

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 956**

51 Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2012 PCT/IL2012/050034**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12104852**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12709702 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2670409**

54 Título: **Régimen de dosificación, envase de dispensación de la medicación y usos de los mismos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor**

30 Prioridad:

31.01.2011 US 201161437700 P
09.06.2011 US 201161494907 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2018

73 Titular/es:

SEROTECH, LLC (100.0%)
1209 Orange Street Corporation Trust Center
Wilmington, Delaware 19801, US

72 Inventor/es:

HERESCO-LEVY, URIEL y
JAVITT, DANIEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 673 956 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

Régimen de dosificación, envase de dispensación de la medicación y usos de los mismos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor

- 5 **Antecedentes de la invención**
- 10 La depresión mayor es un síndrome clínico que incluye un estado de ánimo triste persistente o una pérdida de interés en actividades, que persiste durante al menos dos semanas en ausencia de tratamiento. Los síntomas de la depresión mayor se miden normalmente usando unas escalas de valoración tales como la escala de valoración de la depresión de Hamilton (HAM-D) o el inventario de depresión de Beck (BDI). Además de incluir síntomas relacionados con un estado de ánimo deprimido, la HAM-D también contiene síntomas sensibles a la psicosis, que incluyen elementos para la culpa, la despersonalización / desrealización y la paranoia. La depresión mayor también puede estar asociada con síntomas de ansiedad, que pueden medirse con escalas de valoración tales como la escala de valoración de Hamilton para la ansiedad (HAMA). Los trastornos depresivos se dividen en depresión mayor (DM) y depresión bipolar (DBP). La depresión mayor también puede producirse con y sin características melancólicas. Además, los síntomas depresivos pueden producirse en el contexto de trastornos de ansiedad tales como el trastorno de ansiedad generalizado, trastornos disociaativos, trastornos de personalidad o trastornos de ajuste con un estado de ánimo deprimido (DSM-IV).
- 15 20 Los tratamientos actuales para la depresión mayor consisten principalmente en los antidepresivos antiguos, tales como los inhibidores de la oxidasa de monoamina (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ADT) (por ejemplo, imipramina, amitriptilina, desipramina, clomipramina) que se desarrollaron por primera vez en los años 60, y agentes más nuevos tales como los antidepresivos tetracíclicos (TeCA) (por ejemplo, mianserina, mirtazapina), los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y de serotonina/noradrenalina (IRSN) (por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, duloxetina, venlafaxina, dapoxetina, indalpina, valzodona). Los IMAO y los ADT se consideran agentes de "un espectro más amplio" que los ISRS / IRSN que fueron desarrollados posteriormente.
- 25 30 Sin embargo, las estrategias de tratamiento actual tienen unas limitaciones importantes. Únicamente el 60-65 % de los pacientes responde al régimen inicial, y entre los que responden, menos de la mitad alcanza una remisión o se libera de los síntomas. A los individuos que no responden a una primera tanda de tratamiento antidepresivo a menudo se les cambia a un fármaco diferente, con unos resultados que son generalmente modestos y graduales.
- 35 40 Los antipsicóticos pueden dividirse en típicos (por ejemplo, clorpromazina, haloperidol) frente a los atípicos (por ejemplo, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, clozapina) basándose en la unión al receptor, los efectos preclínicos y el perfil de efectos secundarios. También hay muchos agentes antipsicóticos, incluyendo quetiapina, risperidona, olanzapina y aripiprazol, indicados para el tratamiento de la depresión tanto en la depresión mayor como en los trastornos bipolares.
- 45 50 Los ADT y los ISRS muestran aproximadamente la misma eficacia en el tratamiento de las formas no melancólicas de depresión, lo que sugiere unos mecanismos de acción solapantes pero diferenciables. Los ADT como grupo muestran una actividad antipsicótica limitada, solos o en combinación con antipsicóticos, pero pueden ser eficaces en el tratamiento de síntomas depresivos persistentes en pacientes esquizofrénicos estabilizados. Se ha demostrado que los ADT empeoran la psicosis en pacientes con una esquizofrenia aguda descompensada, pero no tienen relativamente ningún efecto sobre la psicosis durante la fase crónica de la enfermedad. Por el contrario, los ISRS y los TeCA pueden mejorar los síntomas psicóticos además del tratamiento de la depresión en la esquizofrenia resistente, lo que sugiere un mecanismo de acción diferencial y una potencia antipsicótica leve.
- 55 60 Una depresión resistente al tratamiento se refiere a una forma de depresión que responde poco ante los tratamientos disponibles actualmente (por ejemplo, <http://www.nimh.nih.gov/trials/practical/stard/index.shtml> junio de 2011) y puede tener unos mecanismos etiopatológicos subyacentes diferentes en comparación con otras formas de depresión. No se ha demostrado que las combinaciones de antidepresivos sean superiores frente a una monoterapia para la depresión persistente, y normalmente aumentan el riesgo de efectos secundarios, y no se recomienda.
- 65 El riesgo de suicidio aumenta significativamente en los trastornos depresivos, pero puede responder de forma diferente a la medicación con respecto a los síntomas depresivos como un todo. Cuando se produce el suicidio, a menudo está acompañado por sentimientos de inutilidad o de culpa inapropiada, así como los pensamientos recurrentes sobre la muerte o la idea de suicidio y la culpa son unos indicadores de suicidio aceptados. Aunque el riesgo de suicidio aumenta en los sujetos con un trastorno depresivo, las medicaciones usadas hasta la fecha para tratar normalmente los trastornos depresivos paradójicamente aumentan las tendencias suicidas.
- Las teorías más actuales sobre la depresión se centran en los sistemas cerebrales serotoninérgico y/o noradrenérgico. El glutamato es un neurotransmisor cerebral alternativo que ha sido estudiado hasta un grado limitado en relación con la depresión o con otros trastornos afectivos. El glutamato se une a varios tipos de receptores que incluyen los receptores de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDAR). Los NMDAR contienen

múltiples sitios de unión que incluyen un sitio agonista para el glutamato y un sitio de modulación alostérica (también conocido como receptor de glicina B, receptor de glicina insensible a la estricnina) sensible a los aminoácidos cerebrales endógenos glicina y D-serina. Los agonistas en el sitio de la glicina aumentan la activación de los NMDAR en respuesta al glutamato, mientras que los antagonistas disminuyen la activación de los NMDAR.

5 Los agonistas y los antagonistas funcionales en el sitio de la glicina pueden ser identificados usando ensayos electrofisiológicos bien validados, tales como la modulación de las respuestas mediadas por el receptor del NMDA frente a los agonistas del sitio de glutamato del NMDA, o ensayos de radioreceptor, tales como la modulación de la unión al sitio de unión del canal del receptor de la PCP del NMDA. Los agonistas y los antagonistas del sitio de la glicina también pueden distinguirse basándose tanto en la electrofisiología como en la unión al receptor con respecto a compuestos tales como la fenciclidina (PCP) o la ketamina que se unen al sitio del canal (también conocido como receptor de la PCP, sitio del antagonista no competitivo) del NMDAR. Los agonistas y los antagonistas eficaces pueden ser identificados, por ejemplo, como los compuestos con una afinidad < 100 nM por su objetivo y una selectividad > 10 veces con respecto a otros objetivos relevantes. Los agonistas parciales se definen como los compuestos que tienen una eficacia reducida para inducir un cambio conformacional en los receptores (normalmente del 40-80 %) con respecto a los agonistas totales, y que pueden inducir efectos agonistas a una dosis baja, pero efectos agonistas a una dosis alta.

20 Relativamente pocos estudios han investigado las mediciones relacionadas con el glutamato o el NMDAR en la depresión. En la medida en que ha sido estudiada, se ha sugerido que la depresión está asociada con una función reducida en el NMDAR (por ejemplo, Frye et al., 2007). Sumiyoshi et al. (2004) no encontraron ninguna diferencia en los niveles plasmáticos de glicina con respecto a los controles. Por el contrario, otros estudios han relacionado unos elevados niveles de glicina con una baja a respuesta a los ISRS, posiblemente en asociación con anomalías en el gen de la hidroxilasa de glicina (descarboxilante) (también conocida como descarboxilasa, GLDC), lo que sugiere que la depresión resistente al tratamiento puede constituir una forma etiológicamente distinta del trastorno (Ji et al., 2011). La depresión puede ser modelada en roedores usando ensayos tales como la indefensión aprendida, el nado forzado o las pruebas de suspensión por la cola. Actualmente no hay ningún modelo animal que sea específicamente sensible a la depresión resistente al tratamiento. También se han notificado unos elevados niveles de glicina en la manía recurrente. Por ejemplo, Hoekstra et al., 2006 notificaron unos niveles plasmáticos medios de $283,3 \pm 102,7$ para los pacientes maníacos frente a una media de $224,0 \pm 51,5$ para los controles ($p = ,02$).

35 Recientemente, también se ha demostrado que el antagonista no competitivo del NMDAR ketamina tiene efectos antidepresivos en seres humanos cuando se ensaya en individuos con una depresión resistente al tratamiento. El compuesto muestra unos efectos similares tanto en la depresión unipolar como en la bipolar. Otros antagonistas no competitivos del NMDAR, tales como el MK-801, también muestran unos efectos antidepresivos en modelos animales. Sin embargo, los efectos antidepresivos inducidos por la ketamina están asociados con una exacerbación en la psicosis, lo que reduce en gran medida su utilidad en situaciones clínicas.

40 Un reciente ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo con enmascaramiento doble que evalúa el antagonista selectivo de la subunidad NMDAR-2B, el CP-101.606, encontró que este agente también inducía unos efectos antidepresivos significativos y relativamente rápidos en pacientes con una DM resistente al tratamiento. Sin embargo, al igual que con la ketamina, el CP-101.606 se usó mediante una infusión IV intermitente, lo que limita su utilidad clínica. Además, al igual que con la ketamina, aparecieron unos significativos efectos disociativos durante la infusión del CP-101.6060. Otros antagonistas del NMDAR, tales como la memantina, no han mostrado ningún resultado clínico beneficioso. Basándose en la ausencia de eficacia de la memantina, se ha sugerido que la infusión intravenosa podría ser crítica para el efecto del tratamiento antidepresivo.

