

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 508**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/197** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**A61K 31/215** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2007 PCT/US2007/024311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2008 WO08066750**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2007 E 07862184 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2083811**

54 Título: **Métodos para tratar el síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo**

30 Prioridad:

**22.11.2006 US 860733 P**  
**02.11.2007 US 1567**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.04.2017**

73 Titular/es:

**CLINICAL RESEARCH ASSOCIATES, LLC**  
**(100.0%)**  
**160 Fifth Avenue, 7th Floor**  
**New York, NY 10010, US**

72 Inventor/es:

**CARPENTER, RANDALL L.;**  
**ROBERTS, KATHRYN y**  
**BEAR, MARK F.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 610 508 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**

Métodos para tratar el síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo

**Antecedentes de la invención**

5 El síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo son trastornos genéticos y del desarrollo que afectan a las actividades cotidianas, que incluyen el aprendizaje, la memoria, el habla, las habilidades sociales y el comportamiento. Los regímenes de tratamiento disponibles en el actualidad para seres humanos con retraso mental, síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil y para ayudar en las actividades cotidianas incluyen, por ejemplo, modificaciones del comportamiento y el tratamiento con una gama de medicaciones, que incluyen fármacos antidepresivos y antipsicótico. Sin embargo, estos regímenes con frecuencia no son eficaces o pueden producir efectos secundarios indeseables con el uso a largo plazo, en particular con el uso de fármacos antipsicóticos. Por tanto, es necesario desarrollar nuevos métodos mejorados y eficaces para tratar el retraso mental, el síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo.

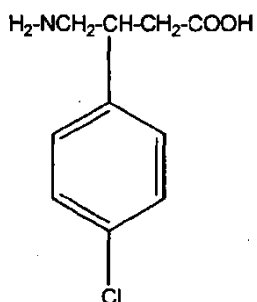
El documento WO 2005/025559 describe el tratamiento de la gastroparesis y la dispepsia no ulcerosa con agonistas de GABA B.

15 El documento WO 2007/053596 (técnica anterior bajo el art. 54(3)EPC) se refiere a la modulación de la neurogénesis mediada por el receptor de GABA.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento de seres humanos que tienen el síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil y autismo.

20 También se describe un método para tratar a un ser humano que tiene al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y autismo y trastornos del espectro del autismo mediante la administración de una composición que incluye un agonista del ácido gamma-aminobutírico, en particular una composición que incluye una composición de fórmula I:



25 Más en concreto, la composición comprende baclofeno, y el baclofeno se administra al ser humano a una dosis de aproximadamente 2 mg diarios durante los días 1, 2 y 3 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 4 mg diarios durante los días 4, 5 y 6 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 6 mg diarios durante los días 7, 8 y 9 del tratamiento, una dosis de aproximadamente a 10 mg diarios durante los días 10, 11 y 12 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 20 mg diarios durante los días 13, 14 y 15 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 30 mg diarios durante los días 16, 17 y 18 del tratamiento, y una dosis de entre aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg diarios durante la duración del tratamiento; o el baclofeno se administra al ser humano a una dosis de aproximadamente 15 mg durante los días 1, 2 y 3 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 30 mg durante los días 4, 5 y 6 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 45 mg durante los días 7, 8 y 9 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 60 mg durante los días 10, 11 y 12 del tratamiento, y una dosis de entre aproximadamente 60 mg a aproximadamente 80 mg diarios durante la duración del tratamiento.

Preferiblemente, la composición incluye al menos aproximadamente 51% molar de R-baclofeno con relación al total de R-baclofeno y S-baclofeno en la composición.

Preferiblemente, el baclofeno se administra al ser humano con un régimen de dosificación de al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 1 mg dos veces diarias, aproximadamente 2 mg dos veces diarias, aproximadamente 3 mg dos veces diarias, aproximadamente 5 mg dos veces diarias, aproximadamente 10 mg dos veces diarias, y aproximadamente 10 mg tres veces diarias.

En ciertas realizaciones, la composición comprende además al menos un antagonista de M1 muscarínico.

Las ventajas de la invención reivindicada pueden incluir, por ejemplo, el tratamiento del síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo de una manera que puede mejorar los síntomas (por ejemplo, reducir la ansiedad y la irritabilidad; aumentar la función cognitiva, la comunicación y/o la interacción social), la eficacia o

reducir los efectos secundarios y, con ello, mejorar la tolerabilidad del uso a lo largo de un periodo de tiempo relativamente largo sin efectos secundarios significativos. La presente invención puede proporcionar un tratamiento eficaz para un sujeto que tenga retraso mental, síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y/o autismo o trastornos del espectro del autismo.

