

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 884**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/196	(2006.01) A61P 25/26	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/22	(2006.01)	
A61K 31/235	(2006.01)	
A61K 31/245	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 25/18	(2006.01)	
A61P 25/22	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2010 PCT/US2010/021420**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2010 WO2010085452**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2010 E 10733788 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2389187**

54 Título: **Ácido sórbico y benzoico y sus derivados que aumentan la actividad de un neurofármaco**

30 Prioridad:

20.01.2009 US 145931 P

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

08.06.2017

73 Titular/es:

**LOS ANGELES BIOMEDICAL RESEARCH
INSTITUTE AT HARBOR-UCLA MEDICAL
CENTER (100.0%)
1124 West Carson Street
Torrance, CA 90502-2064 , US**

72 Inventor/es:

TSAI, GUOCHUAN, EMIL

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 615 884 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

Ácido sórbico y benzoico y sus derivados que aumentan la actividad de un neurofármaco.

- 5 La presente solicitud reivindica los derechos y prioridad respecto al documento USSN 61/145.931, presentado el 20 de enero de 2009.

Declaración en cuanto a derechos a las invenciones realizadas bajo investigación y desarrollo financiado por el gobierno federal

- 10 [No aplicable]

Campo de la invención

- 15 La presente invención pertenece al campo de la neuropsiquiatría, y en particular a los trastornos neuropsiquiátricos.

Antecedentes de la invención

- 20 Esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, autismo, depresión, amnesia benigna, trastornos de aprendizaje en la infancia, traumatismo craneoencefálico cerrado, y trastorno de déficit de atención (ADD), demencia, deficiencia cognitiva leve, ataxia, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), drogadicción y farmacodependencia, son ejemplos de trastornos neuropsiquiátricos. El autismo, por ejemplo, es un trastorno mental congénito, caracterizado por un comportamiento autista, incapacidad para relacionarse socialmente y retardo en el lenguaje. La enfermedad de Alzheimer es una forma de demencia que, por lo general, implica el deterioro mental progresivo, manifestado por pérdida de memoria, confusión y desorientación. Normalmente, la enfermedad de Alzheimer se trata con inhibidores de la acetilcolinesterasa como el hidrocóloruro de tacrina o el donepezilo. El trastorno de déficit de atención es un trastorno que tiene mayor prevalencia en niños y está asociado con un aumento de la actividad motora y disminución de la capacidad de concentración. El trastorno de déficit de atención por lo general se trata mediante la administración de psicoestimulantes u otros medicamentos como Ritalina, Dexedrina o atomoxetina. La depresión es un síndrome clínico que incluye un estado de ánimo de tristeza persistente o pérdida de interés en actividades, que persiste durante al menos dos semanas en ausencia de tratamiento. El tratamiento terapéutico convencional incluye inhibidores de captación de serotonina (por ejemplo, PROZAC®), inhibidores de la monoamina oxidasa y antidepresivos tricíclicos.

- 35 El término esquizofrenia representa un grupo de trastornos neuropsiquiátricos caracterizados por disfunciones del proceso mental como delirios, alucinaciones y un gran desinterés del paciente respecto a las demás personas. Alrededor de uno por ciento de la población mundial padece esquizofrenia, trastorno que presenta elevados índices de morbilidad.

- 40 Los fármacos antipsicóticos convencionales que actúan sobre el receptor de dopamina D2 se pueden usar para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia como el delirio y la alucinación. En general, los fármacos antipsicóticos convencionales y los nuevos fármacos antipsicóticos atípicos, que actúan sobre el receptor de serotonina 5HT2 y de dopamina D2, tienen limitaciones en cuanto a su capacidad para tratar déficits cognitivos y síntomas negativos como aplanamiento afectivo (es decir, ausencia de expresiones faciales), astenia y aislamiento social. Los fármacos neurofarmacéuticos convencionales a menudo están comercialmente disponibles como las sales o ésteres (por ejemplo, sal o éster de ácido benzoico, o sal o éster de ácido sórbico) de los compuestos neurofarmacéuticos activos. Por ejemplo, la patente US nº 7.094.930 describe una sal de ácido benzoico de sertralina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI)), y el uso de la misma para tratar un número de enfermedades o afecciones, incluyendo entre otras: trastornos de agresión; trastornos de pánico; trastorno obsesivo-compulsivo; trastornos cognitivos, demencias tales como demencia de tipo Alzheimer; trastornos de depresión; trastornos de aprendizaje; trastorno de déficit de atención y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; afecciones psicóticas tales como esquizofrenia; y trastornos de drogadicción. En otro ejemplo, la publicación de solicitud de patente US nº 2005/272.721 describe sal de ácido benzoico de olanzapina (un receptor de serotonina y dopamina), y el uso de la misma para tratar esquizofrenia. También, la publicación de solicitud de patente US nº 2008/045.512 describe una sal de ácido benzoico de 4-(5-metil-oxazolo[4,5-b]-piridin-2-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (un agonista de receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChRs)), y el uso de la misma para tratar, entre otros: esquizofrenia; síntomas de déficit cognitivo y de atención de la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, la publicación de solicitud de patente alemana nº DE 4.043.273 describe sal de litio del ácido benzoico (una sustancia terapéutica para la enfermedad de Alzheimer), y el uso de la misma para tratar y prevenir la enfermedad de Alzheimer.

Sumario de la invención

- 65 La presente invención es como se expone en las reivindicaciones 1 y 3 independientes. En ciertos ejemplos, esta descripción pertenece a composiciones farmacéuticas de "combinación" que comprenden ácido benzoico, sal de ácido benzoico, éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico,

éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y un neurofármaco (por ejemplo, un fármaco antipsicótico (por ejemplo, risperidona, olanzapina, etc.) y un antidepresivo (por ejemplo, sertralina, hidrocloruro de fluoxetina, etc.), un medicamento psicotrópico para el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (por ejemplo, Ritalina, Dexedrina, Atomoxetina, etc.), un medicamento psicotrópico para la demencia (por ejemplo, Aricept, memantina), y similares). Por lo general, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico, el éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico está presente en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del neurofármaco. En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico se proporciona como sal de ácido benzoico (por ejemplo, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, etc.). En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico o un derivado del mismo se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, 2-aminobenzoato, 3-aminobenzoato y 4-aminobenzoato. En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido sórbico se proporciona como sal de ácido sórbico (por ejemplo, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio, etc.). En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido sórbico, la sal de ácido sórbico, el éster de ácido sórbico y/o el derivado del ácido sórbico se selecciona del grupo que consiste en ácido sórbico, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio, ácido sorbohidroxámico, un aldehído sórbico, un aducto de ácido sórbico-tiol, 8-quinolinilsorbato, y m-nitrosorbanilida.

En ciertos ejemplos de la descripción, la relación entre ácido benzoico, sal de ácido benzoico o derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico o derivado del ácido sórbico a neurofármaco es estequiométricamente mayor que 2:1, mayor que 3:1, mayor que 4:1 mayor que 5:1, mayor que 6:1, mayor que 7:1, mayor que 8:1, mayor que 9:1 o mayor que 10:1 o 20:1.

En ciertos ejemplos de la descripción, el neurofármaco se selecciona del grupo que consiste en un antidepresivo, un antipsicótico, un psicoestimulante, un estabilizador del estado de ánimo, un ansiolítico, un agente terapéutico para ADHD, y un agente terapéutico para enfermedad de Alzheimer. En ciertos ejemplos de la descripción, el neurofármaco es un medicamento antipsicótico (por ejemplo, butirofenona, fenotiacina, flufenacina, perfenacina, proclorperacina, tioridacina, trifluoperacina, mesoridacina, promacina, triflupromacina, levomepromacina, prometacina, tioxanteno, clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno, zuclopentixol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, aripiprazol, un agonista parcial de dopamina, lamotrigina, memantina, tetrabenacina, canabidiol, y/o LY2140023). En ciertos ejemplos de la descripción, el neurofármaco es un medicamento antidepresivo (por ejemplo, un inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO), un antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), y un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI)). En ciertos ejemplos de la descripción, el neurofármaco es un medicamento para ADHD (por ejemplo, Ritalina, Dexedrina, atomoxetina, y similar). En ciertos ejemplos de la descripción, el neurofármaco es un medicamento para mejorar la cognición y/o inhibir la neurodegeneración (por ejemplo, Aricept, memantina, etc.).

También se proporcionan métodos para mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico (por ejemplo, esquizofrenia, depresión, trastorno de déficit de atención, deficiencia cognitiva leve, demencia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastorno bipolar, y similar). Los métodos por lo general consisten en administrar a un sujeto que lo necesite ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico en una cantidad suficiente para mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico. En ciertos ejemplos de la descripción, el método comprende administrar al sujeto ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico, junto con un neurofármaco, en el que el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico se administra en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del neurofármaco. En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico o un derivado del mismo y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico o un derivado del mismo y el neurofármaco se administran de manera simultánea (es decir, por separado o en una formulación combinada). En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico o un derivado del mismo y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico o un derivado del mismo se administra antes o después del neurofármaco.

En ciertos ejemplos de la descripción de los métodos, el ácido benzoico se proporciona como sal de ácido benzoico (por ejemplo, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, etc.). En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico o un derivado del mismo se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, 2-aminobenzoato, 3-aminobenzoato y 4-aminobenzoato. En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido sórbico se proporciona como sal de ácido sórbico (por ejemplo, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio, etc.). En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido sórbico, la sal de ácido sórbico, el éster de ácido sórbico y/o el derivado del ácido sórbico se selecciona del grupo que consiste en ácido sórbico, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio, ácido sorbohidroxámico, un aldehído sórbico, un aducto de ácido sórbico-tiol, 8-quinolinilsorbato y m-nitrosorbanilida.

En ciertos ejemplos de la descripción de los métodos, la relación de ácido benzoico, sal de ácido benzoico o derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico o derivado del ácido sórbico a neurofármaco es

estequiométricamente mayor que 2:1, mayor que 3:1, mayor que 4:1 mayor que 5:1, mayor que 6:1, mayor que 7:1, mayor que 8:1, mayor que 9:1 o mayor que 10:1 o 20:1.

En ciertas formas de realización de los métodos, el neurofármaco se selecciona del grupo que consiste en un antidepresivo, un antipsicótico, un psicoestimulante, un estabilizador del estado de ánimo, un ansiolítico, un agente terapéutico para ADHD, y un agente terapéutico para enfermedad de Alzheimer. En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es esquizofrenia y/o trastorno bipolar, y el neurofármaco es un medicamento antipsicótico (por ejemplo, butirofenona, fenotiacina, flufenacina, perfenacina, proclorperacina, tioridacina, trifluoperacina, mesoridacina, promacina, triflupromacina, levomepromacina, prometacina, tioxanteno, clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno, zuclopentixol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, aripiprazol, un agonista parcial de dopamina, lamotrigina, memantina, tetrabenacina, canabidiol, y/o LY2140023). En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es depresión, y el neurofármaco es un fármaco antidepresivo (por ejemplo, un inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO), un antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), y un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI)). En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es ADHD, y el neurofármaco es un medicamento para ADHD (por ejemplo, Ritalina, Dexedrina, atomoxetina, y similar). En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico se caracteriza por pérdida en cognición y/o neurodegeneración (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), y el neurofármaco es un medicamento para mejorar la cognición y/o inhibir la neurodegeneración (por ejemplo, Aricept, memantina, etc.). En diversos ejemplos de la descripción de los métodos, el sujeto es una persona a la que se le ha diagnosticado que padece o está en riesgo de padecer un trastorno neuropsiquiátrico. En diversos ejemplos de la descripción, el sujeto es un mamífero no humano (por ejemplo, un canino, un felino, un equino, etc.). En diversas formas de realización, los métodos se aplican de manera profiláctica o de manera terapéutica.

Se proporcionan usos de ácido benzoico, sal de ácido benzoico o derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, sal de ácido sórbico o derivado del ácido sórbico como agentes activos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico, en el que el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico, está presente en una cantidad eficaz para mitigar uno o más síntomas del trastorno neuropsiquiátrico. De igual forma, se proporcionan usos de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o de ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico en combinación con un neurofármaco en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico, en el que el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico está presente en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del neurofármaco. En diversos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico, el éster de ácido benzoico y/o el derivado del ácido benzoico es una sal de ácido benzoico. En diversos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico, el éster de ácido benzoico y/o el derivado del ácido benzoico se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, 2-aminobenzoato, 3-aminobenzoato y 4-aminobenzoato. En diversos ejemplos, el ácido sórbico, la sal de ácido sórbico, el éster de ácido sórbico y/o el derivado del ácido sórbico es una sal de ácido sórbico. En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido sórbico, la sal de ácido sórbico, el éster de ácido sórbico y/o el derivado del ácido sórbico se selecciona del grupo que consiste en ácido sórbico, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio, ácido sorbohidroxámico, un aldehído sórbico, un aducto de ácido sórbico-tiol, 8-quinolinilsorbato y m-nitrosorbanilida. En diversos ejemplos, el neurofármaco, si está presente, incluye uno o más de los neurofármacos en la presente memoria descritos.

En ciertos ejemplos, esta descripción se refiere al descubrimiento de que la administración de cualquiera de dos o de tres de (i) un potenciador de NMDA (N-metil-D-aspartato) y/o (ii) un inhibidor del transportador de glicina y/o (iii) un inhibidor de D-aminoácido oxidasa (DAAOI) a un sujeto que padece o está en riesgo de padecer un trastorno neuropsiquiátrico, proporciona considerablemente mayor eficacia en la reducción o eliminación de síntomas del trastorno que los esquemas terapéuticos de un solo agente ya conocidos. En varias formas de realización, esta descripción también proporciona composiciones farmacológicas que contienen dos o los tres agentes en combinación, y métodos para utilizar estas formulaciones combinadas.

En consecuencia, en ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica (y el método para utilizarla) en la que la composición comprende un inhibidor de D-aminoácido oxidasa (DAAOI) (por ejemplo, ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico) y/o un potenciador de NMDA y/o un inhibidor del transportador de glicina. En ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica en la que la composición comprende un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico; y un potenciador de NMDA. En ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica en la que la composición comprende un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico; y un inhibidor del transportador de glicina. En ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica en la que la composición comprende un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico; un

potenciador de NMDA y un inhibidor del transportador de glicina. En diversos ejemplos de la descripción de estas composiciones, el inhibidor de D-aminoácido oxidasa comprende ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico solos o juntos entre sí, y un inhibidor de DAAO adicional descrito en la presente. En diversos ejemplos de la descripción, el potenciador de NMDA, si estuviera presente, comprende uno o más potenciadores de NMDA descritos en la presente memoria. En diversos ejemplos de la descripción, el inhibidor del transportador de glicina, si estuviera presente, comprende uno o más de los inhibidores del transportador de glicina descritos en la presente memoria.