50 La D-cicloserina es un compuesto actualmente aprobado para el tratamiento de la tuberculosis (TB). Los efectos psicotrópicos de la cicloserina fueron apreciados a finales de los años 50 en pacientes que estaban siendo tratados de TB. En un informe inicial, los efectos de la cicloserina se apreciaban en síntomas tales como anorexia, e insomnio. Sin embargo, no se realizaron diagnósticos psiquiátricos formales. Adicionalmente, la cicloserina estaba recomendada principalmente para tratamientos de la tensión y de insomnio, por oposición a una depresión.

55 Los estudios adicionales formales con la D-cicloserina no se llevaron a cabo hasta los años 80, cuando se observó que la D-cicloserina funciona como un agonista parcial (agonista/antagonista mixto) en el sitio de unión de la glicina del NMDAR, predominando los efectos agonistas a una dosis baja y predominando los efectos antagonistas a una dosis alta. En comparación con la glicina, la D-cicloserina muestra una eficacia de aproximadamente el 50 % en la estimulación de los receptores de NMDA cuando se usa a la concentración máxima.

60 Debido a su capacidad para unirse al NMDAR y debido a las teorías que relacionan el NMDAR con la esquizofrenia, se ha estudiado la D-cicloserina en la esquizofrenia resistente al tratamiento. A unas dosis bajas, se ha averiguado que la D-cicloserina produce unos efectos beneficiosos en algunos, pero no en todos, los estudios, y puede exacerbar los síntomas en los individuos que reciben clozapina. Adicionalmente, a unas dosis más altas (> 250 mg), sin embargo, la D-cicloserina exacerba la psicosis y por lo tanto, según el prospecto del envase, está contraindicada en la esquizofrenia, la depresión y los trastornos de ansiedad.

También se ha evaluado la D-cicloserina en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, el TEPT y la mejora del aprendizaje y la memoria a unas dosis de 50-500 mg, con el principal objetivo de mejorar la función del NMDAR. Además, se ha reivindicado el uso de la D-cicloserina para mejorar la capacidad intelectual a unas dosis de hasta 100 mg, y para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos neuropsiquiátricos a unas dosis de hasta 500 mg. También se ha enseñado que la D-cicloserina puede ser útil para aumentar la capacidad intelectual en la enfermedad de Parkinson.

En estudios tanto de ansiedad como de esquizofrenia, se ha apreciado que los efectos de la D-cicloserina pueden disminuir con el tiempo durante un tratamiento repetido, dando lugar a que algunos aconsejen un uso semanal, en lugar de diario, de la D-cicloserina. Cuando se usa como un potenciador de la terapia de comportamiento para la ansiedad, la D-cicloserina se usa puntualmente en combinación con sesiones de terapia de comportamiento.

La investigación con D-cicloserina en modelos preclínicos tampoco ha sugerido su utilidad a elevadas dosis en el tratamiento de la depresión. Se ha notificado que los agonistas parciales del NMDAR, en particular el ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACPC), presentan eficacia en modelos animales, pero todavía no han sido ensayados en estudios con seres humanos. Cuando se usa en estos modelos, se apreció que la D-cicloserina tenía unos efectos sin coherentes y que era menos eficaz que el ACPC o la imipramina. Adicionalmente, los efectos sólo se observan a la dosis más baja ensayada, cuestionando el tratamiento con una dosis alta en seres humanos. En los modelos animales de depresión también se ha observado tolerancia a lo largo de las semanas, argumentando en contra del uso sostenido a largo plazo.

Se averiguó que la D-cicloserina notificada para su uso a una dosis de 250 mg/día no tenía ningún efecto significativo sobre los síntomas de la depresión mayor y además, la información sobre prescripción disponible habitualmente establece que el uso de la cicloserina está contraindicado en los individuos con antecedentes de epilepsia, de depresión, de ansiedad grave o de psicosis (Lilly. Información de prescripción de las cápsulas de Seromycin (cicloserina). Indianápolis, IN; 28 de abril de 2005).

Sumario de la invención

En una realización, esta invención proporciona D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en un sujeto que lo necesita, mediante un régimen de dosificación oral diario que consiste esencialmente en dos principios activos, en el que un primer de dichos dos principios activos es D-cicloserina a una dosis diaria de desde aproximadamente 500 mg/día - 1200 mg/día y en el que un segundo de dichos dos principios activos es venlafaxina o un agente antipsicótico, agente antipsicótico que también está aprobado para el tratamiento de la depresión.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente antipsicótico, agente antipsicótico que también está aprobado para el tratamiento de la depresión.

En algunas realizaciones, el agente antipsicótico se selecciona entre el grupo que consiste en quetiapina, risperidona, olanzapina y aripiprazol.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se proporciona a una dosis subterapéutica, si el segundo agente terapéutico se proporcionara de forma individual.

En algunas realizaciones, los dos principios activos se proporcionan en una única composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido previamente un tratamiento con un agente antidepresivo.

En algunas realizaciones, dicho agente antidepresivo es ketamina. En algunas realizaciones, el agente antidepresivo es un agente anti-NMDA.

En algunas realizaciones, los pacientes tienen unos niveles plasmáticos de glicina previos al tratamiento > 300 µM.

En algunas realizaciones, el sujeto posee un polimorfismo para un alelo de la GLDC. En algunas realizaciones, el sujeto posee un polimorfismo en el *locus* rs10975641, rs11789777, rs10975734, rs1658957, rs11612037, rs7485577, rs2988418, rs1755615 o rs12004478 del gen GLDC.

En algunas realizaciones, el sujeto padece manía, o en algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno bipolar.

En algunas realizaciones, la invención proporciona D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una la depresión resistente al tratamiento, mediante un régimen de dosificación oral que comprende:

- una segunda dosis de 50 - 300 mg/día de D-cicloserina durante entre 1 y 5 días, seguida de:

- una segunda dosis de 300 - 600 mg/día de D-cicloserina durante entre 5 y 20 días, seguida de:
- una tercera dosis de desde 600 - 800 mg/día de D-cicloserina durante entre 21 días y 28 días, seguida de:
- 5 • una cuarta dosis de desde 800 - 1200 mg/día de D-cicloserina durante entre 29 días y 43 días.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable que contiene múltiples unidades de dosificación de los medicamentos que comprende un régimen de dosificación oral de D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento, de tal forma que se proporciona un régimen complejo de dichos medicamentos para su consumo por parte de un paciente durante el periodo de tiempo necesario para el tratamiento de la depresión, incluyendo dicho envase unas primeras píldoras que comprenden 50 - 300 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 1 y 5 días, seguido de unas segundas píldoras que comprenden 300 - 600 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 5 y 20 días, seguido de unas terceras píldoras que comprenden desde 600 - 800 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 21 días y 28 días, seguido de unas cuartas píldoras que comprenden 800 - 1200 mg/día de D-cicloserina durante entre 29 días y 43 días, en el que el envase conserva y presenta dichos medicamentos en unas ubicaciones individuales identificadas por indicios visiblemente discernibles que identifican el programa de administración de los medicamentos contenidos respectivamente, en el mismo.

20

Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona, en algunas realizaciones, unos regímenes de dosificación orales, que son útiles en el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento.

25

En algunas realizaciones, la invención proporciona D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en un sujeto que lo necesita, mediante un régimen de dosificación oral diario que consiste esencialmente en dos principios activos, en el que un primer de dichos dos principios activos es D-cicloserina a una dosis diaria de desde aproximadamente 500 mg/día - 1200 mg/día y en el que un segundo de dichos dos principios activos es venlafaxina o un agente antipsicótico, agente antipsicótico que también está aprobado para el tratamiento de la depresión.

30

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente antipsicótico, agente antipsicótico que también está aprobado para el tratamiento de la depresión

35

En algunas realizaciones, el agente antipsicótico se selecciona entre el grupo que consiste en quetiapina, risperidona, olanzapina y aripiprazol

En algunas realizaciones, los dos principios activos se proporcionan en una única composición farmacéutica, y en algunas realizaciones, la invención contempla un kit o un paquete dispensador combinado que contiene cada uno de los dos principios activos.

40

Debe entenderse que la invención contempla la administración conjunta de cualquiera de los dos principios activos a un sujeto, tanto si dicha administración es combinada en una única formulación como en formulaciones individuales, y tanto si dicha administración es coincidente como escalonada.

45

En algunas realizaciones, el sujeto padece manía, o en algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno bipolar.

Esta invención proporciona, en algunas realizaciones, unos regímenes de dosificación escalonados, unos envases de dispensación de medicación para proporcionar los mismos y el uso de los mismos en métodos para el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento, mediante lo cual se proporciona de forma segura una dosis de hasta 2000 mg/ de D-cicloserina a un sujeto, dando como resultado un tratamiento eficaz de la depresión y sin promover la psicosis en el sujeto.

50

En una realización, esta invención proporciona D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento, mediante un régimen de dosificación oral que comprende:

55

- una primera dosis de 50 - 300 mg/día de D-cicloserina durante entre 1 y 5 días, seguida de:
- una segunda dosis de 300 - 600 mg/día de D-cicloserina durante entre 5 y 20 días, seguida de:
- una tercera dosis de desde 600 - 800 mg/día de D-cicloserina durante entre 21 días y 28 días, seguida de:
- 65 • una cuarta dosis de desde 800 - 1200 mg/día de D-cicloserina durante entre 29 días y 43 días.