## 5 Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra los efectos del baclofeno racémico sobre la inhibición del comportamiento de enterramiento de canicas en ratones con síndrome del cromosoma X frágil (Fmr1) inactivados ("knock out", KO) (n = 7-8 ratones/grupo). Los datos se expresan como el promedio  $\pm$  PEE del número de canicas enterradas.

10 La figura 2 muestra los efectos del R(+)-baclofeno sobre el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO (n = 10-16 ratones/grupo). Los datos se expresan como el promedio de canicas enterradas  $\pm$  PEE. Un asterisco (\*) indica que los datos para la dosis de 10 mg/kg fueron significativamente menores ( $p < 0,05$ ) que en los demás grupos.

15 La figura 3 muestra los efectos del S(-)-baclofeno sobre el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO (n = 11-15 ratones/grupo). Los datos se expresan como el promedio del número de canicas enterradas  $\pm$  PEE. El símbolo # indica que los datos para la dosis de 1 mg/kg fueron significativamente mayores que para la dosis de 0 mg/kg. Un asterisco (\*) indica que los datos para la dosis de 50 mg/kg fueron significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) que en los demás grupos.

20 La figura 4 muestra los efectos del R(+)-baclofeno y S(-)-baclofeno sobre los ataques audiogénicos en ratones Fmr1 KO (n = 9-10 ratones/grupo). Los datos se expresan como porcentaje de ratones tratados con vehículo (0 mg/kg), R(+)- o S(-)-baclofeno, que muestran ataques audiogénicos.

25 La figura 5 muestra el efecto del R(+)- y S(-)-baclofeno sobre la actividad en campo abierto de ratones macho Fmr1 KO. Los datos se expresan como el promedio  $\pm$  PEE de la distancia total recorrida. El símbolo # indica que los datos para los ratones Fmr1 KO tratados con vehículo son significativamente mayores que los de los ratones de tipo salvaje (WT). Un asterisco (\*) indica que los datos de los ratones Fmr1 KO tratados con vehículo fueron significativamente mayores que la dosis respectiva de R(+)- o (S)- baclofeno.

La figura 6 muestra la inhibición de diciclomina del comportamiento de enterramiento de canicas en ratones con el síndrome del cromosoma X frágil "knockout" (KO) (n = 3-5 ratones/grupo). Los datos se expresan como el promedio del número de canicas enterradas  $\pm$  PEE.

30 La figura 7 muestra los ataques audiogénicos en ratones jóvenes Fmr1 KO con o sin tratamiento con diciclomina (Diciclo.). Los datos son el porcentaje de ratones tratados con vehículo (0 mg/kg) o diciclomina (40 mg/kg) que mostraron ataques audiogénicos.

## Descripción detallada de la invención

35 Las características y otros detalles de la invención se describirán a continuación con más detalle y se indican en las reivindicaciones. Se comprenderá que las realizaciones concretas de la invención se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención. Las principales características de esta invención se pueden emplear en diversas realizaciones sin apartarse del alcance de la invención.

40 En una realización, la invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar a un ser humano, que comprende la etapa de administrar a un ser humano que presenta al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y autismo, una composición que incluye un agonista del ácido gamma-aminobutírico (GABA), tal como un agonista del receptor GABA(B) (también denominado en la presente "agonista de GABA(B)" o "agonista de GABAB").

45 El GABA (ácido gamma-aminobutírico) es un neurotransmisor abundante en el cerebro de mamíferos. El GABA, al igual que otros neurotransmisores, que incluyen el L-glutamato, la serotonina y la acetilcolina, activa receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos son canales de iones con apertura de ligando que conducen una transmisión sináptica rápida, mientras que los receptores metabotrópicos acoplados a proteína G modulan la transmisión sináptica a través de sistemas efectores intracelulares. El GABA ejerce sus efectos a través de los receptores con apertura de ligando ionotrópicos GABA(A) (también denominados "GABAA"), GABA(C) (también denominados "GABAC") y GABA(B) (también denominados "GABAB") para producir señales inhibitoras sinápticas lentas y prolongadas mediante la activación de una conductancia Cl que puede ser alostéricamente modificada por fármacos psicoactivos, tales como benzodiazepinas, barbituratos y neuroesteroides.