En diversos ejemplos de la descripción, estas composiciones comprenden un neurofármaco adicional, por ejemplo un antipsicótico, un antidepresivo, un psicoestimulante, un estabilizador del estado de ánimo, un ansiolítico, un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, y/o algún otro psicotrópico. En ciertos ejemplos de la descripción, el agente terapéutico adicional es uno o más de los agentes seleccionados a partir de los neurofármacos descritos en la presente (por ejemplo, diazepam, bromazepam, prazepam, clordiazepóxido, clobazam, estazolam, flurazepam, clonazepam, temazepam, triazolam, alprazolam, midazolam, brotizolam, nitrazepam, flunitrazepam, oxazepam, quazepam, lorazepam, temazepam, triazolam, zolpidem, zopiclona, zaleplón, clorpromacina, tioridacina, mesoridacina, flufenacina, perfenacina, trifluoperacina, tiotixeno, haloperidol, loxapina, molindona, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenacina, enantato de flufenacina, risperdal consta, sulpirida, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona, acetofenacina, clorprotixeno, droperidol, pimozida, butaperacina, carfenacina, remoxiprida, piperacetacina, amitriptilina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, desipramina, trimipramina, amoxapina, bupropión, bupropión sr, citalopram, s-citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, milnaciprán, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, isoniazida, iproniazida, fluoxetina, paroxetina, sertralina fluvoxamina, venlafaxina, velafaxina xr, milnacipram y duloxetina, mirtazapina, mianserina, reboxetina, selegilina, tranilcipromina, trazodona, nefazodona, fenelzina, lamatrogina, litio, topiramato, gabapentina, carbamazepina, oxacarbazepina, valporato, maprotilina, mirtazapina, brofaromina, gepirona, moclobemida, fisostigmina, nicotina, alfa huperzina, vitamina C, vitamina E, carotenoides, ginkgo biloba, estatinsanfetamina, modafinilo, desoxina, metanfetamina, cocaína, arecolina, dextmetilfenidato, dextroamfetamina, metilfenidato, dimesilato de lisdexanfetamina (vyvanse), sales mixtas de amfetamina, atomoxetina, hidrocloreuro de clonidina, hidrocloreuro de guanfacina, arecolina, pemolina, donepezilo, tacrina, rivastigmina, memantina, lamotrigina, acamprosato, tetrabenacina, riluzol).

En ciertos ejemplos de la descripción, cualquiera de las composiciones en la presente memoria descritas se formula como una formulación en dosis unitaria. En ciertos ejemplos de la descripción, el o los agentes activos comprendidos en la composición se formulan individualmente como sales, ésteres o profármacos. En ciertos ejemplos de la descripción, la composición se formula para su administración por una vía seleccionada del grupo que consiste en administración oral, transdérmica, transnasal, intramuscular, rectal, intravenosa, intratecal, intraperitoneal, administración en formulación de efecto retardado subcutánea y administración como inhalante.

También se proporcionan métodos para mitigar uno o más de los síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico. Los métodos por lo general consisten en administrarle a un sujeto que lo necesite ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del ácido sórbico junto con un potenciador de NMDA y/o un inhibidor del transportador de glicina. En ciertos ejemplos de la descripción, la composición comprende cualquiera de las combinaciones de medicamentos descritas en la presente memoria. En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es esquizofrenia. En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es trastorno bipolar o manía o hipomanía. En ciertos ejemplos de la descripción el trastorno neuropsiquiátrico es deficiencia cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson y/o demencia. En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es ataxia y/o degeneración espinocerebelosa. En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es autismo o trastorno de Asperger. En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es depresión o distimia. En ciertos ejemplos de la descripción el trastorno neuropsiquiátrico es amnesia benigna o deficiencia cognitiva leve. En ciertos ejemplos de la descripción el trastorno neuropsiquiátrico es un trastorno de aprendizaje de la niñez (por ejemplo, trastorno de déficit de atención). En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es traumatismo craneoencefálico cerrado. En ciertos ejemplos de la descripción el trastorno neuropsiquiátrico es algún trastorno de ansiedad, incluyendo el trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia, fobia social. En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es trastorno de estrés postraumático cerrado. En ciertos ejemplos de la descripción, el trastorno neuropsiquiátrico es drogadicción y/o fármacodependencia.

En ciertos ejemplos de la descripción, cualquiera de los usos y/o métodos descritos en la presente excluyen expresamente uno o más trastornos neuropsiquiátricos seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, ataxia, degeneración espinocerebelosa, ADD, ADHD, depresión y deficiencia cognitiva leve. En ciertos ejemplos de la descripción, se excluye el uso de ácido benzoico, sal, éster u otro derivado del ácido benzoico y/o de ácido sórbico, sal, éster u otro derivado del ácido sórbico en el tratamiento de padecimientos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil del tipo de la enfermedad de Alzheimer, etc.). En ciertos ejemplos de la descripción, se excluye el uso de ácido benzoico, sal, éster u otro derivado del ácido benzoico, en el tratamiento de padecimientos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil del tipo de la enfermedad de Alzheimer,

etc.).

Definiciones

5 En el contexto de la presente memoria, la expresión “trastorno neuropsiquiátrico” se refiere a una enfermedad que tiene un componente fisiopatológico de neurotransmisión atenuada por el receptor de NMDA. Ejemplos de estos trastornos incluyen esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia, autismo, trastorno de Asperger, depresión, amnesia benigna, deficiencia cognitiva leve, trastornos de aprendizaje de la niñez, traumatismo craneoencefálico cerrado, ataxia, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia, incluida la fobia social, drogadicción, fármacodependencia, y trastorno de déficit de atención.

15 En el contexto de la presente memoria, el término “esquizofrenia” se refiere a un trastorno psiquiátrico que incluye al menos dos de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento totalmente desorganizado o catatónico, o síntomas negativos. Los pacientes se pueden diagnosticar como esquizofrénicos utilizando los criterios de DSM-IV (APA, 1994, Diagnostic and Statistical Manual of 30 Mental Disorders (Cuarta Edición), Washington, D.C.).

20 El trastorno bipolar o trastorno maníaco depresivo (también conocido como bipolarismo o depresión maníaca) es un diagnóstico psiquiátrico que describe una categoría de trastornos del estado de ánimo definidos por la presencia de uno o más episodios de estado de ánimo de euforia anormal clínicamente denominado manía o si es más leve, hipomanía. Los sujetos que experimentan episodios maníacos también es común que tengan episodios o síntomas depresivos o episodios mixtos en los cuales están presentes al mismo tiempo rasgos de manía y de depresión. Estos episodios por lo general están separados por períodos de estado de ánimo “normal” pero en algunos sujetos, la depresión y la manía pueden alternarse rápidamente, lo cual se conoce como ciclo rápido. Los episodios de manía extrema pueden derivar algunas veces en síntomas psicóticos como delirios y alucinaciones. El trastorno se ha subdividido en trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, ciclotimia y otros tipos, con base en la naturaleza y gravedad de los episodios de ánimo experimentados; el intervalo se describe con frecuencia como espectro bipolar. Se puede diagnosticar en los pacientes el trastorno bipolar utilizando los criterios de DSM-IV.

30 La expresión “enfermedad de Alzheimer” se refiere a un deterioro mental progresivo manifestado por pérdida de memoria, confusión y desorientación que comienza en la edad mediana tardía y que por lo general deriva en la muerte en cinco a diez años. Desde el punto de vista patológico, la enfermedad de Alzheimer se puede caracterizar por el engrosamiento, conglutinación y distorsión de las neurofibrillas intracelulares, marañas neurofibrilares y placas seniles compuestas de masas argentofílicas granulares o filamentosas con una parte central amiloide. Los métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden utilizar los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders y de la Stroke- Alzheimer's Disease— y Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) para diagnosticarla (McKhann et al. (1984) Neurology 34: 939-944). La función cognitiva del paciente se puede evaluar mediante la subescala cognitiva Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS- cog; Rosen et al. (1984) Am. J. Psychiatry 141: 1356-1364).

45 La demencia es la declinación progresiva de la función cognitiva debida a lesiones o enfermedad cerebral, más allá de lo que podría esperarse del envejecimiento normal. Se puede diagnosticar si un paciente sufre demencia por medio de los criterios de DSM-IV. La demencia también incluye la deficiencia cognitiva leve (MCI, también conocida como demencia incipiente o deficiencia de memoria aislada) que es un diagnóstico aplicado a sujetos que tienen deficiencia cognitiva más allá de lo que se esperaría dada su edad y educación, pero que no interfiere de manera significativa con sus actividades diarias. Se considera un estado limítrofe o transicional entre el envejecimiento normal y la demencia. Estos sujetos tienden a progresar hacia una probable enfermedad de Alzheimer a un ritmo aproximado de 10 a 15% por año. Por otra parte, cuando los sujetos tienen deficiencia en otros dominios distintos a la memoria, ésta se clasifica como MCI de dominio no amnésico simple o múltiple, y se cree que es más probable que estos sujetos deriven hacia otras demencias (por ejemplo, demencia con cuerpos de Lewy).

50 En el contexto de la presente invención, el término “autismo” se refiere a un estado de introversión mental caracterizado por ensimismamiento mórbido, incapacidad para relacionarse socialmente, retardo en el lenguaje y comportamiento estereotipado. Se puede diagnosticar si un paciente sufre autismo por medio de los criterios de DSM-IV.

60 El trastorno (síndrome) de Asperger es un trastorno del espectro del autismo, y las personas que lo padecen muestran importantes dificultades en la interacción social, junto con patrones restringidos y repetitivos de comportamiento e intereses. Se distingue de otros trastornos del espectro del autismo por la conservación relativa del desarrollo lingüístico y cognitivo. Aunque no se requieren para el diagnóstico, con frecuencia se reportan torpeza física y uso atípico del lenguaje. Se puede diagnosticar si un paciente sufre de trastorno de Asperger por medio de los criterios de DSM-IV.

65 En el contexto de la presente invención, el término “depresión” se refiere a un síndrome clínico que incluye un estado de tristeza persistente o la pérdida de interés en actividades, que persiste durante al menos dos semanas en

ausencia de tratamiento. Se pueden utilizar los criterios de DSM-IV para diagnosticar a pacientes que sufren de depresión.

En el contexto de la presente invención, la expresión “amnesia benigna” se refiere a una leve tendencia a la incapacidad para recuperar o recordar información que ya se había registrado, aprendido y almacenado en la memoria (por ejemplo, incapacidad para recordar dónde se dejaron las llaves o el lugar dónde se estacionó el auto). La amnesia benigna normalmente afecta a sujetos mayores de 40 años, y éstos pueden reconocerse mediante los instrumentos de evaluación estándar como la escala de memoria de Wechsler (Russell (1975) J. Consult Clin. Psychol. 43: 800-809).

En el contexto de la presente invención, la expresión “trastornos de aprendizaje de la niñez” se refiere a la capacidad insuficiente para aprender, como lo experimentan algunos niños. Estos trastornos del aprendizaje se pueden diagnosticar por medio de los criterios de DSM-IV.

En el contexto de la presente invención, la expresión “traumatismo craneoencefálico cerrado” se refiere a una afección clínica posterior a una lesión o trauma cerebral, afección la cual se puede caracterizar por deficiencia cognitiva y de memoria. Esta afección se puede diagnosticar como “trastorno amnésico debido a una afección médica general” según los criterios de DSM-IV.

En el contexto de la presente invención, la expresión “trastorno de déficit de atención” se refiere a un trastorno que es más común que se manifieste en niños y que se puede caracterizar por un aumento de la actividad motora y una disminución en el intervalo de atención. Se pueden usar los criterios de DSM-IV para diagnosticar el trastorno de déficit de atención.

Los términos “D-serina” y “D-alanina” se refieren a los isómeros D de los aminoácidos serina y alanina, respectivamente. Como D-isómeros, en vez de L-isómeros, estos aminoácidos no se encuentran de manera natural en las proteínas.

Los síntomas “negativos” de la esquizofrenia incluyen aplanamiento afectivo, anergia, alogia y aislamiento social, los cuales se pueden medir por medio de la escala SANS (Scales for the Assessment of Negative Symptoms; véase Andreasen (1983) Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa).

Los síntomas “positivos” de la esquizofrenia incluyen delirio y alucinación, los cuales se pueden medir por medio de la escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; véase Kay et al. (1987) Schizophrenia Bulletin 13: 261-276).

Los síntomas “cognitivos” de la esquizofrenia incluyen deficiencia para obtener, organizar y usar el conocimiento intelectual, los cuales se pueden medir por medio de la subescala cognitiva Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-cognitive subscale) (Lindenmayer et al. (1994)/. Nerv. Ment. Dis. 182: 631-638) o mediante actividades cognitivas como la Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin y la batería de Investigación de Medidas y Tratamientos para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia (MATRICS, “www.matrics.ucla.edu/matrics-psychometrics-frame.htm”).

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

Un agonista “parcial” del receptor de NMDA es un compuesto que produce una respuesta máxima con una ocupación total del receptor menor que la de los agonistas totales.

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

La frase “junto con”, cuando se usa haciendo referencia al uso de uno o más medicamentos (agentes activos) descritos en la presente memoria, indica que el o los fármacos y el agente activo se administran de tal manera que exista por lo menos algo de solapamiento cronológico en su actividad fisiológica en el organismo. Así, el o los agentes activos se pueden administrar de manera simultánea y/o consecutiva. En la administración secuencial, puede existir incluso un retraso considerable (por ejemplo, minutos o aún horas o días) antes de la administración de la segunda entidad, siempre que el primer agente o fármaco administrado haya ejercido alguna alteración fisiológica en el organismo cuando se administre el segundo agente o se vuelva activo en el organismo.

La frase “potenciar la actividad *in vivo*” o “potenciar la actividad aparente”, al referirse a los agentes descritos en la presente memoria, indica que los agentes, cuando se administran junto con una sustancia farmacéutica producen en el organismo una respuesta biológica mayor que la misma dosis administrada sin el agente.

El término mamífero comprende básicamente cualquier mamífero, incluyendo, pero sin limitarse a, perros, gatos, ovejas, ganado bovino, caballos, cabras, ratones, conejos, hámsteres, cerdos, monos y otros primates no humanos,

y seres humanos. Por lo tanto, se contemplan aplicaciones veterinarias como médicas de esta descripción.