60

65

En algunas realizaciones, la primera dosis comprende 250 mg/día de D-cicloserina durante 3 días, en algunas realizaciones, la segunda dosis comprende 500 mg/día de D-cicloserina durante 18 días, en algunas realizaciones, la tercera dosis comprende 750 mg/día de D-cicloserina durante 7 días, en algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende 1000 mg/día de D-cicloserina durante 18 días y en algunas realizaciones, la invención proporciona la administración del régimen de dosificación combinado según este aspecto. En algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende entre 775 - 2000 mg/día de D-cicloserina

En algunas realizaciones, la primera dosis comprende 250 mg/día de D-cicloserina desde el día 0-7, en algunas realizaciones, la segunda dosis comprende 500 mg/día de D-cicloserina desde el día 12-20, en algunas realizaciones, la tercera dosis comprende 750 mg/día de D-cicloserina desde el día 18 - 25 días, en algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende 1000 mg/día de D-cicloserina desde el día 25-35 días y en algunas realizaciones, la invención proporciona la administración del régimen de dosificación combinado según este aspecto. En algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende entre 775 - 2000 mg/día de D-cicloserina desde el día 30-40. En algunas realizaciones, la primera dosis comprende 250 mg/día de D-cicloserina desde el día 0-7, o cualquier número de días en dicho intervalo, tales como, por ejemplo, los días 1-3, 1-4, 1-5, etc. En algunas realizaciones, la segunda dosis comprende 500 mg/día de D-cicloserina desde el día 4-21, o cualquier número de días en dicho intervalo, tales como, por ejemplo, los días 4-16, 5-21, 7-21, etc. En algunas realizaciones, la tercera dosis comprende 750 mg/día de D-cicloserina desde el día 20 - 35 días, o cualquier número de días en dicho intervalo, tales como, por ejemplo, los días 22-28, 21-30, 22-35, etc. En algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende 1000 mg/día de D-cicloserina desde el día 36-50 días o cualquier número de días en dicho intervalo, tales como, por ejemplo, los días 29-42, 33-50, 31-45, etc. En algunas realizaciones, la invención proporciona la administración del régimen de dosificación combinado según este aspecto.

Sorprendentemente, los Inventores han averiguado en el presente documento que unas dosis más altas de D-cicloserina pueden ser significativamente bien toleradas, tratando la depresión sin ningún signo de desarrollar psicosis en el sujeto, cuando la D-cicloserina se combina con un agente antidepresivo, especialmente cuando el programa de tratamiento con las dosis aumenta con el tiempo de una forma relativamente lenta y fija. Adicionalmente, la combinación de D-cicloserina más un antidepresivo es más eficaz que el tratamiento únicamente con el antidepresivo.

En algunas realizaciones, los regímenes de dosificación descritos en el presente documento proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de D-cicloserina, según los regímenes descritos en el presente documento, proporcionando una terapia eficaz para la depresión.

En algunas realizaciones, se entiende que la referencia a una cantidad "eficaz" o a una "cantidad terapéuticamente eficaz" de D-cicloserina o de otros agentes terapéuticos mencionados en el presente documento, es una cantidad no tóxica pero suficiente de la misma para proporcionar el efecto deseado. En una terapia de combinación de la presente invención, una "cantidad eficaz" de un componente de la combinación es la cantidad de ese componente que es eficaz para proporcionar el efecto deseado cuando se usa en combinación con los demás componentes de la combinación. La cantidad que es "eficaz" varía entre un sujeto y otro dependiendo de la edad y del estado general del individuo, del agente o agentes activos en particular, y similares. Por lo tanto no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una cantidad "eficaz" apropiada puede ser determinada en cualquier caso individual por el experto habitual en la materia usando una experimentación rutinaria.

Los términos "tratar" y "tratamiento" según se usan en el presente documento se refieren a una reducción en la gravedad y/o en la frecuencia de los síntomas, a la eliminación de los síntomas y/o de la causa subyacente, a la prevención de la aparición de los síntomas y/o de su causa subyacente, y a la mejora o la curación del daño. Por lo tanto, por ejemplo, "tratar" a un paciente implica la prevención de un trastorno en particular o de un acontecimiento fisiológico adverso en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático.

La D-cicloserina, o DCS, se refiere a la sustancia química D-cicloserina (nombre registrado del CA: 3-isoxazolidinona, 4-amino-, (4R)- (9CI); n° de registro del CAS 68-41-7), o a las sales farmacéuticamente aceptable de la misma. La DCS es un fármaco aprobado por la FDA (Food and Drug Administration de los Estados Unidos) para el tratamiento de la tuberculosis, y es comercializado por Eli Lilly and Company con el nombre de Seromycin®. La DCS es un análogo estructural de la D-alanina, y es un antibiótico de amplio espectro producido por algunas cepas de *Streptomyces orchidaceus* y de *S. garphalus*.

Se proporcionan indicios y están dispuestos adyacentes a las columnas y las filas para mostrar los días habituales y las semanas sucesivas. Por lo tanto, el envase proporciona un programa de dosificación que impide los acontecimientos adversos como resultado de una mala dosificación. Como resultado, el envase según la presente invención proporciona un método más seguro y consecuentemente más beneficioso para permitir el cumplimiento terapéutico con el régimen.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un régimen que comprende además la administración de un segundo agente terapéutico para el tratamiento de la depresión.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico comprende un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), un antipsicótico aprobado para el tratamiento de la depresión, o una combinación de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede comprender cualquier agente según se describe y/o se ejemplifica en el presente documento, por ejemplo, el segundo agente terapéutico puede comprender antidepresivos, tales como inhibidores de la oxidasa de monoamina (IMAO), ADT tales como, pero no se limitan a, imipramina, amitriptilina, desipramina, clomipramina, TeCA tales como mianserina, mirtazapina, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y de serotonina/noradrenalina (IRSN), tales como fluoxetina, fluvoxamina,
10 paroxetina, citalopram, escitalopram, duloxetina, venlafaxina y otros, como apreciará el artesano experto.

En algunas realizaciones, el régimen comprende la administración de un segundo agente terapéutico que es un antidepresivo, y dicha dosis cumple con las directrices de prescripción convencionales.

15 En algunas realizaciones, el régimen comprende un segundo agente terapéutico que es una medicación psicotrópica.

En algunas realizaciones, el régimen comprende un segundo agente terapéutico que es venlafaxina, y en algunas realizaciones, la venlafaxina está a una dosis de 25-500 mg.

20 En algunas realizaciones, el régimen comprende un segundo agente terapéutico que es quetiapina, y en algunas realizaciones, la quetiapina está a una dosis de 50-1000 mg.

25 En algunas realizaciones, el régimen comprende D-cicloserina a una dosis de entre 500-1200 mg y un antidepresivo según se describe en el presente documento, en el que dicho régimen es particularmente adecuado para un paciente que previamente está recibiendo D-cicloserina sola a una dosis de menos de 250 mg.

En algunas realizaciones, el régimen incluye un segundo agente terapéutico, que es un anti-ansiolítico o un estabilizante del estado de ánimo.

30 En algunas realizaciones, el anti-ansiolítico incluye, entre otros, ISRS, Atarax, Benadril, azaspironas, benzodiazepinas, tales como Ativan, Centrax, Dalmane, Klonopin, Librium, Paxipam, Restoril, Serax, Tranxene, Valium, Xanax, betabloqueantes, tales como Inderal, Tenormin y otros, como apreciará el artesano experto.

35 En algunas realizaciones, los estabilizantes del estado de ánimo pueden comprender litio, ácido valproico, carbamazepina, Eskalith, carbonato de litio, Lithonate, Depakote, Divalproex Sodium, Gabatril, Tiagabina, Zyprexa, Olanzapina y otros, como apreciará el artesano experto.

40 En algunas realizaciones, el régimen comprende la administración de un segundo agente terapéutico a una dosis que es considerada subóptima para el tratamiento de la depresión en dicho sujeto cuando se está tratando dicho sujeto únicamente con dicho segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, dicha administración del segundo agente terapéutico puede ajustarse en disminución, por ejemplo, según aumenta la dosis de D-cicloserina en un sujeto, la dosis del segundo agente terapéutico puede ser disminuida gradualmente con el tiempo. En una realización, la invención contempla alcanzar los niveles máximos de tratamiento tanto de D-cicloserina inicialmente,
45 como seguido de una reducción gradual del segundo agente terapéutico.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable que contiene múltiples unidades de dosificación de medicamentos que comprenden un régimen de dosificación oral de D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento de tal forma que se proporciona un régimen complejo de dichos medicamentos para su consumo por parte de un paciente durante el periodo de tiempo necesario para tratar la depresión, incluyendo dicho envase unas primeras píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral que comprenden 50 - 300 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 1 y 5 días, seguido de unas segundas píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral que comprenden 300 - 600 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 5 y 20 días, seguido de unas terceras píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral que comprenden entre 600 - 800 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 21 días y 28 días, seguido de unas cuartas píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral que comprenden 800 - 1200 mg/día de D-cicloserina durante entre el día 29 - 43 días, en el que el envase conserva y presenta dichos medicamentos en unas ubicaciones separadas identificadas por indicios visiblemente discernibles que identifican el programa de administración de los medicamentos contenidos respectivamente en el mismo.
50
55
60

En algunas realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable contiene específicamente unas primeras píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral que comprenden una dosis de 250 mg/día de D-cicloserina. En algunas realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable contiene específicamente unas segundas píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral que comprenden una dosis de 500 mg/día de D-cicloserina durante 18 días. En algunas
65

realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable contiene específicamente unas terceras píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral que comprenden una dosis de 750 mg/día de D-cicloserina durante 7 días. En algunas realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable contiene específicamente unas cuartas píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral que comprenden una dosis de 1000 mg/día de D-cicloserina durante 18 días. En algunas realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable contiene específicamente las primeras, las segundas, las terceras y las cuartas píldoras según se describe según este aspecto.

