de éster etílico de D-tirosina, (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3,4-dimetoxifenil)propanoato de metilo, H-D-Tyr(TBU)-alil éster HCl, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3-hidroxi-4-metoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(4-[(2-cloro-6-fluorofenil)metoxi]fenil)propanoato de metilo propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de metilo, malonato de dietilo 2-(acetilamino)-2-(4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]bencilo), (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3-hidroxi-4-metoxifenil)propanoato de metilo, (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxifenil)propanoato de metilo, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-diyodo-tir-OMe HCl, H-D-3,5-diyodo-tir-OMe HCl, H-D-tir-OMe HCl, clorhidrato de éster metílico de D-tirosina, D-tirosina-OMe HCl, clorhidrato de D-tirosinato de metilo, ácido (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) propiónico, clorhidrato de éster metílico de (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil), clorhidrato de propanoato de metilo (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil), clorhidrato de propanoato de metilo (2R)-2-azani-3-(4-hidroxifenil), 3-cloro-L-tirosina, 3-nitro-L-tirosina, clorhidrato de éster etílico de 3-nitro-L-tirosina, DL-*m*-tirosina, DL-*o*-tirosina, Boc-Tyr(3,5-*l*₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, α-metil-L-tirosina, α-metil-D-tirosina y α-metil-DL-tirosina.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa es α-metil-DL-tirosina racémica.
3. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa está formulado para administración oral, nasal, subcutánea, intravenosa, tópica, transdérmica, vaginal o rectal, o una combinación de las mismas.
4. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 50-1500 mg del al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa.
5. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa se formula en tres dosis divididas.
6. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un inhibidor de la tirosina hidroxilasa es α-metil-L-tirosina (metirosina) o α-metil-D-tirosina.
7. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más moduladores del estrés, siendo dicho modulador del estrés un antidepresivo, un derivado de vasopresina, un agente neuromodulador, un inductor de acetilcolina, una benzodiazepina, un glucocorticoide o un cannabinoide, por ejemplo, en donde el derivado de vasopresina es vasopresina o desmopresina; en donde el agente neuromodulador es GABA, rivastigmina o pilocarpina; en donde el antidepresivo es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) o un antidepresivo tricíclico; o en donde el antidepresivo es sertralina, fluoxetina, paroxetina o venlafaxina.
8. La composición para su uso según la reivindicación 7, en donde dicho derivado de vasopresina es 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP), 1-desamino-4-valin-8-D-arginina vasopresina (DVAVP) y 8-arginina vasopresina (AVP).
9. La composición para su uso según las reivindicaciones 7 u 8, en donde dicho inhibidor de la tirosina hidroxilasa es α-metil-DL-tirosina racémica y en la que el modulador del estrés es desmopresina y GABA.
10. La composición para su uso según la reivindicación 9, que comprende α-metil-DL-tirosina, desmopresina y GABA.
11. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento reduce al menos uno de los siguientes: pensamientos intrusivos, pesadillas, flashbacks, angustia emocional después de la exposición a recordatorios traumáticos, reactividad física después de la exposición a recordatorios traumáticos, pensamientos o sentimientos relacionados con el trauma, recordatorios relacionados con el trauma, incapacidad para recordar características clave del trauma, pensamientos y suposiciones excesivamente negativos sobre uno mismo o el mundo, culpa exagerada de uno mismo o de los demás por causar el trauma, afecto negativo, disminución del interés en las actividades, sensación de aislamiento, dificultad para experimentar afecto positivo, irritabilidad o agresión, comportamiento arriesgado o destructivo, hipervigilancia, reacción de sobresalto intensificada, dificultad para concentrarse y dificultad para dormir.

12. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición se utiliza en combinación con psicoterapia, terapia cognitiva conductual, terapia de desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares (EMDR), psicoterapia interpersonal, fisioterapia, terapia de juego o una combinación de las mismas.
- 5