La "ataxia" es un signo y síntoma neurológico que consiste en la falta burda de coordinación de los movimientos musculares.

La "degeneración espinocerebelosa" se refiere a un grupo de trastornos genéticos caracterizados por la descoordinación lenta y progresiva de la marcha y con frecuencia asociada con la deficiente coordinación de las manos, el habla y los movimientos oculares. Con frecuencia, se produce atrofia del cerebelo. Al igual que con otras formas de ataxia, deriva en un movimiento inestable y torpe del cuerpo debido a la deficiencia de la coordinación fina de los movimientos musculares, junto con otros síntomas.

La "enfermedad de Parkinson" pertenece a un grupo de patologías crónicas y progresivas denominado trastornos del movimiento. Se caracteriza por rigidez muscular, temblor, lentitud en el movimiento físico (bradicinesia) y en casos extremos, pérdida del movimiento físico (acinesia). Los síntomas primarios son resultado de la disminución de la estimulación de la corteza motora producida por los ganglios basales, ocasionada en general por la insuficiente formación y acción de la dopamina, la cual se produce en las neuronas dopaminérgicas del cerebro. Los síntomas secundarios pueden incluir un alto grado de disfunción cognitiva y problemas de lenguaje sutiles.

El "trastorno obsesivo compulsivo" es un trastorno mental caracterizado comúnmente por pensamientos intrusivos y repetitivos que dan lugar a comportamientos compulsivos y acciones mentales que impulsan a la persona a actuar según reglas que tiene que aplicar con rigidez a fin de prevenir algún evento imaginado y temido; sin embargo, estos comportamientos o acciones mentales no están conectados con el evento imaginado y temido. Se puede diagnosticar a pacientes que tienen trastorno obsesivo compulsivo utilizando el criterio de DSM-IV.

El trastorno de ansiedad generalizada (GAD) es un trastorno de ansiedad que se caracteriza por una preocupación excesiva, incontrolable y muchas veces irracional en cuanto a situaciones cotidianas y que está desproporcionada respecto a la fuente de preocupación real. Esta preocupación excesiva con frecuencia interfiere con el funcionamiento diario, ya que los sujetos que padecen este trastorno GAD es común que anticipen el desastre y están excesivamente afectados por las situaciones cotidianas como la salud, el dinero, la muerte, los problemas familiares o de amistad o las dificultades laborales. Estas personas presentan a menudo una diversidad de síntomas físicos que incluyen fatiga, inquietud, cefaleas, náusea, entumecimiento de manos y pies, tensión muscular, dolor muscular, dificultad para tragar, ataques de insuficiencia respiratoria, temblores, espasmos, irritabilidad, sudores, insomnio, sofocos y erupciones cutáneas. Se puede diagnosticar si un paciente sufre GAD por medio de los criterios de DSM-IV.

El trastorno de pánico es un trastorno de ansiedad caracterizado por graves ataques de pánico recurrentes. También puede incluir cambios de comportamiento significativos que duran al menos un mes y la preocupación continua acerca de las implicaciones o problemas por sufrir otros ataques. Esto último se denomina ataques anticipatorios. Se puede diagnosticar si un paciente sufre trastorno de pánico por medio de los criterios de DSM-IV.

La fobia es un intenso y persistente miedo de ciertas situaciones, actividades, cosas, animales o personas. El síntoma principal de este trastorno es el excesivo e irracional deseo de evitar el objeto temido. Cuando el miedo se sale del control de alguien e interfiere con la vida diaria, se puede hacer el diagnóstico de uno de los trastornos de ansiedad. Se puede diagnosticar si un paciente sufre fobia por medio de los criterios de DSM-IV.

La fobia social es la ansiedad (incomodidad emocional, miedo, inquietud o preocupación) relacionada con situaciones sociales, la interacción con los demás y con ser evaluado u observado por otras personas. Esto ocurre en la infancia como parte normal del desarrollo del funcionamiento social, pero puede pasar inadvertido hasta la adolescencia o puede surgir en la edad adulta. Es variable la frecuencia con la que las personas experimentan ansiedad social y en qué clase de situaciones. Se puede diagnosticar si un paciente sufre fobia social por medio de los criterios de DSM-IV.

"Drogadicción" es el trastorno caracterizado por un patrón del uso patológico y continuo de medicamentos, fármacos o toxinas sin prescripción médica, que da lugar a consecuencias sociales adversas y repetitivas relacionadas con el uso de los fármacos, como problemas para cumplir con el trabajo, la familia o las obligaciones escolares, conflictos interpersonales o problemas legales. La sustancia puede ser, entre otras: alcohol, Anfetamina (o análogos de Anfetamina), Cannabis, Cocaína, Alucinógenos, Inhalantes, Nicotina, Opiáceos, Fenciclidina (o análogos de Fenciclidina), sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, o dependencia de varias sustancias. Los pacientes se pueden diagnosticar como drogadictos utilizando los criterios de DSM-IV (APA, 1994, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Cuarta Edición), Washington, D. C). Cuando un sujeto persiste en el uso de alcohol u otras drogas a pesar de los problemas relacionados con el uso de la sustancia. El uso compulsivo y repetitivo puede dar como resultado la tolerancia al efecto de la droga y a síntomas de abstinencia cuando se reduce el consumo o se deja de consumir. Esto, junto con el abuso en el consumo de sustancias, se considera trastorno de drogadicción. Las sustancias pueden ser, entre otras: alcohol, Anfetamina (o análogos de Anfetamina), Cannabis, Cocaína, Alucinógenos, Inhalantes, Nicotina, Opiáceos, Fenciclidina (o análogos de Fenciclidina), sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, o dependencia de varias sustancias. La drogadicción se puede diagnosticar con la dependencia

fisiológica, signos de tolerancia o de abstinencia. Los pacientes se pueden diagnosticar como dependientes de una sustancia utilizando los criterios de DSM-IV (APA, 1994, Diagnostic and Statistical Manual of 30 Mental Disorders (Cuarta Edición), Washington, D. C).

- 5 Un “neurofármaco” se refiere a un fármaco empleado para tratar trastornos neuropsiquiátricos, neurofisiológicos o del sistema nervioso que incluyen, entre otros, depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, y similar.

10 En la presente memoria, cuando se indican los grupos de Markush (por ejemplo, “en el que x se selecciona del grupo que consiste en A, B y C”) se contempla que los subgrupos comprendan uno o más de los elementos que forman el grupo de Markush (por ejemplo, A y B, A y C, B y C, A solo, B solo, C solo, para el grupo de Markush A, B y C).

Breve descripción de las figuras

15 Figura 1. La diferencia de respuestas súbitas entre el grupo inicial y final de pruebas de un solo estímulo acústico se consideró la cantidad de habituación. Cada uno de tres grupos de ratones se trató con sarcosina (200 mg/kg), benzoato (100 mg/kg), una combinación de sarcosina y benzoato. Se administró anfetamina (10 mg/kg) 30 minutos antes de los experimentos. No hubo diferencia entre los grupos en la habituación en el estado inicial (grupo de la izquierda). Los tratamientos de combinación (derecha) inducen mayor efecto de habituación que el tratamiento con benzoato (izquierda) o el tratamiento con sarcosina (centro) solos. Sin embargo, el efecto del benzoato está más próximo al efecto observado en el tratamiento de combinación. Fue evidente la misma tendencia de habituación (tratamiento de combinación > benzoato > sarcosina) cuando se administró anfetamina y alteró la habituación (grupo de la derecha). El tratamiento de combinación corrigió la alteración de la habituación inducida por anfetamina nuevamente al estado normal, mientras que el tratamiento individual con NMG o benzoato solamente corrigió el déficit en forma parcial (grupo de la derecha). Sin embargo, el efecto del benzoato fue mejor que la sarcosina y próximo al que se observa con el tratamiento de combinación.

30 Figura 2. Cada uno de cuatro grupos de 10 ratones se trató con sarcosina (200 mg/kg), benzoato (100 mg/kg), una combinación de sarcosina y benzoato (las mismas dosis del tratamiento individual) o con vehículo, durante una semana antes de la prueba. Los ratones siguieron recibiendo el fármaco hasta una semana más tarde cuando se administró anfetamina (10 mg/kg) 30 minutos antes de los experimentos. Para PPI, un prepulso más intenso inhibió más la respuesta de pulso (inhibición de 525 Hz > 487 Hz > 468 Hz). La anfetamina alteró la inhibición en todos los tratamientos. Por ejemplo, en el paradigma de 487 Hz, la alteración por la anfetamina es más marcada en ratones tratados con vehículo (columna izquierda), se corrige parcialmente por sarcosina (NMG) o benzoato (2 columnas centrales), y se corrige mucho más por el tratamiento de combinación (columna derecha).

40 Figura 3. Seis semanas de tratamiento auxiliar de benzoato frente a placebo en pacientes que reciben tratamiento con risperidona, en las semanas 0, 2, 4 y 6, respectivamente. BE, benzoato, PANSS total, puntuación total según la Escala de Síndrome Positivo y Negativo; PANSS-positivo, puntuación de la subescala de escala positiva del Síndrome Positivo y Negativo; SANS, Escalas para la Evaluación de Síntomas Negativos.

Descripción detallada

45 En diversos ejemplos de la descripción, se proporcionan métodos para tratar a un paciente al que se le ha diagnosticado que padece un trastorno neuropsiquiátrico o que está en riesgo de padecerlo, en particular un trastorno caracterizado por déficit de neurotransmisión a través del receptor de NMDA (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia, deficiencia cognitiva leve, autismo, trastorno de Asperger, depresión, amnesia benigna, trastornos de aprendizaje de la niñez, traumatismo craneoencefálico cerrado, y trastorno de déficit de atención, ataxia, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), fobia, fobia social, drogadicción y farmacodependencia). Como se describió en lo anterior, los expertos materia de la psiquiátrica clínica conocen una variedad de métodos para diagnosticar estos trastornos, y se puede usar cualquier método de diagnóstico convencional junto con la descripción.

55 En diversos ejemplos de la descripción, estas composiciones y métodos descritos en la presente memoria se refieren al uso de terapias de “combinación”, en los que a los sujetos se les administra una combinación de uno o más neurofármacos (por ejemplo, un antipsicótico, un antidepresivo, un psicoestimulante, un estabilizador del estado de ánimo, un ansiolítico, un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, otros psicotrópicos) y/o un potenciador de NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o un inhibidor del transportador de glicina, y/o un inhibidor de la D-aminoácido oxidasa (DAAOI). En ciertos ejemplos de la descripción, la terapia de combinación comprende una combinación de un potenciador de NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o un inhibidor del transportador de glicina, y/o un inhibidor de DAAOI. En ciertos ejemplos de la descripción, se contempla la administración de al menos dos de estos agentes juntos entre sí, y en ciertos ejemplos de la descripción, la administración de los tres agentes juntos entre sí.

65 En diversos ejemplos de la descripción, los agentes también se pueden utilizar de manera individual.

También fue sorprendente descubrir que los inhibidores DAAOI (en especial el ácido sórbico y/o el ácido benzoico y sus derivados), cuando se usan de manera individual o combinados entre sí, tienen la capacidad de mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico. Por otra parte, tienen la capacidad de aumentar la actividad de neurofármacos (por ejemplo, antipsicóticos, antidepresivos, medicamentos para ADHD, etc.). En consecuencia, en ciertos ejemplos de la descripción, se proporcionan composiciones que tienen una cantidad profiláctica o terapéuticamente activa de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico. En diversos métodos, estas composiciones se pueden usar para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico y/o para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico.

En algunos otros ejemplos de la descripción, se contemplan métodos que proporcionan el uso de uno o más inhibidores de D-aminoácido oxidasa junto con uno o más neurofármacos. En este aspecto, en ciertos ejemplos preferidos de la descripción, el DAAOI comprende ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico. De la misma forma, se contemplan composiciones que comprenden una combinación de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y un neurofármaco (por ejemplo, un antipsicótico, un antidepresivo, un medicamento para ADHD, etc.). Por otra parte, se contemplan kits que contienen ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico. En diversos ejemplos de la descripción, el DAAOI y el neurofármaco se pueden proporcionar en recipientes separados. En ciertos ejemplos de la descripción, el DAAOI y el neurofármaco se pueden proporcionar en el mismo recipiente (por ejemplo, como una formulación combinada/compuesto).

Los tratamientos previos que utilizan un potenciador de NMDA o un inhibidor del transportador de glicina solos han tenido eficacia limitada. Se descubrió que el uso de un DAAOI solo, en especial un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o un ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, puede dar como resultado una mejora inesperada y sorprendente en sujetos a los que se les ha diagnosticado trastornos neuropsiquiátricos. En consecuencia, en ciertos ejemplos de la descripción, se contempla el uso de una sal de ácido benzoico, u otro derivado, y/o una sal de ácido sórbico, u otro derivado, en el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia, autismo, trastorno de Asperger, depresión, amnesia benigna, deficiencia cognitiva leve, trastornos de aprendizaje de la niñez, traumatismo craneoencefálico cerrado, ataxia, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia, incluida la fobia social, drogadicción, farmacodependencia, y trastorno de déficit de atención, etc.). De forma similar, se contemplan medicamentos que comprenden ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, en una cantidad suficiente para mitigar uno o más síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico.

Por otra parte, se descubrió que el o los tratamientos de combinación, por ejemplo un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o un ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, en combinación con uno o más neurofármacos, dan como resultado una mejora inesperada y sorprendente en sujetos a los que se les ha diagnosticado trastornos neuropsiquiátricos. Así, se contemplan métodos que comprenden la administración de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, junto con uno o más neurofármacos. De forma similar, se contemplan medicamentos que comprenden ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y uno o más neurofármacos (por ejemplo, agentes para el tratamiento de una patología tal como esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia, autismo, trastorno de Asperger, depresión, amnesia benigna, deficiencia cognitiva leve, trastornos de aprendizaje de la niñez, traumatismo craneoencefálico cerrado, ataxia, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia, incluida la fobia social, drogadicción, farmacodependencia, trastorno de déficit de atención, etc.). Típicamente, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico, el éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, la sal de ácido sórbico, el éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, se proporciona en el método o medicamento en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del neurofármaco.

Sin limitarse a ninguna teoría particular, se cree que el DAAOI aumenta los niveles tanto de D-serina como de D-alanina, que son agonistas del receptor de NMDA, y que el inventor ha demostrado que son beneficiosos para pacientes con esquizofrenia y otros trastornos. Esto puede ayudar a una gran variedad de pacientes con deficiencia cognitiva y otros síntomas mentales o de comportamiento. Las terapias de combinación refuerzan la actividad de NMDA y/o neurofármaco, y benefician a los sujetos más que los tratamientos con un solo agente (por ejemplo, fármaco antipsicótico, antidepresivo, ansiolítico, estabilizador del estado de ánimo, medicamento psicotrópico para el

trastorno de déficit de atención e hiperactividad, fármaco para la demencia, y similar).