En algunas realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable es un envase alveolado, que contiene múltiples píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral localizadas individualmente, que difieren en su contenido según los agrupamientos deseados, por ejemplo, en el que las primeras píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral están en una parte de una primera fila o en una única fila, o en una fila y en una porción adicional de una fila posterior, y contienen un indicio en particular, y las segundas píldoras, cápsulas u otras formas de dosificación oral están agrupadas en una parte de una fila posterior o en dicha fila, o en una fila y en una porción adicional de una fila posterior, y contienen un indicio en particular, y así sucesivamente para cada una de las formas de dosificación contempladas.

En algunas realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable es desechable.

En algunas realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable comprende un segundo agente terapéutico para el tratamiento de la depresión contenido y presentado en una ubicación aparte que dicho envase, y dicho segundo agente terapéutico está identificado por indicios visiblemente discernibles que distinguen al mismo de dichas primeras, segundas, terceras y cuartas píldoras. Dicho segundo agente terapéutico puede ser cualquiera según se describe en el presente documento, y como apreciará el artesano experto.

En algunas realizaciones, el envase de dispensación de la medicación farmacéuticamente aceptable comprende un segundo agente terapéutico a una dosis que es considerada subóptima para el tratamiento de la depresión en dicho sujeto cuando se trata dicho sujeto únicamente con dicho segundo agente terapéutico, según se describe anteriormente en el presente documento.

En algunas realizaciones de la presente invención hay dispuestos diferentes conjuntos de comprimidos, cápsulas u otras formas de dosificación oral en diferentes filas, estando cada fila indicada por una semana sucesiva, y estando indicada cada columna como un día diferente de la semana. En esta realización, los conjuntos de comprimidos con dosis crecientes están dispuestos en receptáculos en las filas indicadas según cambia la dosis sucesiva.

Se apreciará que la disposición formal de las diferentes dosis en el envase de dispensación de la medicación puede ser según cualquier plan o patrón, por ejemplo, las formas de dosificación pueden estar dispuestas en diferentes columnas, estando cada columna o parte sucesiva de la misma indicada como una dosis sucesiva, mientras que cada fila puede indicar, por ejemplo, un día en particular de la semana.

En otra realización de la presente invención, el envase de dispensación de la medicación para permitir el cumplimiento terapéutico de un régimen de dosis cambiantes de medicación a lo largo de un periodo de tiempo incluye un protector que tiene una matriz o receptáculos, incluyendo la matriz una pluralidad de columnas y una pluralidad de filas. En esta realización, se proporciona una pluralidad de conjuntos de comprimidos con cada conjunto, estando dispuestos en los receptáculos de una pluralidad de filas adyacentes o de una pluralidad de columnas adyacentes. Esta pluralidad puede ser de dos, y cada comprimido de un conjunto tiene una dosis común de medicación y una dosis diferente a la de un comprimido u otra forma de dosificación oral de un conjunto diferente.

En algunas realizaciones, según este aspecto, los pares de filas adyacentes pueden tener diferentes conjuntos de formas de dosificación oral, por ejemplo, que permiten el cambio de la dosis a lo largo de un periodo de tiempo de varias semanas a partir de las diversas dosis o intervalos de dosis presentados en el presente documento.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas al paciente mediante cualquiera, o mediante una combinación, de diversas vías, por ejemplo, mientras que la D-cicloserina puede ser administrada por vía oral, el segundo agente terapéutico administrado, según se describe en el presente documento, puede ser administrado a través de cualquier vía apropiada, por ejemplo, dicho segundo agente terapéutico puede ser proporcionado en forma de una preparación oral, intravenosa, transmucosa (por ejemplo, nasal, vaginal, etc.), pulmonar, transdérmica, ocular, bucal, sublingual, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o *depot* a largo plazo.

En algunas realizaciones, esta invención contempla composiciones que contienen tanto D-cicloserina como un agente terapéutico para el tratamiento de la depresión, en las que la composición está formulada para proporcionar una dosis diaria oral de desde aproximadamente 500 mg/día - 1200 mg/día.

En algunas realizaciones, las composiciones sólidas para administración oral pueden contener portadores o excipientes adecuados, tales como almidón de maíz, gelatina, lactosa, acacia, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato de dicalcio, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lípidos, ácido algínico o ingredientes para

una liberación lenta controlada. Los disgregantes que pueden usarse incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, almidón de maíz, glicolato sódico de almidón y ácido algínico. Algunos aglutinantes para comprimidos que pueden usarse incluyen, sin limitación, acacia, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidona (Povidona), hidroxipropil metil celulosa, sacarosa, almidón y etil celulosa.

5 En algunas realizaciones, las composiciones líquidas para su administración oral preparadas con agua o con otros vehículos acuosos pueden incluir soluciones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen, junto con el (los) compuesto(s) activo(s), agentes humectantes, edulcorantes, agentes colorantes y agentes saborizantes. Mediante los métodos convencionales pueden prepararse diversas composiciones líquidas y en polvo para su inhalación en los pulmones del paciente que se va a tratar.

10 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede ser formulado en forma de una composición inyectable, que puede contener diversos portadores tales como aceites vegetales, dimetilacetamida, dimetilformamida, lactato de etilo, carbonato de etilo, miristato de isopropilo, etanol, polioles (glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares).

15 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede ser formulado en forma de una inyección intravenosa, los compuestos pueden ser administrados mediante un método por goteo, mediante el cual se infunde una composición farmacéutica que contiene el (los) compuesto(s) activo(s) y un excipiente fisiológicamente aceptable.

20 Algunos excipientes fisiológicamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, dextrosa al 5 %, solución salina al 0,9 %, solución de Ringer u otros excipientes adecuados. Para las preparaciones intramusculares, puede disolverse una composición estéril de una forma salina soluble adecuada del compuesto y administrarse en un excipiente farmacéutico tal como agua para inyección, una solución salina al 0,9 % o una solución de glucosa al 5 %, o pueden disolverse las formas *depot* de los compuestos (por ejemplo, decanoato, palmitato, undecilénico, enantato) en aceite de sésamo. Alternativamente, la composición farmacéutica puede ser formulada en forma de una goma de mascar, una piruleta, o similares.

25 Mientras que el régimen de dosificación y los métodos descritos en el presente documento representan un óptimo conseguido mediante la administración por vía oral de la D-cicloserina, el artesano experto apreciará que puede conseguirse una dosis menor con la misma mediante la administración de la D-cicloserina a través de una vía que no experimente un metabolismo de primer paso. Según este aspecto, la dosis puede ser ajustada para ser escalonada consecuentemente, según se presenta para los regímenes de dosificación orales descritos en el presente documento, con unas dosis proporcionalmente menores, para acomodar una vía de administración no oral, y dichas alteraciones deben ser consideradas como un régimen representado de esta invención.

30 En otras realizaciones se contempla que las formulaciones descritas según el presente documento, en particular con respecto a las formulaciones orales, comprendan formulaciones en comprimidos de liberación lenta. Dichas formulaciones de comprimidos de liberación lenta pueden comprender, por ejemplo, formulaciones disponibles comercialmente que contienen medicaciones antidepresivas conocidas, tales como, por ejemplo, Effexor® o Seroquel®, estando aún más fácilmente disponibles en formulaciones de liberación prolongada (XR), sin embargo la formulación puede ser modificada para incorporar adicionalmente la D-cicloserina.

35 En otras realizaciones, se contempla que las formulaciones descritas según el presente documento, en particular con respecto a las formulaciones orales, comprendan formulaciones tanto de acción corta como de liberación prolongada. Las formulaciones de liberación prolongada tienen la ventaja, entre otras, de minimizar la diferencia entre los niveles pico y mínimo del fármaco, y aumentar así la eficacia y/o reducir los efectos secundarios de una medicación.

40 Los métodos para la formulación de los regímenes descritos en el presente documento son bien conocidos, y el artesano experto apreciará que es bastante simple preparar los regímenes de dosificación oral según se describen en el presente documento. Los Solicitantes hacen referencia, por ejemplo, a Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care, Desai A & Lee M (eds), Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2007.

45 La D-cicloserina tiene una semivida relativamente corta en el hombre, y por lo tanto actualmente se usa en una dosificación de BID. En algunas realizaciones de la invención se contemple la dosificación de BID. Según este aspecto, y en algunas realizaciones, dicha consideración asegurará, no obstante, que no se superará la dosis diaria descrita para los regímenes definidos en el presente documento.

50 En algunas realizaciones de la invención, la D-cicloserina está microencapsulada para aumentar su semivida en circulación. Según este aspecto, y en algunas realizaciones, el compuesto microencapsulado se combinaría entonces bien con una medicación antidepresiva que ya es administrada una vez al día (por ejemplo, sertralina, citalopram, aripiprazol) para asegurar que la cicloserina no pueda tomarse sin el antidepresivo acompañante (lo que aumentaría el riesgo de efectos secundarios en el SNC). Alternativamente, el fármaco podría combinarse con un compuesto antidepresivo que ya es administrado normalmente en dosis divididas (por ejemplo, venlafaxina,

quetiapina) y entonces los dos fármacos podrían estar microencapsulados conjuntamente para producir una formulación diaria con una semivida similar para los dos principios activos. La microencapsulación que usa las metodologías convencionales para ello (cotéjese Doshi DH, Oral Drug Delivery Systems, en Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care, Desai A & Lee M (eds), Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2007. págs. 23-43) tales como el uso de materiales de recubrimiento o de sistemas de administración oral basados en una matriz. En una metodología, por ejemplo, los fármacos se mezclan con un agente gelificante tal como hidroxipropilmetil celulosa o hidroxilpropil celulosa, que forma una matriz hidrófila (gel) tras el contacto con el agua que retrasa la liberación del compuesto. Las propiedades de liberación pueden ser reguladas mediante la selección de los agentes gelificantes específicos, como es conocido en la materia (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.948.437; la patente Europea EP20040765928, la patente de Estados Unidos 7.807.195).