55 Las subunidades del receptor GABA(A) presentan homología de secuencia con la familia de subunidades de nAChR. Existe una familia de subtipos de receptores GABA(A) que son generados por un corte y empalme alternativo de alfa 1-6, beta 1-4, gamma 1-4, delta, épsilon, pie, theta, y rho 1-3 para formar complejos de proteínas. Diversas subunidades de GABA(A) muestran patrones diferenciados de expresión temporal y espacial que pueden desempeñar papeles fisiológicos específicos de tejido. Las proteínas del receptor GABA(A) se caracterizan por la

presencia de un péptido señal escindible, un gran N-terminal extracelular, tres dominios transmembrana, un gran dominio citoplásmico seguido de otro dominio transmembrana y un dominio C-terminal extracelular. El otro motivo habitual se denomina un bucle Cys, y dos bucles Cys están separados por trece aminoácidos en el dominio extracelular del receptor. Las regiones entre el tercer y el cuarto dominio transmembrana y el gran bucle citoplásmico son las menos conservadas entre las diversas subunidades de GAA, y pueden conferir una funcionalidad específica a la subunidad. Los genes GAA están distribuidos como agrupaciones a través del genoma humano (cromosomas 4, 5, 15, y X; subunidad delta en el cromosoma 1).

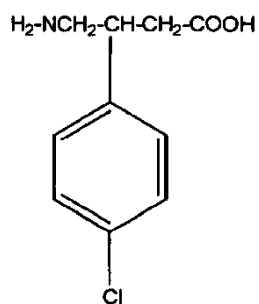
Los receptores GABA(B) son receptores transmembrana metabotrópicos para el ácido gamma-aminobutírico (GABA) que están conectados por proteínas G a canales de potasio (Chen K., *et al.*, Brain Res. Bull., 67:310-318 (2005)). Los receptores GABA(B) se encuentran en el sistema nervioso autónomo periférico y central. Los receptores GABA(B) pueden estimular a los canales de potasio, lo cual provoca la hiperpolarización de las neuronas, evita el flujo del canal de sodio y, por tanto, la liberación de neurotransmisores. Los receptores de GABA(B) también pueden reducir la actividad adenilil ciclasa y disminuir la conductancia del calcio en una neurona.

Los receptores GABA(B) son estructuralmente similares a los receptores de glutamato metabotrópicos y se dividen en dos subtipos GABA(B)1 y GABA(B)2, que parece que se ensamblan como heterodímeros en las membranas neuronales mediante su unión a través de los carboxi-terminales.

Un "agonista," tal como se emplea en la presente, es un compuesto que activa la señalización celular. Por ejemplo, un agonista del receptor GABA(B) activa la señalización celular mediada a través de los receptores GABA(B), y un agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico activa la señalización celular mediada a través de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos.

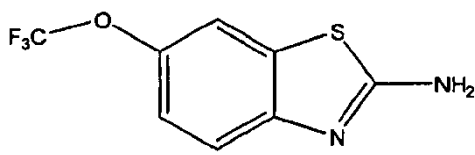
Los agonistas de GABA empleados en los métodos de la invención preferiblemente atraviesan la barrera hematoencefálica. Los agonistas de GABA para su uso en los métodos descritos en la presente pueden inhibir la liberación del glutamato en el sistema nervioso central, tal como en la corteza y los ganglios basales del sistema nervioso central.

En otra realización, la composición incluye un compuesto de fórmula I:



La fórmula I es el baclofeno, que también se denomina ácido  $\beta$ -(aminometil)-4-clorobenzenpropanoico; ácido  $\beta$ -(aminometil)-p-clorohidrocinnámico; ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -(p-clorofenil)butírico;  $\beta$ -(4-clorofenil)GABA. El baclofeno también se denomina Baclon, Lioresal, Kemstro y Myospan.

La composición puede incluir el uso de un agonista del receptor GABA(B) en combinación, por ejemplo, con la fórmula II:



La fórmula II es el 2-amino-6-trifluorometoxibenzotiazol y también se denomina en la presente "riluzol" (véase, por ejemplo, la patente de EEUU n.º 4.370.338)

La fórmula II está aprobada por la FDA para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Tiene múltiples actividades, que incluyen la inhibición de la liberación de glutamato presináptica mediante la inactivación de los canales de calcio de tipo P/Q, la potenciación de la captación del glutamato en astrocitos, y la inhibición de los canales de sodio dependiente del voltaje en neuronas del SNC de mamíferos. También se ha indicado que potencia la transmisión mediada por el receptor AMPA/KA, así como que potencia el factor neurotrófico derivado de cerebro. El riluzol ha demostrado tener actividad neuroprotectora, actividad anticonvulsiva, actividad antiansiedad y actividad antidepresiva en modelos animales y en seres humanos.