En consecuencia, en ciertos ejemplos preferidos de la descripción, se contemplan terapias de “combinación” en las que se administra a los sujetos ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, junto con un neurofármaco (por ejemplo, un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un antipsicótico, un antidepresivo, un psicoestimulante, un estabilizador del estado de ánimo, un ansiolítico, una sustancia terapéutica para la enfermedad de Alzheimer, y/u otros psicotrópicos para el tratamiento de un trastorno neuropsiquiátrico).

En ciertos ejemplos de la descripción (por ejemplo, para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar, y similar), el neurofármaco utilizado en el tratamiento de “combinación” es un fármaco antipsicótico. En ciertos ejemplos de la descripción, el fármaco antipsicótico es un fármaco seleccionado del grupo que consiste en butirofenona (por ejemplo, haloperidol (HALDOL®), fenotiacina (por ejemplo, clorpromacina (THORAZINE®), flufenacina (PROLIXIN®), perfenacina (TRILAFON®), procloperacina (COMPAZINE®), tioridacina (MELLARIL®), trifluoperacina (STELAZINE®), mesoridacina, promacina, triflupromacina (VESPRIN®), levomepromacina (NOZINAN®), prometacina (PHENERGAN®), tioxanteno (por ejemplo, clorprotixeno, flupentixol (DEPIXOL®, FLUANXOL®), tiotixeno (NAVANE®), zuclopentixol (CLOPIXOL®, ACUPHASE®), clozapina (CLOZARIL®), olanzapina (ZYPREXA®), risperidona (RISPERDAL®, RISPERDAL CONSTA®), quetiapina (SEROQUEL®), ziprasidona (GEODON®), amisulprida (SOLIAN®), asenapina, paliperidona, aripiprazol (ABILIFY®), agonistas parciales de dopamina (BIFEPRUNOX®, NORCLOZAPINE® (ACP-104)), lamotrigina (LAMICTAL®), memantina (AXURA®, AKATINOL®, NAMEND A®, EBIXA®, ABIXA®), tetrabenacina (NITOMAN®, XENAZINE®), cannabidiol, LY2140023 y similar).

En ciertos ejemplos de la descripción (por ejemplo, para el tratamiento de depresión, trastorno de pánico, fobia social, GAD, etc.), el neurofármaco utilizado en el “tratamiento de combinación” comprende un antidepresivo y/o un estabilizador del estado de ánimo. En ciertos ejemplos de la descripción, el antidepresivo comprende un inhibidor de monoamina oxidasa (IMAO), un antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (NASSA), un inhibidor de recaptación de norepinefrina (noradrenalina), un inhibidor de recaptación de norepinefrina-dopamina, y/o un inhibidor de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI).

En ciertos ejemplos de la descripción, el antidepresivo es un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, IMIPRAMINE® y variantes), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) (por ejemplo, fluoxetina (PROZAC®), paroxetina (PAXIL®, SEROXAT®), escitalopram (LEXAPRO®, ESIPRAM®), citalopram (CELEXA®), sertralina (ZOLOFT®), fluvoxamina (LUVOX®)), un inhibidor de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) (por ejemplo, venlafaxina (EFFEXOR®)), milnacipram y duloxetina (CYMBALTA®), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (NASSA) (por ejemplo, mirtazapina (AVANZA®, ZISPIN®, REMERON®), mianserina), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) (NRI) (por ejemplo, reboxetina (EDRONAX®)), inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina (por ejemplo, bupropión (WELL BUTRIN®, ZYB AN®)), amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, desipramina, trimipramina, amoxapina, bupropión, bupropión SR, S-citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, isocarboxazida, velafaxina XR, tranilcipromina, trazodona, nefazodona, fenelzina, lamatrogina, litio, topiramato, gabapentina, carbamazepina, oxacarbazepina, valporato, maprotilina, mirtazapina, brofaromina, gepirona, moclobemida, isoniazida, iproniazida, y similar.

En ciertos ejemplos de la descripción (por ejemplo, para el tratamiento de ADD o ADHD), el neurofármaco empleado en el “tratamiento de combinación” comprende un agente para el tratamiento de ADD y/o ADHD. En ciertos medicamentos adecuados para ADHD se incluyen, entre otros, un medicamento para ADHD seleccionado del grupo que consiste en estatinas, anfetamina, modafinilo, desoxina, metanfetamina, cocaína, arecolina, dextroamfetamina (Focalin, Focalin XR), dextroanfetamina (Dexedrine, Dexedrine Spansules, Dextroamphetamine ER, Dextrostat), metilfenidato (Concerta, Daytrana, Metadate CD, Metadate ER, Methylin, Methylin ER, Ritalin, Ritalin-LA, Ritalin-SR), lisdexanfetamina dimesilato (Vyvanse), sales mixtas de anfetamina (Adderall, Adderall XR), atomoxetina (Strattera), hidrocloreto de clonidina (Catapres), hidrocloreto de guanfacina (Tenex), arecolina y pemolina.

En ciertos ejemplos de la descripción (por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno cognitivo y/o una patología caracterizada por neurodegeneración (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc.)), el neurofármaco empleado en el “tratamiento de combinación” puede incluir, entre otros, un agente seleccionado del grupo que consiste en donepezilo, tacrina, rivastigmina, memantina (AXURA®, AKATINOL®, NAMEND A®, EBIXA®, ABIXA®), Aricept, fisostigmina, nicotina, arecolina, huperzina alfa, selegilina, Rilutek® (riluzol), vitamina C, vitamina E, carotenoides, ginkgo biloba, y similar.

En diversos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del mismo, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del mismo, se puede administrar por separado, antes, después o de manera simultánea con uno o más neurofármacos. Por ejemplo, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del mismo, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado los mismos, se pueden

proporcionar en una formulación, y el o los neurofármacos en otra formulación.

En ciertos ejemplos de la descripción en los que el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del mismo, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del mismo se administra de manera simultánea con los neurofármacos, se pueden proporcionar como una formulación combinada. En consecuencia, en ciertos ejemplos de la descripción, también se proporciona la correspondiente combinación de principios terapéuticos. Así, en ciertos ejemplos de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que contiene ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico y un neurofármaco (por ejemplo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco antipsicótico, etc.), en la que el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico está presente en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del neurofármaco (por ejemplo, risperidona, olanzapina, etc.). También se proporcionan formulaciones que comprenden ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del mismo (por ejemplo, un benzoato), y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del mismo (por ejemplo, un sorbato); y un fármaco antidepresivo, en las que el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del mismo, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del mismo, está presente en una concentración suficiente para aumentar la eficacia del fármaco antidepresivo (por ejemplo, hidrocloreto de sertralina, hidrocloreto de fluoxetina, etc.).

También se proporcionan formulaciones que comprenden ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y un neurofármaco, por ejemplo según se describe en lo anterior. Por lo general, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico, el éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, sal de ácido sórbico, éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, está presente en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia del neurofármaco (por ejemplo, Aricept, memantina, etc.).

En ciertos ejemplos de la descripción, la formulación de combinación para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar, y similar, comprende una combinación de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y un fármaco antipsicótico. Los fármacos antipsicóticos adecuados incluyen, entre otros, los fármacos antipsicóticos descritos en lo anterior.

En ciertos ejemplos de la descripción, la formulación de combinación para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, trastorno de pánico, fobia social, GAD, y similar, comprende una combinación de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster del ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y un antidepresivo y/o un estabilizador del estado de ánimo. Los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo adecuados incluyen, entre otros, los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo descritos en lo anterior.

En ciertos ejemplos de la descripción, la formulación de combinación para el tratamiento de ADD y/o ADHD, y similar, comprende una combinación de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y un agente para el tratamiento de ADD y/o ADHD. Los agentes adecuados para el tratamiento de ADD y/o ADHD incluyen, entre otros, los agentes para el tratamiento de ADD y/o ADHD descritos en lo anterior.

En ciertos ejemplos de la descripción, la formulación de combinación para el tratamiento de un trastorno cognitivo y/o una patología caracterizada por neurodegeneración (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc.), comprende una combinación de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y un agente para el tratamiento de un trastorno cognitivo y/o una patología caracterizada por neurodegeneración. Los agentes adecuados para el tratamiento de un trastorno cognitivo y/o una patología caracterizada por neurodegeneración incluyen, entre otros, los agentes para el tratamiento de un trastorno cognitivo y/o una patología caracterizada por neurodegeneración descritos en lo anterior.

Normalmente, en diversos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del mismo (por ejemplo, un benzoato), y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del mismo, está presente en una cantidad suficiente para aumentar la eficacia terapéutica del neurofármaco más que como un conservante, y/o un reductor del punto de fusión, y/o un lubricante, y/o un estabilizante, etc. En efecto, el ácido benzoico, la sal de ácido benzoico o un derivado del mismo, y/o el ácido sórbico, la sal de ácido sórbico o un derivado del mismo, es un agente activo. Así, en diversos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, esencialmente no está presente como una sal de adición de ácido del neurofármaco, (o al menos la mayor parte del ácido benzoico o sórbico o el derivado del mismo) no está presente como una sal de adición de ácido del neurofármaco. De igual forma, en ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido

benzoico, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, (o al menos la mayor parte del ácido benzoico o sórbico o el derivado del mismo) no está presente como un co-cristal del neurofármaco.

5 En ciertas composiciones y tratamientos, la relación de ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, a neurofármaco (por ejemplo, un antidepresivo, un fármaco antipsicótico, una sustancia terapéutica para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, una sustancia terapéutica para demencia, y/o un estabilizador del estado de ánimo, u otra sustancia farmacéutica) es estequiométricamente mayor
10 que 2:1, de preferencia mayor que alrededor de 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, o 20:1. En ciertos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster del ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, combinaciones expresamente excluyen un fármaco psicoactivo distinto de un antipsicótico y/o antidepresivo y/o sustancia terapéutica para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y/o sustancia terapéutica para demencia.
15

En diversos ejemplos de la descripción, el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, se proporciona normalmente en una cantidad suficiente para mejorar la eficacia terapéutica del neurofármaco (por ejemplo, un medicamento antipsicótico y/o antidepresivo y/o para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y/o para demencia). De esta forma, las dosis típicas del ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, varían desde alrededor de 5 mg, a 500 gramos, con más preferencia de alrededor de 25 mg a 400, 300 gramos, 200 gramos o 100 gramos, todavía con mayor preferencia de alrededor de 50 mg a 50 o 100 o 150 gramos.
20
25

La mayoría de los trastornos neuropsiquiátricos se presentan con síntomas de déficit cognitivo, de comportamiento y mentales. Las diversas estrategias de tratamiento descritas en la presente memoria se pueden aplicar, sino a todos, a la mayoría de ellos, que incluyen, por ejemplo, trastorno de aprendizaje, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, enfermedad de Alzheimer, autismo, amnesia benigna, traumatismo craneoencefálico cerrado, demencia, deficiencia cognitiva leve, ataxia, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), fobia, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de pánico, drogadicción y farmacodependencia. Además de los beneficios que ofrece en humanos, los tratamientos descritos en la presente se pueden usar en aplicaciones veterinarias (por ejemplo, a caninos, felinos, equinos, bovinos, porcinos, etc.) siendo el tratamiento de mascotas (por ejemplo, caninos, felinos) de considerable interés. Por otra parte, los tratamientos de combinación descritos en la presente memoria pueden mejorar la cognición en modelos animales de aprendizaje y modelos de esquizofrenia, depresión, ansiedad, y similar.
30
35

40 En ciertos ejemplos de la descripción, los métodos de tratamiento implican administrarle a un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente al que se le ha diagnosticado un trastorno neuropsiquiátrico o que está en riesgo de padecerlo) una o más composiciones farmacéuticas que contengan una cantidad o cantidades terapéuticamente eficaces de (i) un potenciador de NMDA (N-metil-D-aspartato) y/o (ii) un inhibidor del transportador de glicina y/o (iii) un inhibidor de D-aminoácido oxidasa (DAAOI). Cuando se utilizan combinaciones de dos o de los tres agentes, se pueden administrar por separado (de manera simultánea o consecutiva), en una sola formulación de "combinación",
45 o de manera simultánea o consecutiva una formulación de combinación que contenga dos agentes y una segunda formulación que contenga un solo agente.

Las dosis eficaces del o los agentes activos de un potenciador de NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o un inhibidor del transportador de glicina y/o un inhibidor de D-aminoácido oxidasa (DAAOI) pueden variar, dependiendo de factores como el estado del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno y la manera en la que se administra la composición farmacéutica. En diversas formas de realización, en pacientes humanos, la dosis unitaria eficaz de los compuestos típicos incluye: DAAOI (por ejemplo, benzoato, varía de 50 mg a 150 gramos), potenciadores de NMDA (D-serina, varía de 50 mg a 50 gramos; D-alanina, varía de 1 a 150 gramos), inhibidor del transportador de glicina (por ejemplo: sarcona, varía de 50 mg a 50 gramos); incluyendo DAAOI + potenciador de NMDA, DAAOI + inhibidor del transportador de glicina, potenciadores de NMDA + inhibidor del transportador de glicina, o los tres tipos de compuestos juntos.
50
55

Así, en diversas formas de realización, las dosis eficaces de cada uno del o de los agentes activos varía de 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, o 500 mg, 300 g, 200 g, 150 g, 100 g, 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, o 1 g, dependiendo de factores, incluyendo, pero sin limitarse a, 150 g. En ciertos ejemplos, los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden administrar a un paciente en niveles de dosis en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg por día. Para un humano adulto normal que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, se estima que una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, es suficiente. Sin embargo, la dosis específica empleada puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de diversos factores, que incluyen las necesidades del paciente, la gravedad de la patología que se trata,
60
65

y la actividad farmacológica del compuesto que se utiliza. La determinación de las dosis óptimas para un paciente particular es muy conocida para los expertos en la materia. La cantidad de principio o principios activos que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica simple variará dependiendo del hospedante tratado y del modo particular de administración. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular, dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del o los compuestos específicos empleados, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo y la vía de administración, y la velocidad de excreción, la combinación de medicamentos, y la gravedad de la enfermedad particular a la que se dirige la terapia.

En todos los métodos de la descripción, las dosis apropiadas del o los principios activos pueden ser determinadas con facilidad por un experto ordinario en la materia médica mediante la monitorización del paciente para detectar signos de mejoría o inhibición de la enfermedad, e incrementar o disminuir la dosis y/o frecuencia del tratamiento, según se desee.