Otros compuestos que pueden usarse para controlar la liberación incluyen celulosa, etil celulosa, gelatina, hipromelosa, óxido de hierro y óxido de titanio. En algunos sistemas matriciales, la liberación del fármaco es controlada principalmente por la difusión a través de los poros de la matriz, y no por la erosión de los polímeros. La administración del fármaco también puede ser controlada mediante el uso de sistemas de tipo depósito en los que la liberación es controlada por un gradiente osmótico a través de la membrana de recubrimiento. Pueden elaborarse cápsulas que contienen gránulos con diferentes propiedades de microencapsulación que pueden ser mezclados para conseguir una composición que tenga una velocidad de liberación deseada.

En una realización de la invención, la D-cicloserina es microencapsulada junto con quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma usando un agente gelificante tal como hidroxipropil metil celulosa, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la formulación de liberación sostenida comprende una matriz hidrófila que comprende un agente gelificante, preferentemente hidroxipropil metil celulosa, D-cicloserina, quetiapina y las sales farmacéuticamente aceptable de las mismas, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, la D-cicloserina se combinaría con venlafaxina formulada para cápsulas de liberación prolongada (véase la patente EP 0797991, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad). En esta realización, la D-cicloserina y la venlafaxina se formularían para producir una formulación de liberación prolongada mediante la adición de hidroxipropilmetil celulosa para producir esferoides que contienen los principios activos D-cicloserina y venlafaxina, y recubrir después con un recubrimiento en película para un perfil adicional de liberación retardada y/o prolongada. Las concentraciones de los principios activos, de la HPMC, de los recubrimientos en película y de los otros excipientes podrían ser ajustadas para producir el perfil de liberación prolongada deseado. Por ejemplo, los esferoides podrían contener desde aproximadamente un 0,3-0,6 % de HPMC, y los niveles de recubrimiento podrían contener desde aproximadamente un 6-8 % de recubrimiento en película. Podría usarse celulosa microcristalina en lugar de HPMC según se describe en el documento EP 0797991, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad.

En una realización de la invención, la D-cicloserina se combinaría con venlafaxina formulada para comprimidos de liberación prolongada (véase la patente EP20040765928, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad). En dicha realización se usa un polímero de carboxivinilo como agente para la formación de los comprimidos, junto con la D-cicloserina y la venlafaxina, comprendiendo el carboxivinilo aproximadamente un 8 % - aproximadamente un 40 % p/p del comprimido, lo más preferentemente desde aproximadamente un 10-20 %. También pueden usarse otros excipientes de control de la velocidad, por ejemplo, matrices hidrófilas tales como HPMC, o matrices hidrófobas tales como etil celulosa, ceras o grasas, junto con el polímero de carboxi vinilo, en cuyo caso, la cantidad de polímero de carboxi vinilo puede reducirse con respecto a los valores anteriores. Puede aplicarse un recubrimiento funcional, por ejemplo, un recubrimiento entérico o un recubrimiento de retardo, al comprimido, para retardar y/o prolongar el perfil de liberación del principio activo D-cicloserina y del antidepresivo. Los polímeros de carboxivinilo y los agentes de recubrimiento están disponibles comercialmente, teniendo una utilidad preferente el Eudragit RS30D, el Eudragit RL30D y el Carbopol 971P (B.F. Goodrich, Cleveland, OH) según se describe en el documento EP20040765928, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad.

Para una formulación de liberación retardada, la elección, concentración y composición ideales del agente gelificante, de los recubrimientos funcionales o de otros ingredientes pueden ser determinadas mediante el uso de un líquido gastrointestinal simulado para producir una formulación con una liberación prolongada de la D-cicloserina y del segundo agente antidepresivo, tal como venlafaxina o quetiapina, para producir una formulación con un perfil de liberación prolongada de > 8 h, preferentemente de 8-24 h.

En el presente documento se divulga un método para el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento, comprendiendo dicho método la administración oral de D-cicloserina a un sujeto, en el que dicha D-cicloserina es administrada en un régimen de dosificación como sigue

- una primera dosis de 50 - 300 mg/día de D-cicloserina durante entre 1 y 5 días, seguida de:
- una segunda dosis de 300 - 600 mg/día de D-cicloserina durante entre 5 y 20 días, seguida de:
- una tercera dosis de desde 600 - 800 mg/día de D-cicloserina durante entre 21 días y 28 días, seguida de:

- una cuarta dosis de desde 800 - 1200 mg/día de D-cicloserina durante entre día 29 - 43.

En el presente documento se divulga el uso de D-cicloserina en la preparación de un medicamento o de un kit, formulados para proporcionar un régimen de dosificación como sigue

- 5
- una primera dosis de 50 - 300 mg/día de D-cicloserina durante entre 1 y 5 días, seguida de:
 - una segunda dosis de 300 - 600 mg/día de D-cicloserina durante entre 5 y 20 días, seguida de:
 - una tercera dosis de desde 600 - 800 mg/día de D-cicloserina durante entre 21 días y 28 días, seguida de:
 - una cuarta dosis de desde 800 - 1200 mg/día de D-cicloserina durante entre 29 días y 43 días; para el
- 10 tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento, en el que dicha D-cicloserina está formulada para su administración oral a un sujeto.

En algunas realizaciones, según este aspecto, la primera dosis comprende 250 mg/día de D-cicloserina durante 3 días, y en algunas realizaciones, la segunda dosis comprende 500 mg/día de D-cicloserina durante 18 días y en algunas realizaciones, la tercera dosis comprende 750 mg/día de D-cicloserina durante 7 días y en algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende 1000 mg/día de D-cicloserina durante 18 días, y en algunas realizaciones, la primera, la segunda, la tercera y la cuarta dosis comprenden las descritas según con este aspecto.

En algunas realizaciones, el método comprende además la administración de un segundo agente terapéutico para el tratamiento de la depresión en dicho sujeto. En algunas realizaciones, los medicamentos según los usos descritos de esta invención comprenden además un segundo agente terapéutico para el tratamiento de la depresión en dicho sujeto.

Según este aspecto, el método no está limitado en términos de la cronología de la administración del segundo agente terapéutico, de forma que los métodos de esta invención contemplan un sujeto que ya se ha tratado con un segundo agente terapéutico, o un sujeto no tratado simultáneamente con D-cicloserina y el segundo agente terapéutico, o en algunas realizaciones el sujeto se trata inicialmente con D-cicloserina, y después se le administra un segundo agente terapéutico, y cada uno de estos escenarios representa una realización de esta invención. Dicho segundo agente terapéutico será cualquier agente tal como se ha descrito en el presente documento, incluyendo un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), un antipsicótico aprobado para el tratamiento de la depresión, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, según los usos de esta invención, el régimen comprende la administración de un segundo agente terapéutico a una dosis que es considerada subóptima para el tratamiento de la depresión en dicho sujeto cuando se está tratando dicho sujeto únicamente con dicho segundo agente terapéutico.

La culpa es un conocido marcador indirecto de suicidio, y como se muestra a continuación en el presente documento, se observó una reducción significativamente mayor ($p = .01$) en la culpa en los pacientes a los que se les había administrado D-cicloserina con respecto a los pacientes que sólo recibieron placebo.

La presente invención también contempla que los usos de esta invención son adecuados, en particular, en una población que muestra un patrón de expresión alélica menor para el gen de la GLDC coherente con una población con una depresión resistente al tratamiento. Como se describe a continuación en el presente documento, varios de los participantes mostraron una distribución del genotipo coherente con la elevada frecuencia alélica menor en una depresión resistente al tratamiento, y dichos sujetos respondían al régimen terapéutico administrado.

Por lo tanto, la invención contempla específicamente, en forma de ciertas realizaciones de la misma, que los métodos y los usos según se describen en el presente documento puedan ser específicamente para un sujeto o una población que tiene una predilección genética a una depresión resistente al tratamiento.

En algunas realizaciones, según los métodos de esta invención, al sujeto se le proporciona un envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable según se describe en el presente documento como parte del método terapéutico.

Según se describe en el Textbook of INTERNAL MEDICINE, Kelley, et al. (eds.), Part X: Neurology, capítulo 469: Major Psychiatric Disorders, (J. Lippincott Co., Filadelfia), págs. 2198-2199 (1992), la depresión puede aparecer en cualquier momento de la vida y es al menos dos veces más común en las mujeres que en los hombres. Los pacientes a menudo se presentan sin la sensación subjetiva de estar deprimidos pero se quejan de síntomas somáticos de depresión, lo más habitualmente fatiga, alteraciones en el sueño o impotencia. Los pacientes pueden describir un estado de ánimo triste, melancólico, bajo, irritable o ansioso, así como estar deprimidos. El diagnóstico de la depresión mayor se basa bien en un cambio notable en el estado de humor que es prominente, generalmente persiste a lo largo del día y se produce todos los días durante al menos 2 semanas, o bien en un interés o placer notablemente disminuido en la mayoría de las actividades a lo largo de un periodo similar. El diagnóstico requiere que se presenten al menos cuatro de los siguientes síntomas prácticamente cada día durante un periodo de 2 semanas: pérdida significativa de peso (o ganancia de peso en algunos pacientes más jóvenes), importantes

alteraciones en el sueño, agitación o retraso con bradilalia, fatiga, sentimientos de inutilidad y culpa, lentitud de pensamiento y desesperanza.

5 La depresión puede estar asociada asimismo con los síntomas de una enfermedad (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico) o como un efecto secundario del tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, con una terapia antihipertensiva). Una forma de depresión, la depresión posparto, se ha encontrado habitualmente en las mujeres durante el periodo posterior al parto.

10 Los métodos y los materiales de esta invención son por lo tanto adecuados para el tratamiento de la depresión o de los síntomas de la depresión asociados con otras enfermedades, como se describe en el presente documento.