El sujeto puede tratarse con las sales (por ejemplo, sales de ácidos, sales de bases, HCl, oxalato, calcio, sodio, magnesio, litio), profármacos, polimorfos y otros derivados estructurales y funcionales de los compuestos, tales como las fórmulas I y II, descritas en la presente.

5 El retraso mental significa que un sujeto tiene una inteligencia menor que el promedio. La inteligencia describe la capacidad del sujeto para pensar, aprender y resolver problemas. Un sujeto con retraso mental pueden tener dificultar para el aprendizaje, puede tardar más en aprender habilidades sociales, tales como la forma de comunicarse, y puede ser menos capaz de cuidar de sí mismo y de vivir de forma independiente como un adulto.

10 El síndrome de Down es un trastorno que incluye una combinación de defectos de nacimiento, que incluyen cierto grado de retraso mental, facciones características y, a menudo, defectos cardíacos, mayor cantidad de infecciones, problemas con la visión y el oído, y otros problemas de salud. La gravedad de estos problemas varía mucho entre los sujetos afectados. El síndrome de Down está provocado en general por una copia extra del cromosoma 21 y también se denomina trisomía del cromosoma 21.

15 El síndrome del cromosoma X frágil, tal como insinúa su nombre, está asociado con un sitio frágil expresado como un hueco de isocromatida en el cromosoma en metafase en la posición del mapa Xq 27.3. El síndrome del cromosoma X frágil es un trastorno genético provocado por una mutación en la región 5' no traducida del gen de retraso mental I del cromosoma X frágil (FMR1), localizado en el cromosoma X. La mutación que provoca el síndrome del cromosoma X frágil está asociada con una repetición de CGG en el gen de retraso mental I del cromosoma X frágil FMR-1. Cuando un sujeto tiene más de aproximadamente 200 repeticiones de CGG, el gen del cromosoma X frágil se hipermetila, se silencia, no se produce la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP) y al sujeto se le diagnostica que padece el síndrome del cromosoma X frágil (véanse, por ejemplo, las patentes de EEUU n.ºs. 6.107.025 y 6.180.337).

20 El síndrome del cromosoma X frágil se segrega como un trastorno dominante ligado al cromosoma X con penetrancia reducida. Cualquiera de los sexos que porte la mutación del cromosoma X frágil puede mostrar deficiencia mental, que presenta una gravedad variable.

25 Los niños y los adultos con el síndrome del cromosoma X frágil presentan grados variables de retraso mental o discapacidades de aprendizaje y problemas de comportamiento y emocionales, que incluyen características y tendencias de tipo autista. Los niños pequeños con el síndrome del cromosoma X frágil a menudo presentan retrasos en acontecimientos clave del desarrollo, tales como aprender a sentarse, andar y hablar. Los niños afectados pueden tener rabietas frecuentes, dificultades para prestar atención, ataques frecuentes (por ejemplo, ataques del lóbulo temporal), a menudo son muy ansiosos, se siente agobiados con facilidad, pueden presentar un trastorno de hiperexcitación sensorial, trastornos gastrointestinales, pueden presentar problemas de habla y comportamientos raros, tales como agitar y morder las manos.

30 El síndrome del cromosoma X frágil puede ser diagnosticado mediante un ensayo genético establecido realizado sobre una muestra (por ejemplo, una muestra de sangre, una muestra bucal) del sujeto. El ensayo determina si está presente una mutación o una premutación en el gen FMR-1 del sujeto.

35 Los sujetos con el síndrome del cromosoma X frágil también pueden tener autismo, trastorno de déficit de atención y/o trastorno obsesivo compulsivo. El síndrome del cromosoma X frágil es una forma prevalente de retraso mental hereditario y se caracteriza por un retraso en el desarrollo, hiperactividad, trastorno de déficit de atención y comportamientos de tipo autista (Jin, P., *et al.*, Hum. Mol. Genet., 9: 901-908 (2000)).