En diversos ejemplos de la descripción, una cantidad equivalente a una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 g por día, más preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 g por día, se administra a un paciente que necesite el tratamiento. Por ejemplo, la dosis puede estar en una cantidad de 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, por ejemplo, 150 a 300 mg (por ejemplo, 175 mg, 200 mg, 225 mg o 250 mg).

En general, el tratamiento continúa durante al menos una semana, y puede continuar durante varios años o de por vida según se requiera para controlar los síntomas del sujeto.

Administración y formulaciones.

En diversos ejemplos de la descripción, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto (por ejemplo, a un paciente) por cualquiera, o una combinación, de varias vías, como la vía oral, intravenosa, transmucosal (por ejemplo, nasal, vaginal, etc.), pulmonar, transdérmica, transnasal, ocular, bucal, sublingual, intraperitoneal, intratecal, intramuscular, o una preparación de liberación prolongada. En ciertos ejemplos de la descripción, las composiciones sólidas para la administración oral pueden contener vehículos o excipientes adecuados, tales como almidón de maíz, gelatina, lactosa, goma arábica, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lípidos, ácido algínico o ingredientes para liberación lenta controlada. Los disgregantes que se pueden usar incluyen, entre otros, celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón glicolato de sodio y ácido algínico. Los aglutinantes para comprimidos que se pueden utilizar incluyen, entre otros, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (Povidona), hidroxipropil metilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa.

En diversos ejemplos de la descripción, las composiciones líquidas para la administración oral preparadas en agua u otros vehículos acuosos pueden incluir disoluciones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen, junto con el o los compuestos activos, humectantes, edulcorantes, colorantes y saborizantes. Diversas composiciones líquidas y en polvo se pueden preparar con los métodos convencionales para inhalación hacia los pulmones del paciente que recibirá el tratamiento.

En ciertos ejemplos de la descripción, las composiciones inyectables pueden contener diversos vehículos como aceites vegetales, dimetilacetamida, dimetilformamida, lactato de etilo, carbonato de etilo, miristato de isopropilo, etanol, polioles (glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similar). Para inyecciones intravenosas, los compuestos se pueden administrar por el método de infusión por goteo, mediante el cual se infunde una composición farmacéutica que contiene el o los compuestos activos y un excipiente fisiológicamente aceptable. Los excipientes fisiológicamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, dextrosa al 5%, disolución salina al 0,9%, disolución de Ringer u otros excipientes adecuados. Para preparaciones intramusculares, se puede disolver una composición estéril de una sal soluble adecuada del compuesto y administrarse en un excipiente farmacéutico tal como agua para inyección, disolución salina al 0,9%, o disolución de glucosa al 5%, o las formas de liberación prolongada de los compuestos (por ejemplo, decanoato, palmitato, undecilenato, enantato) se pueden disolver en aceite de sésamo. Como alternativa, la composición farmacéutica se puede formular como goma de mascar, piruletas de caramelo, o similar.

En diversos ejemplos de la descripción, se contemplan formulaciones combinadas. En ciertos ejemplos de la descripción, estas formulaciones contienen al menos dos de los siguientes tres agentes activos: (i) un potenciador de NMDA (N-metil-D-aspartato), y/o (ii) un inhibidor del transportador de glicina, y/o (iii) un inhibidor de D-aminoácido oxidasa (DAAOI). En ciertos ejemplos de la descripción, los tres agentes activos están presentes en una sola formulación. En formulaciones combinadas, los diferentes componentes se pueden segregar, por ejemplo en diferentes capas de un comprimido, en diferentes microperlas o microcápsulas, y similar. En ciertos ejemplos de la descripción, dos o más de los agentes activos se entremezclan y/o se suspenden, por ejemplo en un solo excipiente. Normalmente, los diferentes agentes activos se suministrarán cada uno en una dosis terapéuticamente eficaz.

Inhibidor de D-aminoácido oxidasa (DAAOI)

Muchos inhibidores de D-aminoácido oxidasa (DAAOI) adecuados para utilizarse en los métodos de la presente descripción son muy conocidos para los expertos en la materia. Los inhibidores DAAO adecuados incluyen, entre otros, por ejemplo, ácido benzoico y derivados, ácido sórbico y derivados, 2-oxo-3-pentinoato; aminoguanidina (guanilhidracina; hidrazida carbamimídica; pimagedina; GER 11; hidracincarcboximidamida) o sal de hidrocloreto (hidrocloreto de guanilhidracina), sal de bicarbonato, sal de nitrato, sal de sulfato (2:1), sal de sulfato (1:1) y sal de hemisulfato de la misma; ácido benzoico; benzoato de sodio; 2-aminobenzoato; 3-aminobenzoato; 4-aminobenzoato (p-aminobenzoato, PABA, vitamina Bx, vitamina H1); metilglioxal bis(guanilhidrazona) (también conocida como: metil GAG; mitoguazona; 1,114(metiletanodiiliden)dinitrilo)diguanidina; hidracincarcboximidamida, 2,2'-(1-metil-1,2-etanodiiliden)bis-; piruvaldehído bis(amidinohidrazona); Megag; mitoguazona [INN-Español]; guanidina, 1,11-((metiletanodiiliden)dinitrilo)di-; 1,11-((metiletanodiiliden)dinitrilo)diguanidina; metilglioxal bis(guanilhidrazona), dihidrocloreto; fenilglioxal bis(guanilhidrazona) (PhGBG); glioxal bis(guanilhidrazona) (GBG; guanidina, 1,11-(etanodiilidendinitrilo)di(8Cl); hidracincarcboximidamida, 2,2'-(1,2-etanodiiliden)bis-(9Cl)); indol-propiónico (IPA, ácido 3-(3-indolil)propanoico); ácido 3-indol-acético (Heteroauxina, IAA); sal sódica del ácido indol-3-acético; indol-3-acetona; indol-3-acetamida; ácido indol-3-acetil-L-aspartico; indol-3-acetil-L-alanina; indol-3-acetilglicina; compuesto de adición de indol-3-acetaldehído bisulfato sódico; ácido indol-3-carboxílico; ácido indol-3-pirúvico (ácido 3-(3-indolil)-2-oxopropanoico); ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzoico); sal sódica del ácido salicílico; sal potásica del ácido salicílico; cloruro de dansilo (cloruro de 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonilo); fluoruro de dansilo (fluoruro de 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonilo); dansil glicina; alanina tetrazol; benzoico tetrazol; tetrazol; riboflavina 5'-pirofosfato (RPP, 5-fosfo-alfa-D-ribosil difosfato, PRib-PP, P-RPP); DL-propargilglicina (DL-PG, ácido 2-amino-4-pentinoico); L-C-propargilglicina; N-acetil-DL-propargilglicina; (\pm)-3-hidroxi butirato de sodio; hidrocloreto de trigonelina (1-metilpiridinio-3-carboxilato); N-metilnicotinato; 6-metilnicotinato de metilo; 2-metilnicotinato de etilo; ácido kójico (2-hidroximetil-5-hidroxi-gamma-pirona, 5-hidroxi-2-hidroximetil-4-piranona); derivados del ácido kójico, tales como: hidrocloreto del ácido 6-(pirrolidinometil)-kójico, ácido 6-(morfolinometil)-kójico, hidrocloreto del ácido 6-(dietilaminometil)-kójico; O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina; 2,4-dinitrofenil glicina; hidrocloreto de hidroxilamina; p-nitrobencenosulfonato de metilo (4-nitrobencenosulfonato de metilo); aminoetilcisteína-ketimina (AECK, tialisina ketimina, ácido 2H-1,4-tiacina-5,6-dihidro-3-carboxílico, S-aminoetil-L-cisteína ketimina, ácido 5,6-dihidro-2H-1,4-tiacina-3-carboxílico); derivados de 1,4-tiacina; 4-fenil-1,4-sulfonazano (1-óxido de tetrahidro-4-fenil-4H-1,4-tiacina, 4H-1,4-tiacina, tetrahidro-4-fenil-, 1-óxido); 1. Fenotiaccina (tiodifenilamina, 10H-fenotiaccina, AFI-Tiacina, Agracine, Antiverm, dibenzo-1,4-tiacina); ácido 3,4-dihidro-2H-1,4-tiacina-3,5-dicarboxílico (3,4-Dhtca, CAS#86360-62-5); Nifurtimox (Nifurtimox [BANINN], 4,4-dióxido de 1-((5-nitrofurfuriliden)amino)-2-metiltetrahidro-1,4-tiacina, 1,1-dióxido de 3-metil-4-(51-nitrofuriliden-amino)-tetrahidro-4H-1,4-tiacina, BAY 2502, 1,1-dióxido de 4-((5-nitrofurfuriliden)amino)-3-metiltiomorfolina); hidrocloreto de 3-(1-pirrolidinilmetil)-4-(5,6-dicloro-1-indancarbonil)-tetrahidro-1,4-tiacina (R 84760; R 84761; tiomorfolina, 4-((5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbonil)-3-(1-pirrolidinilmetil)-, monohidrocloreto, (R-(R*,S*))-); formas reducidas de ketimina; cistationina; cistationina ketimina; lantionina ketimina; ácido tiomorfolin-2-carboxílico; ácido tiomorfolin-2,6-dicarboxílico; TMDA (ácido 1,4-tiomorfolin-3,5-dicarboxílico); 1-cloro-1-nitroetano; antranilato; 2-aminobenzoato de etilo (antranilato de etilo); 2-aminobenzoato de metilo (antranilato de metilo); picolinato; picolinato de etilo (2-(etoxicarbonil)piridina, 2-piridincarcboxilato de etilo, éster metílico L-leucina, hidrocloreto; L-leucina ([I(S)-(+)-leucina]); fluorodinitrobenceno (1-fluoro-2,4-dinitrobenceno, 2,4-DNFB, benceno, 1-fluoro-2,4-dinitro-, VAN); dinitroclorobenceno (1-cloro-2,4-dinitrobenceno, 1,3-dinitro-4-clorobenceno); 1,2-ciclohexanodiona; alilglicina (D-alilglicina, ácido 4-pentinoico, 2-amino-); 2-amino-2,4-pentadienoato; 2-hidroxi-2,4-pentadienoato; 2-amino-4-ceto-2-pentinoato; 2-hidroxi butirato; 2-hidroxi butirato sódico; N-cloro-D-leucina; N-acetil-D-leucina; D-Leu (ácido D-2-amino-4-metilpentanoico); D-propargilglicina; ácido 2-amino-4-pentinoico; D,L-propargilglicina; ácido L-2-amino-4-pentinoico; progesterona (4-pregnen-3,20-diona); FAD (flavinadenina dinucleótido, 1H-purin-6-amina, flavina dinucleótido, adenosina 5'-(trihidrógeno pirofosfato), 5'-5'-éster con riboflavina); 6-OH-FAD; fenilglioxal (2,2-dihidroxiacetofenona); fenilglioxal monohidrato (2,2-dihidroxiacetofenona monohidrato); ciclotionina (ácido perhidro-1,4-tiazepin-3,5-dicarboxílico, ácido 1,4-hexahidrotiazepin-3,5-dicarboxílico, ácido 1,4-tiazepin-3,5-dicarboxílico, hexahidro-); alfa-alfa'-iminodipropiónico (alanopina; ácido 2,21-iminodipropiónico; L-alanina, N-(1-carboxietil)-); ácido meso-diaminosuccínico (ácido 3-aminoaspartico; ácido diaminosuccínico; CAS RN: 921-52-8); ácido meso-2,3-diaminosuccínico (CAS RN: 23220-52-2); tiosemicarbazida (tiocarbamoil hidrazida); tiourea (sulfourea; tiocarbamida); metiltiouracilo (4(6)-metil-2-tiouracilo, 4-hidroxi-2-mercapto 6-metilpirimidina); sulfatiazol (N1-(2-tiazolipsulfanilamida, 4-amino-N-2-tiazolilbencenosulfonamida); sulfatiazol sal sódica (4-amino-N-2-tiazolilbencenosulfonamida sal sódica); tiocianato; 3-metilbencil tiocianato; metimazol (2-mercapto-1-metilimidazol, 1-metilimidazol-2-tiol); hidroxiácidos dicarboxílicos; ácido 1,3-acetonadicarboxílico (ácido 3-oxoglutarico); ácido D-tartárico ([ácido (25,35)-(-)-tartárico, ácido tartárico no natural]); ácido L-tartárico ([ácido (2R,3R)-(+)-tartárico, ácido tartárico natural]); ácido DL-tartárico; tartrato de potasio; ácido D-málico; [ácido (R)-(+)-málico, ácido (R)-(+)-hidroxisuccínico]; ácido L-málico; [ácido (S)-(-)-málico, ácido (S)-(-)-hidroxisuccínico]; ácido DL-málico (ácido DL-hidroxisuccínico); alfa-cetoácidos que son análogos de los aminoácidos alanina, leucina, fenilalanina, fenilglicina, tirosina, serina, aspartato, y sus sales y derivados; ácido pirúvico (ácido 2-oxopropiónico, ácido alfa-cetopropiónico); piruvato de sodio; éster metílico del ácido pirúvico (piruvato de metilo); ácido fenilpirúvico; fenilpiruvato de calcio (piruvato de calcio); ácido fenilpirúvico, sal sódica (fenilpiruvato sódico); ácido 4-hidroxifenil pirúvico; sal de sodio de ácido alfa-cetoisovalérico (sal sódica del ácido 3-metil-2-oxobutírico, sal sódica del ácido 3-metil-2-oxobutanoico, sal sódica del ácido oc-cetoisovalérico; sal sódica de cetovalina); ácido benzoiiformico (ácido α -oxofenilacético, ácido fenilglioxílico); ácido 4-metil-2-oxopentanoico; ácido 4-metil-2-oxopentanoico (ácido 4-metil-2-oxovalérico; ácido alfa-cetoisocaproico; ácido 4-metil-2-oxibutanoico; ácido 2-oxibutanoico (hidroxibutirato); ácido 2-hidroxibutírico; ácido alfa-hidroxi-m-butírico; sal sódica del ácido DL-alfa-hidroxibutírico ((\pm)-2-hidroxibutirato de sodio); ácido indol-3-pirúvico (alfa-ceto análogo de triptofano); el producto de reacción entre cisteamina y

bromopiruvato; cisteamina (2-aminoetanotiol; 2-mercaptoetilamina); panteteína; 5-adenosilmetionina; bromopiruvato de etilo; bromopiruvato de metilo; bromopiruvato; y 5-S-cisteinildopamina {véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 03/047558 y la publicación de patente US nº 2003/0185754 A1}.