15 Los ensayos clínicos con seres humanos para el tratamiento de la depresión son bien conocidos en la técnica, preferentemente en estudios con enmascaramiento que evalúan sujetos con enmascaramiento a los que se les han proporcionado muestras del agente activo de prueba o de placebo, y según se describe a continuación en los Ejemplos.

20 Sorprendentemente, los Solicitantes encontraron unos resultados muy beneficiosos del tratamiento cuando se administraba una dosis de 1000 mg/día a los sujetos. Consecuentemente, en una realización, esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende D-cicloserina formulada para una administración oral que proporciona una dosis de 1000 mg/día.

25 Según este aspecto, y en una realización, la invención proporciona el uso en un método para el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento, comprendiendo dicho método la administración por vía oral de 1000 mg/día de D-cicloserina a un sujeto que lo necesita, en el que a dicho sujeto se le ha administrado en primer lugar D-cicloserina a una dosis de entre 50 - 500 mg/día de D-cicloserina durante entre 7 días y 21 días antes de la administración de dichos 1000 mg/día o D-cicloserina.

30 En algunas realizaciones, según este aspecto, al sujeto ya se le ha administrado previamente, o se le está administrando simultáneamente, un segundo agente terapéutico para el tratamiento de la depresión.

35 En algunas realizaciones, según este aspecto, el segundo agente terapéutico comprende cualquiera de dichos agentes, según se describe en el presente documento, por ejemplo, un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), un antipsicótico aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, según este aspecto, el segundo agente terapéutico es administrado a una dosis que es considerada subóptima para el tratamiento de la depresión en dicho sujeto cuando se trata dicho sujeto únicamente con dicho segundo agente terapéutico.

40 En algunas realizaciones, según este aspecto, la invención proporciona adicionalmente el uso de D-cicloserina en la preparación de un medicamento formulado para su administración oral a una dosis de 1000 mg/día para el tratamiento de la depresión en un sujeto, en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento.

45 Un sujeto que está en tratamiento con los métodos de la invención puede experimentar una mejora significativa en su depresión. Con respecto a los sujetos tratados con tratamientos alternativos para la depresión, los sujetos tratados según los métodos de la invención experimentarán, en algunas realizaciones, una mayor mejora, o una mejora de una duración más larga, medida mediante un método de evaluación de la depresión reconocido clínicamente (por ejemplo, la escala de valoración de la depresión de Hamilton de 21 elementos). Debería apreciarse que no todos los sujetos se beneficiarán de los métodos de la invención, al igual que otros agentes farmacéuticos no beneficiarán normalmente a todos los pacientes.

Los siguientes ejemplos describen algunas realizaciones de la invención y no deberían ser interpretados en modo alguno como limitantes del ámbito de lo que está englobado por la invención.

55 **Ejemplos**

Ejemplo 1:

60 Efectos beneficiosos de la D-cicloserina en los síntomas de la depresión mayor en una depresión resistente al tratamiento.

Métodos

65 Este estudio fue aprobado por los apropiados comités institucionales de revisión. En el estudio participaron veintiséis pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV (Papp, M. y E. Morilo, Eur J Pharmacol, 1996. 316 (2-3): págs. 145-51) de trastorno depresivo mayor y que estaban exentos de una enfermedad médica significativa o inestable. El

5 diagnóstico fue establecido sobre la base de entrevistas psiquiátricas semiestructuradas, una revisión de todos los registros médicos disponibles y la confirmación por parte de dos psiquiatras certificados por el comité. Todos los pacientes respondían mal al tratamiento con fármacos antidepresivos y habían estado recibiendo una dosis terapéutica estable de un fármaco antidepresivo aprobado durante al menos 8 semanas antes de su participación en el estudio, es decir, todos los pacientes cumplían los criterios de depresión resistente, definida como una puntuación > 20 en la HAM-D de 21 elementos, a pesar de al menos 2 ensayos con medicaciones antidepresivas adecuadas previas (por ejemplo, ISRS, IRSN, ADT) durante el actual episodio de depresión. Las dosis de la medicación actual permanecieron fijas a lo largo del estudio.

10 Después de una completa descripción del estudio, se obtuvo el consentimiento informado, oral y por escrito, de todos los pacientes participantes. En el estudio se usó un diseño de asignación aleatoria con enmascaramiento doble controlada por placebo en grupos paralelos. Después de un periodo de evaluación de 2 semanas (semana -2 con respecto a la situación inicial), los sujetos fueron ubicados aleatoriamente para recibir, en condiciones de enmascaramiento doble, bien la D-cicloserina o bien placebo durante 6 semanas. La D-cicloserina o el placebo fueron administrados además de la medicación antidepresiva normal de cada paciente, cuya dosis permaneció fija a lo largo del estudio. La D-cicloserina y el placebo fueron administrados por vía oral en cápsulas idénticas y según el mismo programa de escalado de la dosis. Se determinaron los niveles plasmáticos de glicina y de serina antes y después del tratamiento para un subgrupo de 20 sujetos mediante una HPLC. Los resultados se compararon con los de los sujetos de comparación normales extraídos a partir de un estudio previo de los niveles de glicina en pacientes con esquizofrenia frente a controles usando una población demográficamente similar (Neeman et al., 2004)

20 Se conceptualizó y se usó un programa de tratamiento fijo de ajuste bajo-dosis alta para el tratamiento coadyuvante con D-cicloserina en todos los pacientes participantes durante el periodo de estudio de 6 semanas: 250 mg/día durante 3 días ◊ 500 mg/día durante 18 días ◊ 750 mg/día durante una semana ◊ 1000 mg/día (1 g/día) durante dos semanas.

30 Se usaron varias escalas a lo largo del estudio para evaluar la gravedad de los síntomas y los efectos secundarios en cada paciente. Todas las evaluaciones fueron llevadas a cabo por un psiquiatra que desconocía la asignación del tratamiento experimental. Se usó la HAM-D (1) en la semana -2, en la situación inicial y dos veces por semana a lo largo del estudio. Se usaron la HAM-A (3), el BDI (2) y la escala de impresión global clínica - gravedad de la enfermedad (31) en la situación inicial y dos veces por semana a lo largo del estudio. Además de los síntomas sensibles al desarrollo de una psicosis que están incluidos en la HAM-D, se evaluaron los efectos secundarios globales en la situación inicial y dos veces por semana a lo largo del estudio usando la escala de valoración de efectos secundarios UKU para el registro de los efectos no deseados de fármacos psicótrópicos (32). Las puntuaciones del BDI solo estaban disponibles para 20 de los 26 participantes en el estudio.

40 Se llevó a cabo el análisis de los datos primarios mediante un modelo de regresión mixto usando todos los datos disponibles. La identificación del sujeto estaba codificada en forma de una variable indizada, la semana de tratamiento (0-6) como una medida repetida, y el tratamiento como un factor fijo. Un análisis secundario evaluó el tamaño del efecto de las puntuaciones de cambio desde la situación inicial hasta el final del tratamiento basándose en las mediciones de la LOCF para todos los sujetos. La significación del cambio a lo largo de las semanas de tratamiento fue evaluada usando mediciones repetidas del ANOVA. Se llevaron a cabo pruebas de la t del seguimiento para evaluar la respuesta diferencial según el tratamiento antiguo (ADT) con respecto al nuevo (TeCA, ISRS/ISRS).

45 **Resultados**

50 Las características demográficas y clínicas de los 26 pacientes que participaron en el estudio se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra *

	D-Cicloserina (N = 13)	Placebo (N = 13)	Muestra total (N = 26)
Edad, años.	52,8 ± 11,5	53,1 ± 9,4	53,0 ± 10,2
Varón/Mujer	5/8	5/8	10/16
Estado civil (casado/divorciado/viudo)	10/2/1	11/2/-	21/4/1
Duración de la enfermedad, años.	16,8 ± 14,6	12,6 ± 15,7	14,4 ± 14,4
Número de episodios previos	3,3 ± 1,0	2,8 ± 1,2	3,0 ± 1,1
Duración del episodio actual, meses. Puntuaciones de la escala de valoración en la situación inicial	14,0 ± 17,1	12,3 ± 12,4	13,2 ± 14,3
HAM-D	25,1 ± 5,6	27,2 ± 4,9	26,2 ± 5,4
HAM-A	27,6 ± 6,7	26,7 ± 5,8	27,2 ± 6,4

CGI-S	5,2 ± 0,4	5,3 ± 0,6	5,3 ± 0,5
BDI	35,3 ± 8,3	35,3 ± 7,5	35,3 ± 7,6

* Los valores son la media ± DT para las variables continuas y el número de sujetos para los valores de categorías. HAM-D, escala de valoración de la depresión de Hamilton de 21 elementos; HAM-A, escala de valoración de Hamilton para la ansiedad; BDI, inventario de depresión de Beck, segunda edición; CGI-S, escala de impresión global clínica - gravedad de la enfermedad

5 Los pacientes recibieron las siguientes medicaciones, solas o en combinación: mirtazapina (6), duloxetina (5), venlafaxina (4), escitalopram (2), citalopram (2), fluoxetina (1), paroxetina (1), mianserina (1), reboxitina (1), desipramina (1), clomipramina (1), imipramina (1), hipérico (1) clonazepam (3), sulpirida a dosis bajas (3), lorazepam (1), diazepam (1), oxazepam (1) y carbamazepina (1). Las características de los pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir la D-cicloserina no difieren de las de los pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir el placebo. Para todos los sujetos, los síntomas de depresión, según reflejan las puntuaciones de la HAM-D, eran estables durante al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento experimental (Tabla 2).