40 Aproximadamente 5% de todos los niños diagnosticados con autismo tienen una mutación en el gen *FMR1* y también presentan el síndrome del cromosoma X frágil (FXS). De aproximadamente 15 a aproximadamente 20% de los sujetos con síndrome del cromosoma X frágil cumplen todos los criterios de diagnóstico para el autismo. Aunque el retraso mental es la característica distintiva del síndrome del cromosoma X frágil, los sujetos con el síndrome del cromosoma X frágil a menudo muestran características autistas que varían desde timidez, poco contacto visual, y ansiedad social en los casos suaves, a agitar y morder las manos y un discurso insistente en los sujetos gravemente afectados. Los sujetos con el síndrome del cromosoma X frágil muestran otros síntomas asociados con el autismo, tales como déficit de atención e hiperactividad, ataques, hipersensibilidad a estímulos sensoriales, comportamiento obsesivo compulsivo y función gastrointestinal alterada. La mutación *FMR1* evita la expresión de una única proteína (FMRP). El desarrollo del cerebro en ausencia de FMRP provoca los principales síntomas del síndrome del cromosoma X frágil. Una herramienta clave para comprender mejor la función del FMRP ha sido el desarrollo de un ratón con *Fmr1* inactivado ("knockout").

45 Además de los síntomas centrales, los niños con el síndrome del cromosoma X frágil con frecuencia presentan graves alteraciones del comportamiento, tales como irritabilidad, agresividad y comportamientos de autolesiones. En un estudio reciente de sujetos masculinos con el síndrome del cromosoma X frágil (edades 8-24), se indicó un comportamiento de autolesiones en 79% y un comportamiento agresivo en 75% de los sujetos durante un periodo de observación de dos meses (Hessl, D., *et al.*, The National Fragile Foundation Quarterly, ejemplar 25:10-13 (2006)). A pesar de la aparición habitual de un comportamiento irritable, agresivo y de autolesiones en los sujetos con el síndrome del cromosoma X frágil, no ha habido mucha investigación para evaluar tratamientos para estos síntomas.

Aunque no ha habido mucha investigación en los sujetos con el síndrome del cromosoma X frágil, con frecuencia aparecen graves alteraciones del comportamiento, tales como comportamiento de autolesiones, agresividad y rabietas en los individuos con autismo (McCracken, J.T., *et al.*, N. Engl. J. Med., 347:314-321 (2002)), y se han realizado numerosos ensayos clínicos para evaluar una diversidad de tratamientos terapéuticos. La terapia del comportamiento puede proporcionar beneficios, pero es muy individualizada y no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados (Schreibman, L., J. Autism Dev. Discord., 5:373-378 (2002)). De modo similar, los tratamientos con varias medicaciones de varias clases químicas han obtenido un éxito limitado (McDougle, C.J., *et al.*, Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am., 9:201-224 (2002)). Se ha empleado la risperidona, un antipsicótico atípico, para tratar el comportamiento en sujetos con autismo (McCracken, J.T., *et al.*, N. Engl. J. Med., 347:314-321 (2002)). Sin embargo, la risperidona produce una serie de efectos secundarios indeseables, que incluyen un mayor apetito (73%) y ganancia de peso (2,7 kg a lo largo de 8 semanas), fatiga (59%), somnolencia (49%), babeado (27%), y mareos (16%) (McCracken, J.T., *et al.*, N. Engl. J. Med., 347:314-321 (2002)). También existen problemas de seguridad no resueltos, ya que la terapia a largo plazo puede provocar síntomas extrapiramidales y los niveles elevados de prolactina pueden afectar al crecimiento y la maduración sexual. Estos efectos secundarios limitan la tolerabilidad y la utilidad de la risperidona por sí sola para tratar el comportamiento aberrante irritable en sujetos con autismo.

No se han publicado estudios formales de sujetos con el síndrome del cromosoma X frágil, aunque la experiencia clínica con antipsicóticos atípicos, tales como la risperidona por sí sola, es coherente con los resultados observados en sujetos con autismo (McCracken, J.T., *et al.*, N. Engl. J. Med., 347:314-321 (2002); Berry-Kravis, E., *et al.*, Ment. Retard. Devel. Disabil. Res. Rev., 10:42-48 (2004)). De modo específico, la risperidona por sí sola reduce el comportamiento irritable, pero el perfil de efectos secundarios limita su uso solo en sujetos con el síndrome del cromosoma X frágil.