5 Sales y derivados de ácido benzoico y sórbico.

En ciertos ejemplos de la descripción, los DAAOI preferidos incluyen, entre otros, un ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico y/o un derivado del mismo, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, o un derivado del mismo. Las sales ilustrativas del ácido benzoico incluyen, entre otras, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, benzoato de litio, benzoato de magnesio, benzoato de cinc, y similares. En ciertos ejemplos de la descripción, el benzoato se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico, benzoato de sodio, 2-aminobenzoato, 3-aminobenzoato, 4-aminobenzoato (p-aminobenzoato, PABA, vitamina Bx, vitamina H1, y derivados de benzo[d]isoxazol-3-ol {véase, por ejemplo, patente US nº 7.166.725, publicación PCT WO 03/047558 y publicación de patente US nº 2003/0185754 A1, y similares. En ciertos ejemplos de la descripción, se excluyen expresamente los compuestos descritos en la patente US nº 7.166.725, publicación PCT WO 03/047558 y publicación de patente US nº 2003/0185754 A1.

Las sales ilustrativas del ácido sórbico (ácido 2,4-hexadienoico) incluyen, entre otras, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de calcio. Otros derivados del ácido sórbico incluyen, entre otros, ácido sorbohidroxámico, aldehído sórbico, aductos ácido sórbico-tiol, 8-quinolinsorbato, m-nitrosorbanilida, y similares.

Potenciador de NMDA.

Los potenciadores de NMDA adecuados para usarse en ciertos métodos de la presente descripción son muy conocidos para los expertos en la materia. Los potenciadores de NMDA adecuados incluyen, entre otros, por ejemplo, D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, D-alanina alquilada, un precursor de D-alanina, D-serina, una sal de D-serina, D-serina alquilada, un precursor de D-serina, D-cicloserina, una sal de D-cicloserina, un éster de D-cicloserina, un precursor de D-cicloserina, D-cicloserina alquilada, N,N-dimetilglicina, una sal de N,N-dimetilglicina, un éster de N,N-dimetilglicina, N,N-dimetilglicina alquilada, y N,N,N-trimetilglicina.

En ciertos ejemplos de la descripción, la composición prácticamente no contiene D-cicloserina cuando el agonista es D-alanina, una sal de D-alanina, un éster de D-alanina, D-alanina alquilada, o un precursor de D-alanina; y cuando el agonista es D-cicloserina, una sal de D-cicloserina, un éster de D-cicloserina, un precursor de D-cicloserina, o D-cicloserina alquilada, la composición farmacéutica comprende una cantidad del agonista equivalente a 105-500 mg de D-cicloserina.

Inhibidor del transportador de glicina.

Los inhibidores del transportador de glicina adecuados para usarse en los métodos de la presente descripción, son muy conocidos para los expertos en la materia. Los inhibidores del transportador de glicina adecuados incluyen, entre otros, sarcosina (N-metilglicina), N-[3-(4'-fluorofenil)-3-(4'-fenilfenoxi)propil]sarcosina, (+)N[3-(4'-fluorofenil)-3-(4'-fenilfenoxi)propil]sarcosina (NFPS), compuestos de piridil, piridacnil, pirimidinil y piracnil piperidina {véase, por ejemplo, el documento WO/2005/094514, Pinard et al. (2008) Bioorg Med Chem Lett. 18(18): 5134-5139; Boulay et al. 92008) Pharmacol Biochem Behav. 91(1):47-58; Lindsley et al. (2006) Curr Top Med Chem. 6(17): 1883-1896; Depoortere et al. (2005) Neuropsychopharmacology 30(11): 1963-1985; Brown et al. (2001) Bioorg Med Chem Lett. 11(15): 2007-2009). Otros inhibidores del transportador de glicina incluyen, entre otros, éster etílico de N-{3-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}glicina, éster etílico de N-{3-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[4-cloro-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[4-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[6-cloro-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[6-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[6-cloro-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[6-cloro-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-fluoro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-fluoro-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-ciano-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-ciano-1-(4-cianofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-ciano-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{2-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]etil}-N-

metilglicina, N-{3-[5-cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilalanina, N-{3-[3-ciclo-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-(3,3-dimetil-1-fenil-S-dihidro-benzofurano-1-il)-1-propil}-N-metilglicina, N-{3-(3,3-dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-benzofurano-1-il)-propil}-N-metilalanina, N-{3-[1-(4-fluoro-fenil)-3-dimetil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina, N-{3-[5-bromo-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina, N-{2-[1-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina, N-{3-(3-metil-1-fenil-1H-inden-1-il)-propil}-N-metilglicina, N-{3-(5-cloro-1-tiofen-2-il-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil}-N-metilglicina, N-{3-(5-cloro-1-tiofen-2-il-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil}-N-metil(1-etil)-glicina, N-{3-(3-metil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil}-N-metilalanina, N-{3-(3-metil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil}-N-metil(1-etil)-glicina, N-{3-(3,3-dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil}-N-metilalanina, N-{3-(3,3-dimetil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil}-N-metilalanina, N-{3-(3,3-dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil}-N-metil(1-etil)glicina, N-{3-(3,3-dimetil-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil}-N-metil(1-etil)glicina, N-{3-(3,3-dietil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil}-N-metilalanina, N-{3-(3,3-dietil-1-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil}-N-metilalanina, N-{3-(3,3-dietil-1-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil}-N-metilglicina, N-{3-(1-fenil-1,3-dihidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil}-N-metilalanina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-indan-1-il]-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-3,3-dietil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilalanina, N-{2-(3-metil-1-fenil-indan-1-il)-etil}-amino)-N-metilalanina, N-{3-(1-fenil-(1H)-inden-1-il)-propil}-N-metilalanina, N-{3-[1-(4-fluoro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina, N-{3-[5-cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metil-glicina, N-{3-[5-cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metil-alanina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-tiofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metil-glicina, N-{2-[1-(4-cloro-fenil)-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2,5-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2,5-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina, N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina, y N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metil-glicina (véase, por ejemplo, la patente US nº 6.921.774, u otros inhibidores derivados de estructuras distintas a glicina, N-metilglicina (véase, por ejemplo, Harsing et al. (2006) Current Medicinal Chemistry, 13: 1017-1104).

Agentes activos adicionales.

En ciertos ejemplos de la descripción, los métodos pueden implicar administrar neurofármacos adicionales y otros agentes terapéuticos en lugar o junto con los agentes descritos en lo anterior.

En ciertos ejemplos de la descripción, estos agentes incluyen, entre otros, diazepam, bromazepam, prazepam, clordiazepóxido, clobazam, estazolam, flurazepam, clonazepam, temazepam, triazolam, alprazolam, midazolam, brotizolam, nitrazepam, flunitrazepam, oxazepam, quazepam, lorazepam, temazepam, triazolam, zolpidem, zopiclona, zaleplón, clorpromacina, tioridacina, mesoridacina, flufenacina, perfenacina, Trifluoperacina, tiotixeno, haloperidol, loxapina, molindona, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenacina, enantato de flufenacina, Risperdal Consta, amitriptilina, amoxapina, bupropión, bupropión SR, citalopram, S-citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetine, milnaciprán, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazid, lamatrogina, litio, topiramato, gabapentina, carbamazepina, oxacarbazepina, valproato, maprotilina, memantina, mirtazapina, brofaromina, gepirona, moclobemida, fisostigmina, nicotina, huperzina alfa, vitamina C, vitamina E, carotenoides, Ginkgo Biloba, estatinas, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, fenelzina, protriptilina, sertralina, protriptilina, trimipramina, amoxapina, isoniazid, iproniazid, venlafaxina, velafaxina XR, mianserina, reboxetina, selegilina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, velafaxina XR, anfetamina, modafinilo, desoxina, metanfetamina, arecolina, dexmetilfenidato (Focalin, Focalin XR), dextroanfetamina (Dexedrine, Dexedrine Spansules, Dextroamphetamine ER, Dextrostat), metilfenidato (Concerta, Daytrana, Metadate CD, Metadate ER, Methylin, Methylin ER, Ritalin, Ritalin-LA, Ritalin-SR), dimesilato de lisdexanfetamina (Vyvanse), sales mixtas de anfetamina (Adderall, Adderall XR), atomoxetina (Strattera), hidrocloreto de clonidina (Catapres), hidrocloreto de guanfacina (Tenex), cocaína, pemolina, donepezilo, tacrina, rivastigmina, acetofenacina, clorprotixeno, droperidol, pimozida, butaperacina, carfenacina, remoxiprida, piperacetacina, sulpirida, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona, lamotrigina (LAMICTAL®), memantina (AXURA®, AKATINOL®, NAMEND A®, EBIXA®, ABIXA®), arecolina, acamprosato, tetrabenacina (XENAZINE®, NITOMAN®), RILUTEK® (riluzol), y similar.

Formulaciones de los compuestos.

En ciertos ejemplos de la descripción, los agentes descritos en la presente memoria (por ejemplo, ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del mismo, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del mismo) y un neurofármaco (por ejemplo, como se describen en la presente memoria) se administran por separado, ya sea de manera simultánea o consecutiva. Los agentes se encuentran disponibles en el comercio en formulaciones farmacéuticamente aceptables y adecuadas.

En ciertos ejemplos de la descripción, sin embargo, los agentes, por ejemplo el ácido benzoico, una sal de ácido benzoico, un éster de ácido benzoico u otro derivado del ácido benzoico, y/o el ácido sórbico, una sal de ácido sórbico, un éster de ácido sórbico u otro derivado del ácido sórbico, y el neurofármaco (por ejemplo, antidepresivo, antipsicótico, psicoestimulante, estabilizadores del estado de ánimo, ansiolíticos, sustancias terapéuticas para ADHD, sustancias terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer y otros psicotrópicos, etc.), se proporcionan como formulaciones combinadas para su administración mediante alguna de varias formas de realización que incluyen, entre otras, administración oral, rectal, transdérmica, administración subcutánea de acción prolongada, administración transnasal, y similar. Los métodos para preparar formulaciones combinadas son muy conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1980), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed. 2005, Lippincott Williams & Wilkins, y similares).

Por ejemplo, para administración oral, el o los agentes activos (por ejemplo, ácido benzoico, sal o derivado, y/o ácido sórbico, sal o derivado, y antipsicótico) se pueden combinar con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos para disolver en la boca, trociscos, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. En las formulaciones de oblea, por ejemplo, las diferentes capas que comprende la oblea pueden contener diferentes agentes activos. De forma similar, las cápsulas de liberación en el tiempo pueden contener múltiples agentes activos. Estas composiciones y preparaciones por lo general se formulan de tal manera que suministran la concentración deseada de agente o agentes a lo largo del período de tiempo deseado.

De igual forma, para inyectables, los agentes activos se pueden combinar en una sola formulación inyectable.

Kits

En otra forma de realización, esta descripción proporciona kits que tratan (por ejemplo, que mitigan uno o más síntomas de) un trastorno neuropsiquiátrico. Preferentemente, los kits comprenden un recipiente o recipientes que contienen las combinaciones de agentes activos descritos en la presente memoria, en formulaciones separadas o como una sola formulación "combinada". El o los agentes se pueden proporcionar en una formulación de dosis unitaria (por ejemplo, supositorio, comprimido, comprimido oblongo, parche, etc.), y/o se pueden combinar opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertos ejemplos de la descripción, los kits comprenden ácido benzoico, una sal de ácido benzoico o un derivado del mismo, y/o ácido sórbico, una sal de ácido sórbico o un derivado del mismo, y un neurofármaco (por ejemplo, un antipsicótico). Los agentes pueden estar en recipientes distintos o en el mismo recipiente.

Además, los kits incluyen opcionalmente materiales de etiquetado y/o de instrucciones que proporcionan una guía (es decir, protocolos) para llevar a la práctica los métodos o para el uso de los "sustancias terapéuticas" o "sustancias profilácticas" de esta descripción. Los materiales preferidos para instrucciones describen el uso de combinaciones de agentes como los que en la presente memoria se describen para mitigar síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico y/o prevenir el comienzo o aumento de uno o más de esos síntomas en un sujeto que está en riesgo de padecer el trastorno. Los materiales de instrucciones, opcionalmente, también muestran los esquemas terapéuticos o de dosificación, contraindicaciones y similares.

Aunque los materiales de instrucciones comprenden típicamente materiales escritos o impresos, están limitados a tales. Cualquier medio apto para almacenar las instrucciones y comunicarlas a un usuario final está previsto por esta descripción. Estos medios incluyen, entre otros, medios de almacenamiento electrónicos (por ejemplo, discos magnéticos, cintas, cartuchos, chips), medios ópticos (por ejemplo, CD-ROM), y similares. Estos medios pueden incluir direcciones de sitios de internet que proporcionan estos materiales de instrucción.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar la descripción.

Ejemplo 1

Introducción

El tratamiento mediante agentes que aumentan la neurotransmisión del N-metil-D-aspartato han acaparado la atención como una alternativa para pacientes que no responden a los psicotrópicos disponibles incluidos los

medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, la eficacia del aumento individual de NMDA se limita a las dosis típicas. Se cree que una combinación de los agentes que aumentan el NMDA tendrá mejor eficacia clínica que un agente individual solo. Para evaluar esta hipótesis, se aplica la estrategia combinatoria en el modelo neurofisiológico mejor aceptado de esquizofrenia en roedores, habituación de sobresalto e inhibición del prepulso (PPI).

La respuesta de sobresalto está integrada por una multitud de reflejos provocados por estímulos repentinos relativamente intensos. Ofrece muchas ventajas como medida de comportamiento de la actividad del sistema nervioso central cuando es provocada por estímulos acústicos (estallido), eléctricos (cutáneo), táctiles (soplo de aire), o visuales (destello luminoso). El reflejo de sobresalto ha servido como herramienta para estudiar propiedades fundamentales de la función nerviosa de estados de comportamiento complejos y procesos cognitivos.

El prosencéfalo modula varias formas de plasticidad de sobresalto que incluyen la habituación y el PPI. Los cambios en la magnitud del sobresalto a través de presentaciones de estímulo repetidas - habituación y sensibilización - representan las formas simples de aprendizaje. La cuantificación de la habituación de sobresalto y sensibilización en roedores tiene importancia fisiológica directa para la función del SNC humano. De hecho, los modelos de fisiología animal mejor aceptados para esquizofrenia son la habituación de sobresalto y PPI.