10 **Tabla 2. Puntuaciones de la HAM-D previas al estudio y al inicio del tratamiento experimental**

Puntuación de la HAM-D	Asignación inicial	Previas al estudio (semana -2)	Inicio (situación inicial)
Total	D-cicloserina	25,3 ± 4,1	25,1 ± 5,6
	Placebo	24,4 ± 3,8	27,2 ± 4,9
Culpa	D-cicloserina	2,3 ± 0,6	1,5 ± 0,9
	Placebo	1,5 ± 1	1,4 ± 0,9
Despersonalización / Desrealización	DO O D	0,7 ± 0,6	0,3 ± 0,9
	Placebo	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Paranoia	D-cicloserina	0,3 ± 0,5	0,1 ± 0,3
	Placebo	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,3

* Los valores son la media ± DT. HAM-D, escala de valoración de la depresión de Hamilton de 21 elementos

15 Se ubicaron aleatoriamente trece pacientes para recibir el tratamiento coadyuvante de D-cicloserina y se ubicaron aleatoriamente trece pacientes para recibir el tratamiento coadyuvante de placebo. Un total de veintidós pacientes, diez en el grupo con D-cicloserina y doce en el grupo con placebo, completaron la totalidad del estudio. Cuatro pacientes fueron retirados del estudio: uno del grupo con placebo, debido a molestias por dolor pectoral, y tres del grupo con D-cicloserina debido a un incumplimiento, y a molestias por dolor de oídos y fatiga, respectivamente. Tras abandonar el estudio, estas molestias cesaron. No se registraron otras molestias a lo largo del estudio y no se apreció ningún efecto secundario del tratamiento con D-cicloserina/placebo usando la escala UKU para la valoración de los efectos secundarios.

20 El tratamiento con D-cicloserina dio lugar a una mejora significativa en los síntomas depresivos medidos según la HAM-D (p = ,005) y el BDI (p = ,046) (Tabla 3).

25 Comparación mediante los niveles de glicina: los niveles plasmáticos de glicina previos al tratamiento para el grupo con depresión como un todo (371,9 ± 160,9 µM) eran significativamente mayores que los observados en los sujetos de comparación normales emparejados por edades (244,8 ± 84,2 µM, p = ,002). Los niveles de glicina posteriores al tratamiento (339,0 ± 97,3 µM) no eran significativamente diferentes a los niveles previos al tratamiento. Un nivel de corte de 300 µM distinguía significativamente a los grupos (prueba exacta de Fisher p = ,001).

30 Cuando se analizaron las puntuaciones de cambio de la HAM-D en función de los niveles de glicina previos al tratamiento, incluyendo glicina < 300 µM frente a ≥ 300 µM como factor, dio lugar a un significativo nivel de interacción tratamiento X glicina (p = ,043). El tamaño del efecto frente a placebo entre los pacientes con un pretratamiento de glicina ≥ 300 µM (n = 14) era extremadamente grande (d = 2,36), lo que sugiere unos potentes efectos antidepressivos. De forma similar, 4 de 7 (57 %) pacientes con unos niveles de glicina previos al tratamiento ≥ 300 µM mostraron remisión frente a únicamente 1 de 5 (20 %) que no mostraron remisión, lo que sugiere que los pacientes con unos elevados niveles de glicina previos al tratamiento mostraban una inesperada y particular sensibilidad al tratamiento con el antagonista de glicina.

Tabla 3: niveles de síntomas por tratamiento y semana (media \pm DT)
Tratamiento Semana

Medida del resultado de la HAM-D	Tratamiento	Situación inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6	LOCF	F ¹	df	p	d
Total	D-cicloserina	25,1 \pm 5,6	17,8 \pm 8,1	15,4 \pm 10,9	11,6 \pm 10,0	13,1 \pm 9,4	8,49	1,80,7	0,005	0,91
	Placebo	27,2 \pm 4,9	22,8 \pm 7,4	22,4 \pm 6,9	21,5 \pm 8,7	23,3 \pm 9,6				
Culpa	D-cicloserina	1,5 \pm ,9	1,1 \pm 1,0	0,9 \pm 1,0	0,4 \pm ,7	0,5 \pm 0,8	0,32	1,93,9	0,6	0,89
	Placebo	1,4 \pm ,9	1,2 \pm ,9	1,0 \pm ,9	0,9 \pm ,9	1,1 \pm 1,0				
Despersonalización / Desrealización	D-cicloserina	0,3 \pm 0,9	0,1 \pm 0,3	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	—	—	—	0,72
	Placebo	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0				
Paranoia	D-cicloserina	0,1 \pm ,3	0,2 \pm ,4	0,2 \pm ,4	0,1 \pm ,3	0,2 \pm 0,4	2,54	1,85,3	0,12	-0,31
	Placebo	0,1 \pm ,3	0,1 \pm ,3	0,0 \pm ,0	0,0 \pm ,0	0,1 \pm 0,3				
HAM-A	D-cicloserina	27,6 \pm 6,7	19,0 \pm 9,9	16,8 \pm 10,0	12,2 \pm 10,1	14,2 \pm 9,8	3,27	1,89,2	0,074	0,85
	Placebo	26,7 \pm 5,8	22,7 \pm 7,2	21,1 \pm 4,9	19,5 \pm 5,8	21,0 \pm 7,9				
CGI-S	D-cicloserina	5,2 \pm 0,4	4,5 \pm 0,9	3,8 \pm 1,5	3,0 \pm 1,7	3,4 \pm 1,7	4,01	1,50,2	0,051	0,99
	Placebo	5,3 \pm 0,6	4,9 \pm 0,8	4,9 \pm 1,1	5,0 \pm 0,8	4,8 \pm 1,2				
BDI	D-cicloserina	35,3 \pm 8,3	28,3 \pm 10,5	22,9 \pm 13,2	18,4 \pm 14,2	20,0 \pm 14,1	4,13	1,71,7	0,046	0,95
	Placebo	35,3 \pm 7,5	29,6 \pm 6,7	30,3 \pm 6,1	27,9 \pm 7,3	31,1 \pm 9,9				

¹ Modelo de regresión mixto

Se observó una tendencia a la mejora, así como en la ansiedad, según se reflejaba en la HAM-A ($p = ,051$) y el nivel de función global, según se reflejaba en la CGI-S ($p = ,076$). No se observó ningún cambio significativo en los elementos que potencialmente reflejaban una psicosis, incluyendo la despersonalización / desrealización y la paranoia, que permanecieron despreciables en ambos grupos de tratamiento a lo largo del estudio.

Únicamente un sujeto del estudio (del grupo con D-cicloserina) tenía unas ideas suicidas significativas a su entrada en el estudio, según se reflejaba por el elemento suicida de la HAM-D (elemento 3) > 2 . En este sujeto, los síntomas se resolvieron en dos semanas y permanecieron reducidos a lo largo del resto del estudio. No se observó ningún efecto significativo sobre los sentimientos de culpa en el análisis primario. No obstante, se observó una reducción significativamente mayor ($p = ,01$) en la culpa en un análisis completo, mostrando los pacientes con D-cicloserina ($n = 10$) una reducción de $1,3 \pm ,5$ puntos en el sentimiento de culpa frente a $,4 \pm ,9$ en pacientes con placebo ($n = 11$), lo que también sugiere un riesgo de suicidio reducido.

Análisis de los que mostraron respuesta: se llevaron a cabo análisis por categorías en los que mostraron respuesta, definidos como con una reducción del 50 % o mayor en los síntomas de la HAM-D, y en los que mostraron remisión, definidos como con una HAM-D ≤ 7 . Siete de los 13 (54 %) pacientes asignados a la D-cicloserina fueron calificados como mostradores de respuesta frente a 2 de los 13 (15 %) asignados a placebo ($\chi^2 = 4,24$, $df = 1$, $p = ,039$). Cinco de los 13 (38 %) pacientes asignados a la D-cicloserina fueron considerados también como mostradores de remisión frente a 2 de los 13 (15 %) asignados a placebo, aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa ($\chi^2 = 1,76$, $df = 1$, $p = ,19$).

ADT (n = 2)	ADT (n = 2)		ISRS / IRSN / TeCA (n = 11)		T	df	p
	media	dt	media	dt			
% que responde	0,0	0,0	63,6	50,4	4,18	10,0	0,002
% que remite	0,0	0,0	45,5	52,2	2,89	10,0	0,016
HAM-D (situación inicial)	25,5	3,5	25,0	6,1	,16	2,3	,9
HAM-D (LOCF)	22,5	0,7	11,4	9,2	3,94	10,5	,002

Comparación según el tipo de antidepresivo: de los 13 pacientes distribuidos aleatoriamente con el tratamiento activo, 11 estaban siendo tratados con nuevos antidepresivos que incluyen ISRS / IRSN o TeCA, y 2 con ADT. La comparación de la respuesta entre los pacientes que recibían los antidepresivos antiguos frente a los nuevos mostró una mayor respuesta y tasa de remisión entre aquellos que recibían los nuevos antidepresivos, así como una diferencia entre los grupos en los síntomas depresivos en la semana 21 usando la HAM-D. Además, los dos pacientes que recibían ADT (100 %) mostraron unas puntuaciones de psicosis distintas a cero en la semana 6, frente a 5 de 10 que recibían los nuevos antidepresivos (50 %). Sin embargo, ningún sujeto abandonó ninguno de los grupos debido a los síntomas psicóticos.

Se obtuvo la información del genotipo para el *locus* rs10975641 de la enzima GLDC para 7 de los participantes en el grupo con el tratamiento activo. La distribución de genotipo era de 1:3:3 para los genotipos CC, CG y GG, respectivamente, produciendo una frecuencia del alelo menor (G) de ,64. Esto es coherente con la elevada frecuencia del alelo menor en la depresión resistente al tratamiento observada por Ji et al. (2010). Entre los 6 pacientes con el alelo menor (G), había una reducción de $15,2 \pm 8,2$ puntos en los síntomas de la HAM-D frente a $3,8 \pm 9,8$ puntos en el grupo con placebo ($p = ,025$). Adicionalmente, 5/6 mostraron respuesta (83,3 %) frente a 2/13 (15 %) en el grupo con placebo ($p = ,002$).