Los estudios iniciales del fenotipo de comportamiento del ratón *Fmr1* KO sobre un trasfondo genético mixto han indicado que los ratones *Fmr1* KO muestran una mayor actividad exploratoria y locomotora comparado con controles de tipo salvaje, y también una ligera dificultad de aprendizaje en el laberinto de agua de Morris (Bakker, C.E., *et al.*, Cell, 78:23-33 (1994)). Esta dificultad de aprendizaje ha sido analizada también por varios grupos empleando la tarea del laberinto de agua de Morris, el laberinto de agua con forma de cruz, paradigmas de condicionamiento operante, miedo condicionado, evitación pasiva y el laberinto radial (Bakker, C.E., *et al.*, Cell, 78:23-22 (1994)). Los ratones *Fmr1* KO presentan una alteración en los procesos de aprendizaje cuando se evalúan en ensayos que previamente no se han aplicado. Los ratones *Fmr1* KO tienen una dificultad de aprendizaje que depende claramente de la tarea. Es probable que la actuación de aprendizaje y memoria de los ratones *Fmr1* KO dependa del trasfondo genético (Paradee, W., *et al.*, Neuroscience, 94:185-192 (1999)). Aunque el fenotipo de aprendizaje y memoria del ratón *Fmr1* KO ha resultado desafiante y en cierta forma esquivo, existen datos suficientes que indican que los ratones *Fmr1* KO son hiperactivos, presentan respuestas alteradas en ensayos de ansiedad, y una apertura sensorimotora alterada (Mineur, Y.S., *et al.*, Hippocampus, 12:39-46 (2002)). El FMRP puede regular los estados de comportamiento de actividad/excitación, las respuestas relacionadas con la ansiedad y las interacciones sociales (Bakker, C.E., *et al.*, Cell, 78:23-33 (1994); Peier, A.M., *et al.*, Hum. Mol. Genet., 9:1145-1159 (2000)).

Exponiendo a los ratones *Fmr1* KO a diferentes situaciones de ensayo, los ratones KO son hiperactivos, pueden mostrar más respuestas similares a la ansiedad, presentan interacciones sociales anómalas y tienen poca capacidad de aprendizaje y memoria. Los ratones *Fmr1* KO muestran varias respuestas de comportamiento anómalas que son análogas a los síntomas del FXS. Las respuestas de comportamiento de los ratones *Fmr1* KO dependen del trasfondo genético. Los ratones *Fmr1* KO con trasfondos genéticos concretos muestran más rasgos 'de tipo autista'. De modo específico, los ratones *Fmr1* KO con un trasfondo híbrido C57BL/6J X DBA/2 F1 (D2-*Fmr1* F1) muestran más comportamientos estereotípicos en campo abierto, más respuestas de tipo obsesivo en la tarea de enterramiento de canicas y menos interacciones sociales, mientras que los ratones *Fmr1* KO, con un trasfondo híbrido C57BL/6J X 129SI/SvImJ F1 (129-*Fmr1* F1) parecen mostrar poco reconocimiento social. El hecho de que solo algunas de las razas de *Fmr1* KO muestren más rasgos 'de tipo autista' es coherente con las observaciones de que solo 15-20% de los individuos con FXS presentan autismo y pueden mostrar variaciones en el FXS debido al trasfondo genético. Otros modelos de ratones del FXS pueden mostrar características de tipo autista exclusivas (Spencer, C.M., *et al.*, Genes, Brain and Behavior, 4:420-430 (2005)).

Se ha empleado la terapia de comportamiento cognitiva para mejorar el lenguaje y la socialización en el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo. Además, se emplean muchas clases de fármacos psiquiátricos en la práctica clínica para tratar los síntomas y el comportamiento en ambas poblaciones (Berry-Kravis, E., *et al.*, Ment. Retard. Devel. Disabil. Res. Rev., 10:42-48 (2004); Malone, R.P., *et al.*, CNS Drugs, 19:923-924 (2005)). En años recientes, el tratamiento farmacológico con el antipsicótico atípico risperidona se ha empleado habitualmente para potenciar las estrategias no farmacológicas en el tratamiento de individuos con autismo. Un ensayo aleatorizado controlado con placebo de la risperidona en niños autistas ha demostrado una mejora significativa en la subescala de irritabilidad de Aberrant Behavior Checklist y Clinical Global Impressions-Improvement (McCracken, J.T., *et al.*, N. Engl. J. Med., 347:314-321 (2002)). Sin embargo, los acontecimientos adversos incluyen ganancia de peso, mayor apetito, fatiga, somnolencia, mareos y babeado. El aislamiento social y la comunicación no resultaron mejorados por la administración de risperidona y se han asociado efectos secundarios adversos, tales como síntomas extrapiramidales y disquinesias, con el uso de risperidona en niños autistas (Malone, R.P., *et al.*, J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 41:140-147 (2002)).

Aunque una serie de fármacos distintos, que incluyen antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos, tienen resultados mixtos en el tratamiento de diversos síntomas y comportamientos asociados con el autismo y el síndrome del cromosoma X frágil, es necesario desarrollar nuevos tratamientos.