Por lo tanto, para ensayar la hipótesis de que el tratamiento combinatorio con agentes potenciadores de NMDA tiene mejor eficacia que el agente individual solo, se evalúa la habituación del sobresalto y la PPI en animales que recibieron agentes potenciadores de NMDA individuales, sarcosina (N-metilglicina, un inhibidor del transportador 1 de glicina), benzoato (un inhibidor de D-aminoácido oxidasa), la combinación de ambos agentes, o el vehículo. También se ensaya la hipótesis en un modelo farmacológico muy aceptado de esquizofrenia, alteración por anfetamina de la habituación del sobresalto y PPI.

Método

Para la investigación sistemática de los sistemas neurobiológicos que modulan la inhibición sensomotora, se investigó la magnitud del sobresalto. La magnitud del sobresalto se reduce cuando el estímulo de pulso está precedido 30 a 500 milisegundos por un prepulso débil. Esta inhibición ("filtrado") de una respuesta motora provocada por un evento sensorial débil, denominada PPI, ofrece una medida operativa de filtrado sensomotor. Estímulos de prepulso de 3, 6 o 12 dB por encima de ruido de fondo de 70 dB inhiben la respuesta de sobresalto provocada por estímulos de pulso de 120 dB. Los preestímulos utilizados en estudios intramodales de filtrado sensomotor de sobresalto acústico se hacen por medio del suministro de un prepulso acústico discreto varios milisegundos antes del pulso de sobresalto, con una intensidad por debajo del umbral de sobresalto. Manteniendo constante a 100 milisegundos el intervalo entre los estímulos del prepulso y pulso se obtienen en general niveles adecuados de PPI, que varían de 20 a 80% de inhibición.

Para la habituación, se presentan seis pruebas de un solo estímulo acústico a cada ratón. Para obtener un ambiente acústico consistente y enmascarar los ruidos externos, se mantiene un nivel de ruido de fondo continuo de 70 dB dentro de cada cámara de sobresalto. Se recopila la respuesta máxima o promedio de cada ratón en cada una de las seis pruebas, luego se promediaron las seis respuestas para cada ratón. Se hicieron cinco pruebas más al término de PPI. Los resultados se promediaron y se compararon con las seis pruebas originales. La diferencia de las respuestas de sobresalto entre las seis pruebas iniciales y las últimas cinco pruebas se consideró la cantidad de habituación. Los análisis incluyen la variable independiente (por ejemplo, tratamiento con vehículo o con fármaco) como un factor en el análisis de varianza (ANOVA) sobre las medidas dependientes (diferencia del promedio de la primera y las últimas seis pruebas).

Hubo un total de 36 pruebas en los experimentos. Los tres estímulos de prepulso tuvieron una duración de 20 milisegundos. Para cada ratón, se determinó la siguiente métrica: 1) Magnitud de la respuesta promedio en las pruebas de pulso único 1 a 6 y 32 a 36; 2) Magnitud de respuesta promedio en cada uno de los cuatro tipos de prueba entre las pruebas 7 y 31 inclusive (es decir, diez pruebas de pulso único y cinco de cada una de las tres variaciones de prepulso). El primer bloque de pruebas de pulso único se analizó como medidas de reactividad de sobresalto. Los primer y último bloques de las pruebas de pulso único se analizaron juntos en un análisis ANOVA de medidas repetidas para evaluar la habituación del sobresalto acústico durante la sesión de ensayo. Los cuatro valores (3, 6 o 12 dB por encima del ruido de fondo) derivados de las pruebas 7 a 31 se utilizaron para evaluar la PPI, que se calculó para cada ratón como:

Puntuación en porcentaje: $PPI = 100\% \times \{[(\text{unidades de pulso único} - (\text{unidades de prepulso} + \text{unidades de pulso})) / (\text{unidades de pulso único})]\}$.

Primero, se evalúa en la situación inicial ratones adultos machos 129 SVE. Cuatro grupos de 10 ratones cada uno se trató con sarcosina (200 mg/kg), benzoato (100 mg/kg), una combinación de sarcosina y benzoato (las mismas dosis del tratamiento individual), o con vehículo, durante una semana antes del ensayo. Los ratones siguieron recibiendo el fármaco hasta una semana más tarde, cuando se administró anfetamina (10 mg/kg) 30 minutos antes de los experimentos.

Resultados

Se descubre que no hubo diferencia en la habituación en la situación inicial (cuando no se había administrado el medicamento) entre los grupos (Figura 1, grupo de la izquierda). Pero los tratamientos de combinación inducen un efecto de habituación más fuerte que el tratamiento con benzoato o con sarcosina solo (Figura 1, grupo central). Sin embargo, el efecto del benzoato fue cercano al del tratamiento de combinación. Fue evidente la misma tendencia de habituación (tratamiento de combinación > benzoato > sarcosina) cuando se administró amfetamina e interrumpió la habituación (Figura 1, grupo de la derecha). El tratamiento de combinación es mejor que el tratamiento individual a la hora de potenciar la habituación (Figura 1, centro). El tratamiento de combinación corrigió la interrupción de la habituación inducida por amfetamina al estado normal, mientras que el tratamiento individual de NMG o benzoato solo corrigió el déficit de forma parcial (Figura 1, grupo de la derecha). Sin embargo, el efecto del benzoato fue mejor que la sarcosina y cercano al que se observa con el tratamiento de combinación.

Para PPI, se descubre que en general un prepulso más fuerte inhibió más la respuesta de pulso (inhibición de 525 Hz > 487 Hz > 468 Hz) (Figura 2). La amfetamina interrumpió la inhibición en todos los tratamientos. Esta interrupción por amfetamina es más marcada en ratones tratados con vehículo (columna izquierda), corregida parcialmente por sarcosina (NMG) o benzoato (2 columnas centrales), y se logró la mejor corrección por el tratamiento de combinación (columna derecha).

Conclusión

En el modelo animal más aceptado de esquizofrenia, que evalúa el filtrado sensorial, se encuentra que el tratamiento de combinación mejora la habituación de sobresalto y la PPI significativamente más que el agente individual solo. El efecto del benzoato fue cercano al del tratamiento de combinación en cuanto a habituación.

Ejemplo 2

Tratamiento de esquizofrenia con benzoato de sodio, un inhibidor de D-aminoácido oxidasa

La esquizofrenia es un trastorno mental devastador que presenta alta morbilidad y que afecta alrededor del 1% de la población mundial. Por otra parte, la atención de la esquizofrenia es excesivamente cara en términos de costes directos e indirectos. La manifestación clínica de la esquizofrenia consiste en tres dominios: síntomas positivos, síntomas negativos, y déficits neurofisiológicos cuya atención a la fecha es escasa.

Terapéutica necesaria para la esquizofrenia más allá de la clozapina

La farmacoterapia de la esquizofrenia se ha desarrollado durante medio siglo.

Los antipsicóticos convencionales, los cuales bloquean la mayoría de los receptores de dopamina D2, solo ejercen efectos en los síntomas positivos. Se ha sugerido que antipsicóticos más nuevos y atípicos que se dirigen tanto a los receptores de dopamina D2 como a los receptores 5HT2 de serotonina son superiores a agentes convencionales en términos de eficacia para síntomas positivos, síntomas negativos y déficit cognitivo. A pesar de esto, hubo un porcentaje considerable de pacientes resistentes o que solo responden parcialmente a los medicamentos disponibles. Por otra parte, los perfiles de efectos secundarios de los agentes antipsicóticos de segunda generación son significativos, que incluyen hipotensión, convulsiones, sedación, aumento de peso, hipoglucemia, diabetes mellitus, hiperlipidemia, y anomalías hematológicas, y limitan su uso clínico.

Por último, la mayoría de los pacientes esquizofrénicos padecen enfermedad durante toda la vida y función deteriorante.

Materiales y métodos

Sujetos

El protocolo de investigación fue aprobado por Junta de Revisión Institucional (IRB) del Instituto. Los pacientes fueron seleccionados y evaluados por investigadores especialistas en psiquiatría. Después de dar a los sujetos la descripción completa del estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito conforme a las normas del IRB. Para el diagnóstico, se realizó la entrevista clínica estructurada para DSM-IV. Los pacientes ingresaron al estudio si 1) estaban sanos físicamente y los resultados de todas las pruebas de laboratorio (incluidas las de rutina de orina y sangre, pruebas bioquímicas y electrocardiograma) estaban dentro de los límites normales, 2) edad entre 18 y 60 años, 3) satisficieron los criterios de DSM-IV para esquizofrenia (2), 4) no tenían diagnóstico de DSM-IV de drogadicción (incluyendo alcohol) o farmacodependencia, 5) eran consistentemente sintomáticos sin fluctuación, las dosis antipsicóticas no se habían modificado durante al menos 3 meses, y 6) tenían una puntuación total mínima en la situación inicial de 60 según la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) (3).

Diseño del estudio

La dosificación de los antipsicóticos concurrentes (todos antipsicóticos atípicos) fue una estrategia de dosificación óptima que minimiza los efectos secundarios, en especial los efectos secundarios extrapiramidales (EPS), y aún así se obtuviera una eficacia favorable. Después de haber logrado la respuesta óptima al tratamiento, las dosis antipsicóticas de los pacientes permanecieron constantes durante al menos tres meses antes de la entrada en el estudio, y permanecieron con el mismo esquema antipsicótico durante el período de estudio. Todos los pacientes se trataron con antipsicóticos atípicos, risperidona, en su mayoría.

Luego, los pacientes se asignaron de manera aleatoria en condiciones bienmascaradas para recibir placebo durante una prueba de 6 semanas o benzoato de sodio (1 gramo) diariamente. Los pacientes se aleatorizaron en grupos de seis sujetos, sin estratificación, mediante una tabla de aleatorización generada por computadora, para recibir placebo o fármacos activos en una relación de 1:1. Para garantizar la ocultación en la asignación aleatoria, los medicamentos del estudio se proporcionaron en recipientes codificados, con un suministro de cápsulas de aspecto idéntico de placebo o compuestos activos. El farmacéutico investigador implementó una distribución aleatoria, y la asignación del tratamiento enmascarado se comunicó por teléfono al personal de investigación. La identidad de los pacientes, de los profesionales a cargo del paciente, y de los investigadores (excepto el farmacéutico de la fase de investigación) se enmascaró para la asignación. El cumplimiento del paciente y su seguridad estuvieron monitorizados cuidadosamente por los psiquiatras investigadores y el personal de enfermería del paciente hospitalizado.

Medidas

Las medidas de los resultados primarios fueron cambios de psicopatología medidos por la escala PANSS (3) y puntuaciones totales de las Escalas para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) (4), Escala de Calidad de Vida (10 apartados para uso hospitalario) (1, 5), y Evaluación Global de la Función (Axis V en DSM IV) (2). Un análisis secundario se dirigió a explorar si los resultados positivos (en caso de haberlos) de las mediciones PANSS o SANS se debían a un efecto general sobre todos los componentes o a un efecto sobre un componente o componentes específicos.

El análisis de factores para PANSS reveló 5 componentes: positivo, negativo, cognitivo, depresión y excitación (3). Para la evaluación de síntomas negativos, se selecciona a priori SANS en lugar de PANS-negativo para evitar múltiples comparaciones, ya que SANS es más exhaustiva, consistió de cinco subescalas: sentimiento aplanado, alergia, apatía, anhedonia/asociabilidad, y atención (4). Sin embargo, también se presentan los resultados en el componente PANS-negativo. De los 21 apartados originales en la escala de Calidad de Vida (5), se seleccionaron 10 (actividad social, iniciativa social, aislamiento social, objetivos, motivación, curiosidad, anhedonia, inactividad sin objetivos, capacidad de empatía, interacción emocional) para los pacientes hospitalizados (1). La Evaluación Global de Función (Axis V en DSM IV) incluye síntomas en fijaciones (2). Se instruyó a los evaluadores de GAF para ignorar los componentes de síntoma.

Las evaluaciones de los efectos secundarios incluyeron Escala de Evaluación de Simpson-Angus para EPS (6), Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para dicinesia (7) y Escala de Acatisia de Barnes (8). Los efectos secundarios sistémicos de los tratamientos se evaluaron por medio de exámenes físicos y neurológicos habituales, ensayos de laboratorio, y se revisaron aplicando la Escala de Evaluación de Efectos Secundarios de Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) (9).

Las calificaciones clínicas se llevaron a cabo por psiquiatras investigadores que estaban entrenados y tenían experiencia en escalas de clasificación. La fiabilidad entre evaluadores se analizó con el ensayo de ANOVA. Solo se permitió a los evaluadores que alcancen coeficientes de correlación intraclases de 0,90 o superior durante el entrenamiento previo al estudio evaluar los pacientes del estudio. Para mantener una fiabilidad entre evaluadores elevada y prevenir desvíos del evaluador, los evaluadores cumplieron al menos una vez al mes una reevaluación de entrenamiento y fiabilidad. Para minimizar la variabilidad entre evaluadores, los pacientes individuales se evaluaron por el mismo psiquiatra investigador a lo largo de todo el ensayo. Las evaluaciones se completaron en la situación inicial y al final de las semanas 2, 4 y 6.

Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas de los pacientes, dosis antipsicóticas, tasa de respuesta y efectos secundarios entre grupos se compararon mediante las pruebas de Kruskal Wallis (o ensayos de ANOVA, si la distribución fue normal) para variables continuas, y las pruebas de Chi-cuadrado (o Pruebas Exactas de Fisher) para variables categóricas.

Se aplica una regresión lineal múltiple con el método de ecuación de estimación generalizada (GEE) (10) para el tratamiento mediante el análisis de interacción por tiempos (0, 2, 4, 6 semanas), que comparó simultáneamente los grupos de tratamiento usando un único análisis, y permitió controlar la psicopatología en la situación inicial. Los

resultados de los modelos de GEE se analizaron mediante el procedimiento SAS/STAT (SAS Institute Inc, Cary, Carolina del Norte) "PROC GENMOD" con estructura de correlación de trabajo AR (autorregresiva) (i), usando el modelo marginal. Puesto que existen tres grupos de comparación, se seleccionó el grupo de placebo para compararlo con los dos grupos de tratamiento activos. Debido a que ANOVA y la regresión lineal múltiple se pueden aplicar solamente si la distribución de los valores de respuesta es normal, se examina el patrón de distribución usando el paquete "Kolmogorov D" en SAS/INSIGHT v8.2. Todos los ensayos de hipótesis fueron bilaterales, y se llevaron a cabo a los niveles 0,05 alfa. Para comparar entre tratamientos, se calcularon los tamaños de los efectos entre el punto final y la situación inicial.

10 Resultados

En este ensayo piloto, controlado por placebo, aleatorizado, bienmascarado (aún no publicado), se descubre que la terapia auxiliar con benzoato de sodio 1000 mg/día (n = 18) puede mejorar significativamente los síntomas positivo y negativo y la calidad de vida que el placebo (n = 18) en pacientes con esquizofrenia (Fig. 3). El benzoato también produjo buena seguridad y tolerabilidad. Los efectos secundarios que surgen del tratamiento también fueron similares entre los grupos del benzoato y de placebo. Estos efectos secundarios fueron todos ellos leves, de corta duración, y no justificaron tratamiento médico.