El presente estudio es el primero en demostrar los efectos antidepresivos de la D-cicloserina o de otros antagonistas del sitio de la glicina en combinación con antidepresivos. Adicionalmente, demuestra que dichos agentes son particularmente eficaces cuando se usan con los nuevos antidepresivos, tales como los TeCA y los ISRS / IRSN, que parecen tener una suficiente eficacia antipsicótica intrínseca para prevenir las reacciones psicóticas observadas en estudios anteriores con unas elevadas dosis de D-cicloserina en la depresión, y ser particularmente eficaces en los pacientes deprimidos con unos elevados niveles plasmáticos de glicina previos al tratamiento. El presente estudio proporciona el inesperado hallazgo de que los nuevos antidepresivos tales como los TeCA y los ISRS / IRSN eran suficientes para prevenir los síntomas psicóticos, y no interferían con la respuesta antidepresiva de los mismos.

Además, este es el primer estudio que prueba la DCS en pacientes con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor según los criterios modernos (DSM-IV). La capacidad de los nuevos antidepresivos para prevenir las reacciones psicóticas notificadas en los estudios previos con D-cicloserina en la depresión sugiere que los tratamientos de combinación con los nuevos antidepresivos pueden ser particularmente eficaces. Además, muchos agentes antipsicóticos, tales como la quetiapina, la risperidona y la olanzapina, están indicados en el tratamiento de la depresión. Por lo tanto, una combinación de D-cicloserina y un antipsicótico constituiría otra realización de la invención.

- Cuando en este documento se proporcionen intervalos numéricos, los extremos están incluidos en el intervalo. Además debe entenderse que, salvo que se indique de otro modo o por lo demás sea evidente a partir del contexto y la comprensión del experto habitual en la materia, los valores que están expresados como intervalos pueden asumir cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos especificados, incluyendo o excluyendo
- 5 opcionalmente cualquiera o ambos extremos, en las diferentes realizaciones de la invención, hasta el décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, salvo que el contexto lo indique claramente de otro modo. Cuando se indique un porcentaje en referencia a un valor que tiene intrínsecamente unas unidades que son números enteros, cualquier fracción resultante debe redondearse al número entero más próximo.
- 10 En las reivindicaciones, los artículos tales como "un", "uno/a" y "el/la" significan uno o más, salvo que se indique lo contrario o sea por lo demás evidente a partir del contexto. Las reivindicaciones o las descripciones que incluyen "o" o "y/o" entre los miembros de un grupo se consideran satisfechas y uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son de otro modo relevantes para un producto o proceso dado, salvo que se indique lo contrario o sea por lo demás evidente a partir del contexto. La invención incluye las realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea o es otro modo relevante para un producto o
- 15 proceso dado. La invención también incluye las realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo, están presentes, se emplean o son de otro modo relevantes para un producto o proceso dado. Además, debe entenderse que la invención proporciona, en varias realizaciones, todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las cuales se introduce una o más limitaciones, elementos, oraciones, términos descriptivos, etc., de una o más de las reivindicaciones enumeradas, en otra reivindicación dependiente de la misma reivindicación de base, salvo que se indique de otro modo o salvo que sea evidente para el experto habitual en la materia que pudiera aparecer una contradicción o una incoherencia. Cuando se presentan elementos en forma de listas, por ejemplo, en un formato de grupo de Markush o similares, debe entenderse que también se divulga cada subgrupo de los elementos, y que cualquier elemento puede ser retirado del grupo. Debería entenderse que, en general, cuando se
- 20 indica que la invención, o los aspectos de la invención, se indican como que comprenden elementos, características, etc. en particular, algunas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, dichos elementos, características, etc. en particular. Con el propósito de simplificar, esas realizaciones no se han establecido específicamente en cada caso *haec verba* en el presente documento. Algunas reivindicaciones están presentadas en forma dependiente por conveniencia, pero el Solicitante se reserva el derecho de reescribir cualquier reivindicación dependiente en un formato independiente para incluir los elementos o las limitaciones de la reivindicación independiente y de cualquier otra reivindicación o reivindicaciones de las que dependa dicha reivindicación, y dicha reivindicación reescrita debe ser considerada como equivalente en todos los aspectos a la reivindicación dependiente en cualquiera que sea su forma (tanto modificada como sin modificar) antes
- 25 de ser reescrita en un formato independiente.
- 30
- 35

REIVINDICACIONES

1. D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en un sujeto que lo necesita, mediante un régimen de dosificación oral diario que consiste esencialmente en dos principios activos, en donde un primero de dichos dos principios activos es D-cicloserina a una dosis diaria de aproximadamente 500 mg/día - 1200 mg/día y en donde un segundo de dichos dos principios activos es venlafaxina o un agente antipsicótico, agente antipsicótico que también está aprobado para el tratamiento de la depresión.
2. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho sujeto padece manía o trastorno bipolar.
3. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho sujeto ha recibido previamente tratamiento con un agente antidepresivo.
4. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 3, en donde dicho agente antidepresivo es ketamina o un agente anti-NMDA.
5. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho sujeto tiene unos niveles plasmáticos de glicina previos al tratamiento de $\geq 300 \mu\text{M}$.
6. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho sujeto posee un polimorfismo para un alelo de la GLDC o posee un polimorfismo en el *locus* rs10975641, rs11789777, rs10975734, rs1658957, rs11612037, rs7485577, rs2988418, rs1755615 o rs12004478 del gen GLDC.
7. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho segundo agente terapéutico es un agente antipsicótico seleccionado entre el grupo que consiste en quetiapina, risperidona, olanzapina y aripiprazol.
8. D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento, mediante un régimen de dosificación oral que comprende:
 - ❖ una primera dosis de 50 - 300 mg/día de D-cicloserina durante entre 1 y 5 días, seguida de:
 - ❖ una segunda dosis de 300 - 600 mg/día de D-cicloserina durante entre 5 y 20 días, seguida de:
 - ❖ una tercera dosis de desde 600 - 800 mg/día de D-cicloserina durante entre 21 días y 28 días, seguida de:
 - ❖ una cuarta dosis de desde 800 - 1200 mg/día de D-cicloserina durante entre 29 días y 43 días.
9. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 8, en donde dicha primera dosis comprende 250 mg/día de D-cicloserina durante 3 días, dicha segunda dosis comprende 500 mg/día de D-cicloserina durante 18 días, dicha tercera dosis comprende 750 mg/día de D-cicloserina durante 7 días y dicha cuarta dosis comprende 1000 mg/día de D-cicloserina durante 18 días.
10. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 8, en donde dicho régimen comprende la administración de un segundo agente terapéutico para el tratamiento de la depresión.
11. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 10, en donde dicho segundo agente terapéutico comprende un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN) o una combinación de los mismos.
12. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 10, en donde dicho segundo agente terapéutico es un agente antipsicótico seleccionado entre el grupo que consiste en quetiapina, risperidona, olanzapina y aripiprazol.
13. D-cicloserina para el uso de la reivindicación 10, en donde dicho régimen comprende la administración de dicho segundo agente terapéutico a una dosis que es considerada subóptima para el tratamiento de la depresión en dicho sujeto cuando se está tratando a dicho sujeto únicamente con dicho segundo agente terapéutico.
14. Un envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable que contiene múltiples unidades de dosificación de medicamentos, que comprende un régimen de dosificación oral de D-cicloserina para su uso en el tratamiento de la depresión en un sujeto que padece una depresión resistente al tratamiento, de una forma tal que se proporciona un régimen complejo de dichos medicamentos para su consumo por parte de un paciente durante el periodo de tiempo necesario para tratar la depresión, incluyendo dicho envase unas primeras píldoras que comprenden 50 - 300 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 1 y 5 días, seguido de unas segundas píldoras que comprenden 300 - 600 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 5 y 20 días, seguido de unas terceras píldoras que comprenden desde 600 - 800 mg/día de D-cicloserina para ser administradas durante entre 21 días y 28 días, seguido de unas cuartas píldoras que comprenden 800 - 1200 mg/día de D-cicloserina durante entre 29 días y 43 días, en donde el envase conserva y presenta dichos medicamentos en unas ubicaciones individuales identificadas por indicios visiblemente discernibles que identifican el programa de administración de los medicamentos contenidos respectivamente, en el mismo.

15. El envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable para el uso de la reivindicación 14, en donde dicho envase es un envase alveolado o es desechable.
- 5 16. El envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable para el uso de la reivindicación 14, en donde dichas primeras píldoras comprenden una dosis de 250 mg/día de D-cicloserina, dichas segundas píldoras comprenden una dosis de 500 mg/día de D-cicloserina durante 18 días, dichas terceras píldoras comprenden una dosis de 750 mg/día de D-cicloserina durante 7 días y dichas cuartas píldoras comprenden una dosis de 1000 mg/día de D-cicloserina durante 18 días.
- 10 17. El envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable para el uso de la reivindicación 14, en donde dicho envase comprende un segundo agente terapéutico para el tratamiento de la depresión conservado y presentado en una ubicación individual en dicho envase, y dicho segundo agente terapéutico es identificado por indicios visiblemente discernibles que lo distinguen de dichas primeras, segundas, terceras y cuartas píldoras.
- 15 18. El envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable para el uso de la reivindicación 17, en donde dicho segundo agente terapéutico comprende un antidepresivo tetracíclico (TeCA), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN) o una combinación de los mismos.
- 20 19. El envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable para el uso de la reivindicación 17, en donde dicho segundo agente terapéutico es un agente antipsicótico seleccionado entre el grupo que consiste en quetiapina, risperidona, olanzapina y aripiprazol.
- 25 20. El envase de dispensación de una medicación farmacéuticamente aceptable para el uso de la reivindicación 17, en donde dicho envase comprende dicho segundo agente terapéutico a una dosis que se considera subóptima para el tratamiento de la depresión en dicho sujeto cuando se está tratando a dicho sujeto únicamente con dicho segundo agente terapéutico.