5 Según se describe en la presente, el R-baclofeno puede ser más potente que el S-baclofeno para reducir el comportamiento obsesivo compulsivo y repetitivo, y para reducir los ataques audiogénicos, con unos efectos secundarios mínimos. El R-baclofeno puede ser útil para la gestión de comportamientos problemáticos típicos, tales como la irritabilidad y la agresividad, en seres humanos con el síndrome del cromosoma X frágil. El baclofeno puede mejorar el comportamiento aberrante irritable y también puede tener un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad frente a los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del síndrome del cromosoma X frágil y/o el autismo. El baclofeno puede utilizarse en combinación con otras medicaciones, tales como risperidona, antipsicóticos, antagonistas de mGluR del grupo I y antagonistas del receptor muscarínico M1.

La farmacocinética del baclofeno y los antagonistas de M1 muscarínicos, tales como dicitolmina, puede evaluarse en ratones para definir la exposición sistémica.

15 Se considera que el comportamiento de enterramiento de canicas en ratas es un modelo del trastorno obsesivo compulsivo (OCD) en seres humanos (Matushita, M., *et al.*, Med. Bull. Fukuoka Univ., 32:159-165 (2005)). Los datos descritos en la presente demuestran que el baclofeno inhibe el comportamiento de enterramiento de canicas.

20 Los sujetos con autismo pueden mostrar varios síntomas que varían de ligeros a graves. Estos síntomas pueden incluir dificultades para interaccionar con los otros; hacer amigos; problemas de comunicación, tanto de lenguaje hablado como de gesticulación no verbal; insistencia en la uniformidad; y cierto grado de retraso mental o de discapacidades de aprendizaje en la mayoría, pero no todos, los niños afectados. Los sujetos con un trastorno del espectro autista suave, denominado el síndrome de Asperger, pueden compartir algunas de las características del autismo, tienen una inteligencia normal y pueden aprender a hablar en la edad esperada. El autismo se diagnostica, en general, observando el comportamiento del niño y empleando ensayos que evalúan una serie de características y comportamientos asociados con el autismo. Los sujetos con autismo también pueden presentar, por ejemplo, 25 comportamientos obsesivos compulsivos, trastornos del sueño y/o trastornos gastrointestinales.

30 Se emplea un amplio espectro de fármacos psiquiátricos para tratar los síntomas y mejorar el comportamiento de los sujetos con autismo. Los antipsicóticos se emplean habitualmente para tratar problemas del comportamiento de moderadas a graves asociados con el autismo. La risperidona, un antipsicótico atípico que se emplea para tratar la agresividad, la hiperactividad y otros trastornos asociados con el comportamiento autista y comportamientos aberrantes en el síndrome del cromosoma X frágil, puede utilizarse en combinación con los agonistas de GABA, los antagonistas del receptor muscarínico M1 y los antagonistas de mGluR del grupo I en los métodos descritos en la presente. El antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y D<sub>2</sub> se considera crucial para la eficacia de los antipsicóticos atípicos en la esquizofrenia, siendo la mayor ocupación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> frente al receptor D<sub>2</sub> la clave para conseguir menos efectos secundarios de movimiento. Aunque todos los antipsicóticos atípicos comparten estas dos 35 acciones farmacológicas, se diferencian en que tienen una actividad variable en otros receptores de serotonina y dopamina.

40 La perospirona, un fármaco antipsicótico atípico aprobado en Japón para el tratamiento de la esquizofrenia, tiene propiedades farmacológicas que son diferentes de la risperidona, y puede ser útil para el tratamiento del autismo, el retraso mental y el síndrome del cromosoma X frágil. El metabolito activo de la perospirona, la hidroxiperospirona, tiene un perfil farmacológico que puede ser útil para tratar la ansiedad y el comportamiento obsesivo compulsivo. Por ejemplo, la hidroxiperospirona logra unas concentraciones plasmáticas relativamente altas que constituyen unos niveles de seguridad y tolerabilidad aceptables en seres humanos, y puede resultar una contribución significativa a la eficacia observada durante el tratamiento con perospirona.

45 La reciente caracterización de ratones mutantes que modelizan la enfermedad genética humana y muestran rasgos 'de tipo autista' proporciona una oportunidad para evaluar las intervenciones farmacológicas en comportamientos 'de tipo autista' genéticamente inducidos y bien caracterizados.