Se optimizó el tratamiento de la esquizofrenia al reconfirmar la eficacia y seguridad de la combinación de risperidona (ris)-benzoato (RBC). Se encontró que RBC fue superior a risperidona (ris) (con adición de placebo) en todos los dominios clínicos, incluyendo función cognitiva y calidad de vida, y su seguridad es igual al tratamiento con ris (con adición de placebo). Este resultado beneficioso proporcionará un nuevo tratamiento para la esquizofrenia, y reducirá notablemente el coste social de este trastorno mental grave.

25 Ejemplo 3

Tras la aclimatación al menos 7 días en la instalación para animales antes del comienzo del ensayo de comportamiento, los animales (ratas) se sometieron a un ensayo de natación forzada (FST). El método del FST se ha usado en estudios previos de depresión en animales, que fue modificado por Cryan a partir del FST de Porsolt. (Porsolt et al, 1977; Cryan et al, 2002). El ensayo se llevó a cabo usando un cilindro acrílico (diámetro, 20 cm; altura, 40 cm) lleno hasta una altura de 30 cm con agua a 25°C. Las ratas se sometieron a natación de acondicionamiento de 15 minutos. Tras 24 h de su primera exposición, las ratas se colocaron nuevamente en el aparato de natación durante 5 minutos. El comportamiento de las ratas se observó 5 minutos tras la administración de diversos tratamientos farmacéuticos o de disolución salina al 0,9% (control). Todos los ensayos de comportamiento se llevaron a cabo entre 1600-1800 h. En el día del estudio, los períodos totales de inmovilidad durante el período de ensayo de 5 minutos se registraron usando el programa de análisis Etho Vision Basic V 3.1 (Noldus, Wageningen, Países Bajos). Para este experimento, el umbral de inmovilidad se estableció a 15%, y se escogió un intervalo de promedio fijo de 1 segundo para uniformar el parámetro de movilidad en el software de Etho Vision. Por debajo del umbral inmovil, el animal se consideró inmóvil. Usando los ajustes, se analizó automática y cuantitativamente la actividad de todas las ratas para determinar la movilidad y número de cruces de la línea central vertical en el FST.

Tabla 1. Efectos del tratamiento para benzoato de sodio y sorbato de potasio en el ensayo de natación forzada.

	Vehículo	Benzoato de sodio (500 mg/kg)	Sorbato de potasio (500 mg/kg)
Tiempo de inmovilidad (%)	46,94 ± 4,6	40,17 ± 3,3 (p < 0,05)	27,64 ± 6,2 (p < 0,01)

La tabla indica las puntuaciones en las escalas de comportamiento de FST en tres grupos de tratamiento. Como se puede observar, tanto el benzoato de sodio como el sorbato de potasio disminuyen significativamente la duración de la inmovilidad en comparación con el grupo de control con vehículo.

Debe apreciarse que los ejemplos descritos en la presente memoria son proporcionados únicamente a título ilustrativo, y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a partir de los mismos para el experto en la materia, y están comprendidos dentro del espíritu y competencia de la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su utilización en un procedimiento para mitigar uno o más síntomas de esquizofrenia, caracterizada por que la composición comprende unas cantidades eficaces de un primer y un segundo compuestos activos, en la que el primer compuesto es un fármaco antipsicótico y el segundo compuesto es el ácido benzoico o una sal de ácido benzoico, en la que la sal de ácido benzoico se selecciona de entre el grupo que consiste en benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, y benzoato de litio, y en la que la cantidad del ácido benzoico o sal de ácido benzoico es suficiente para aumentar la eficacia de dicho fármaco antipsicótico y está comprendida entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 g.
2. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que dicho fármaco antipsicótico se selecciona de entre el grupo que consiste en butirofenona, fenotiacina, flufenacina, perfenacina, proclorperacina, tioridacina, trifluoperacina, mesoridacina, promacina, triflupromacina, levomepromacina, prometacina, tioxanteno, clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno, zuclopentixol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, aripiprazol, un agonista parcial de dopamina (BIFEPRUNOX®, NORCLOZAPINE® (ACP-104)), lamotrigina, memantina, tetrabenacina, canabidiol, LY2140023, droperidol, pimocida, butaperacina, carfenacina, remoxiprida, piperacetacina, sulpirida, acamprosato, y tetrabenacina (XENAZINE®, NITOMAN®).
3. Ácido benzoico o sal de ácido benzoico para su utilización en un procedimiento para mitigar uno o más síntomas de esquizofrenia, en el/la que la sal de ácido benzoico se selecciona de entre el grupo que consiste en benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, y benzoato de litio, y en el/la que la cantidad del ácido benzoico o sal de ácido benzoico es suficiente para mitigar uno o más de dichos síntomas y está comprendida entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 g.

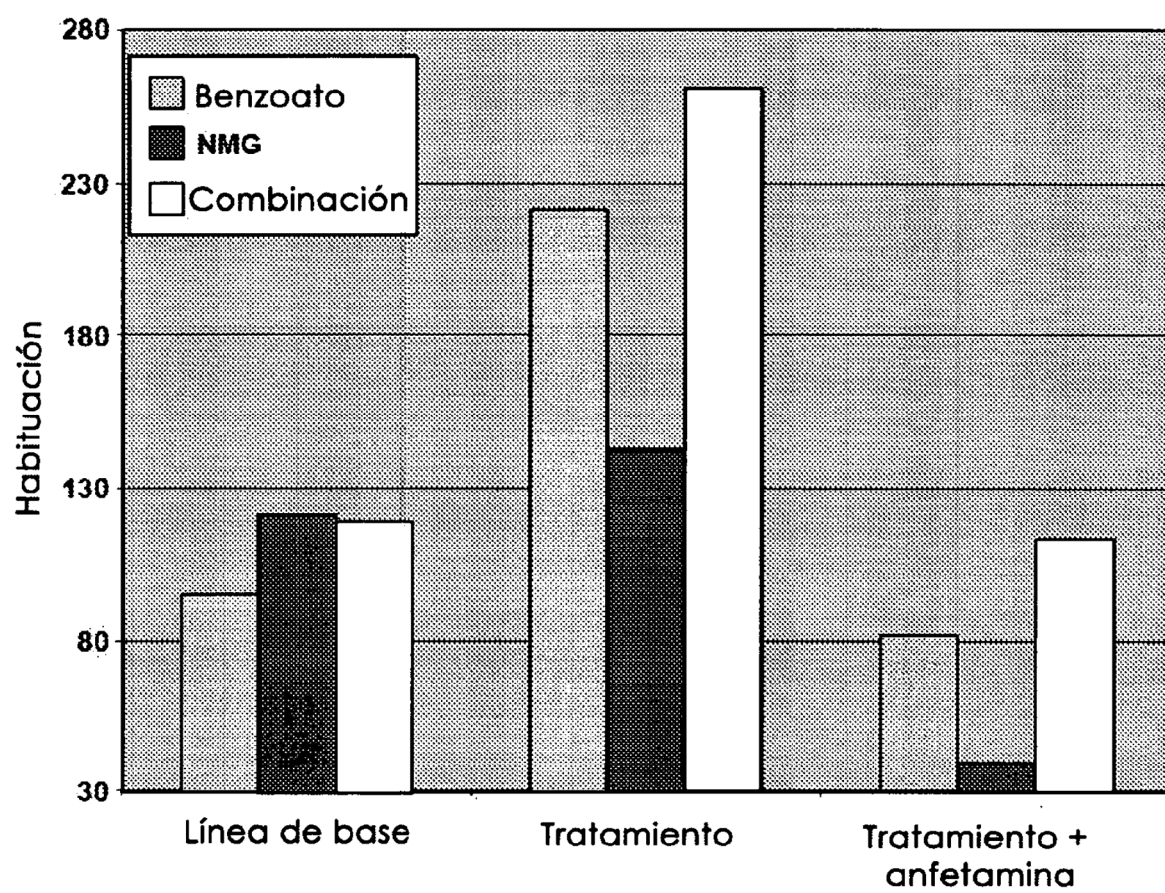


Fig. 1

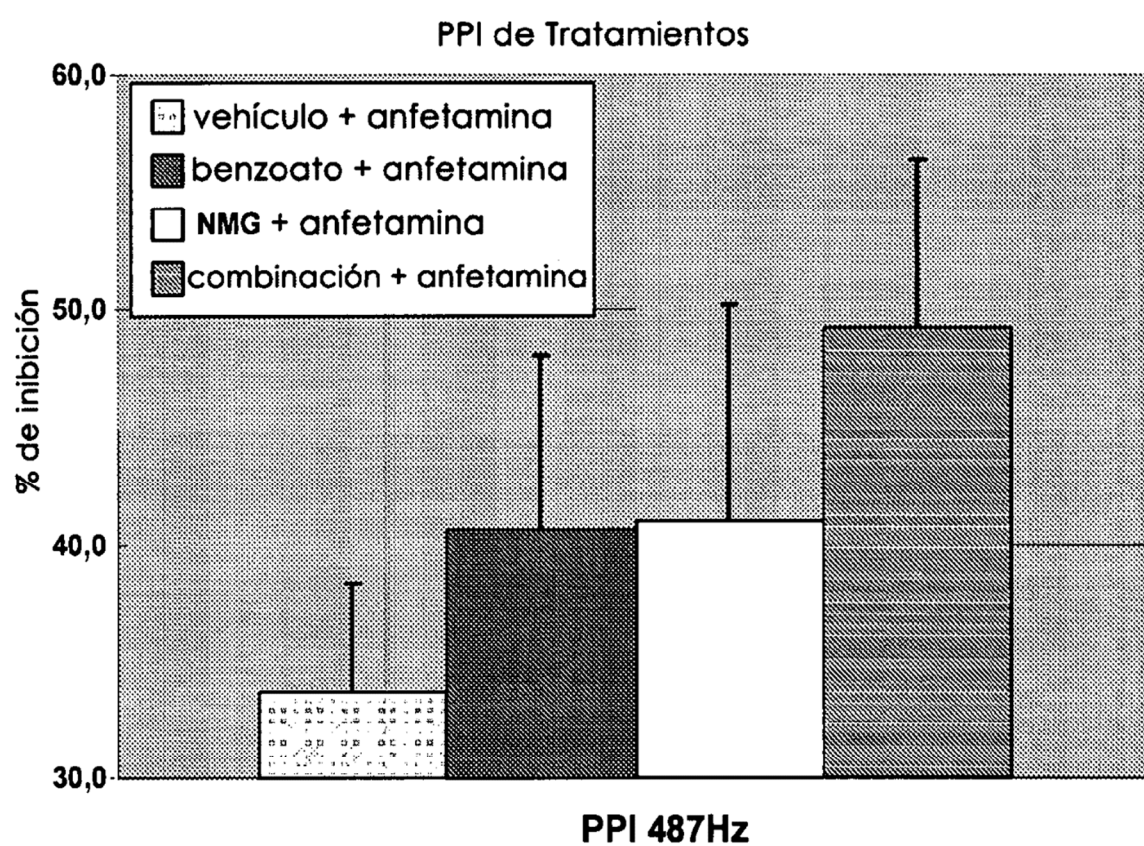


Fig. 2

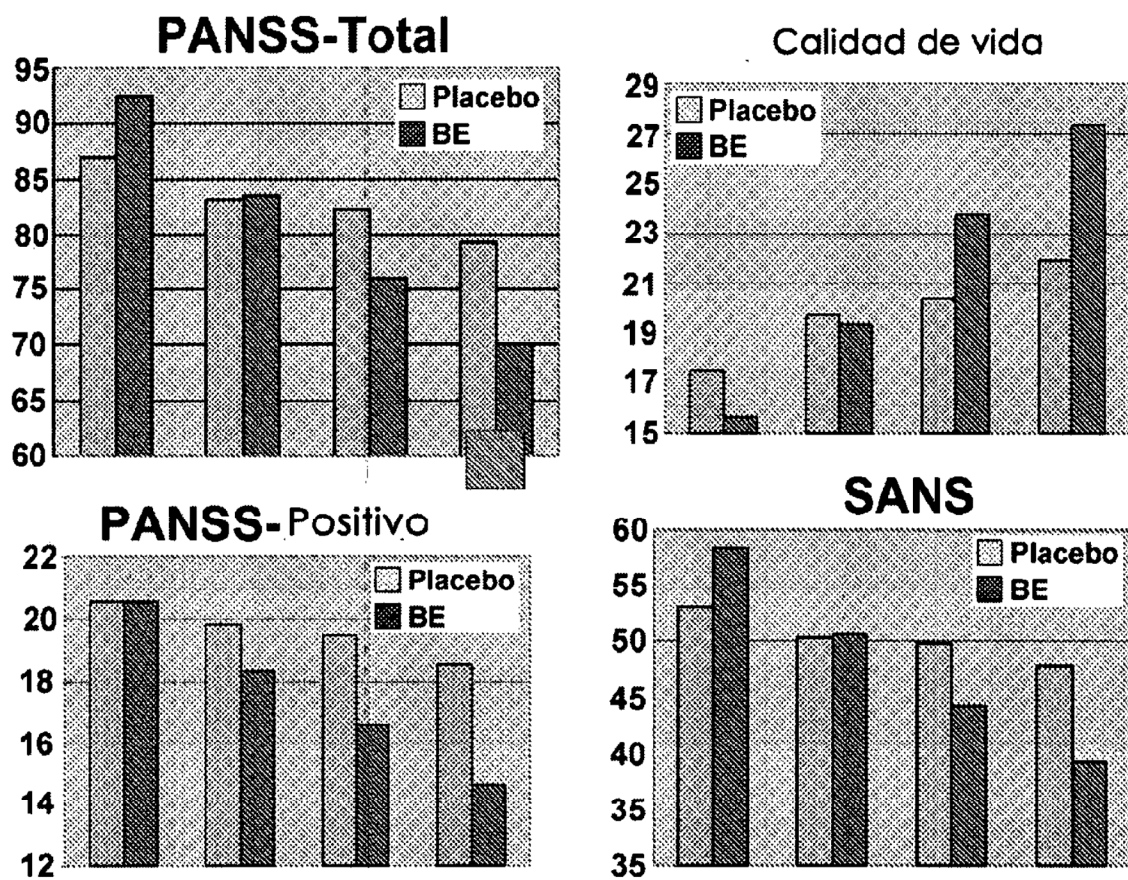


Fig. 3