50 El autismo es un trastorno que se caracteriza por dificultades en la interacción social y la comunicación, así como unos patrones restringidos, repetitivos y estereotipados de comportamiento, intereses y actividades (DSM-IV). La etiología del autismo puede ser médicamente diagnosticada en menos del 10% de los individuos, y en una gran cantidad de estos, el diagnóstico es atribuible a déficits de un solo gen, tal como el síndrome del cromosoma X frágil, la neurofibromatosis o la esclerosis tuberosa. Existen pruebas considerables de que el resto de los casos de autismo "idiopático" representan un trastorno en gran medida hereditario. Estudios con gemelos y datos de selecciones del genoma completo sugieren que las interacciones entre al menos 10 genes predisponen al desarrollo del autismo. Además, parece que factores epigenéticos y ambientales contribuyen a la expresión variable de aquellos que están genéticamente predispuestos. La compleja interacción de factores genéticos y no genéticos en la etiología del autismo "idiopático" ha impedido el desarrollo de modelos animales representativos y el desarrollo de nuevos 55 tratamientos farmacéuticos.

5 Por contraste con la complejidad del autismo "idiopático", una serie de síndromes monogénicos humanos presentan una alta incidencia de autismo. Están disponibles modelos animales para una serie de estos síndromes monogénicos humanos. Estos modelos animales de defectos en un único gen están proporcionando nuevas percepciones para tratamientos farmacéuticos potenciales para enfermedades, tales como la neurofibromatosis y el síndrome del cromosoma X frágil. Se emplean ratones con el síndrome del cromosoma X frágil (Fmr1) "knockout", que modelizan el defecto en un solo gen en el síndrome del cromosoma X frágil. Algunos de estos ratones, así como algunos seres humanos con el síndrome del cromosoma X frágil, tienen comportamientos autistas.

10 Las composiciones de la invención pueden emplearse para tratar otros trastornos que pueden estar asociados con el autismo o el síndrome del cromosoma X frágil, por ejemplo, el síndrome de Coffin-Lowry, el síndrome de Cohen, las distrofias musculares de Duchenne/Becker, la neurofibromatosis, el síndrome de Joubert, el síndrome de Lujan-Fryns, las mutaciones de PTEN, el síndrome de Noonan, el síndrome de Orstavik, las mutaciones de ARX, CHARGE, el síndrome de Angelman, el síndrome de Nance-Horan, el síndrome de Prader-Willi, la disgenesia cerebral y el síndrome de Smith-Lemli-Optiz.

15 Las composiciones de la invención pueden emplearse para tratar trastornos generalizados del desarrollo sin una fuente identificada y el autismo y otros trastornos del desarrollo del cerebro.

Las composiciones de la invención también pueden emplearse para tratar trastornos del desarrollo del cerebro, que incluyen trastornos del espectro del autismo (trastornos generalizados del desarrollo), síndrome de Rett, trastorno desintegrador de la infancia, síndrome de Asperger y esclerosis tuberosa.

20 Las composiciones de la invención pueden emplearse para tratar déficits/síntomas, por ejemplo, déficits en el aprendizaje, la memoria, la función ejecutiva, la atención y/o la velocidad de procesamiento. Estos déficits pueden ser déficits asociados u observados en sujetos con retraso mental, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Down y autismo; y trastornos generalizados del desarrollo, que incluyen trastornos del desarrollo sin un origen obvio.

25 Las composiciones de la invención pueden emplearse para tratar trastornos neuropsiquiátricos y trastornos de ansiedad, que incluyen trastornos de ansiedad que están asociados o se observan en sujetos que presentan retraso mental, autismo, síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil. Estos trastornos de ansiedad incluyen, por ejemplo, fobias específicas, tales como fobias a los médicos y los dentistas; agorafobia y ansiedad por la separación. Estos trastornos también incluyen, por ejemplo, trastornos bipolares, comportamiento repetitivo y estereotipado, trastornos/rasgos obsesivos y compulsivos, comportamiento agresivo, esquizofrenia, hiperactividad, dolor, picores, hiperexcitación sensorial, ataques, problemas de comportamiento, trastornos del sueño (que incluyen insomnio, hipersomnia y comportamiento anómalo durante el sueño).

30 Las composiciones de la invención también pueden emplearse para tratar trastornos gastrointestinales y trastornos metabólicos en sujetos con retraso mental, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Down y autismo. También puede tratarse el comportamiento autista (déficits en la interacción social, comunicación verbal y no verbal, e intereses o comportamiento restringido/repetitivos) en sujetos con autismo, retraso mental, síndrome del cromosoma X frágil y síndrome de Down por medio de los métodos de la invención.

35 A un ser humano al que se le administra un agonista de GABA, en particular un agonista de GABA(B) (por ejemplo, baclofeno) también se le puede administrar (por ejemplo, antes, al mismo tiempo, de modo secuencial o después) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un antidepresivo, un agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico, un anticonvulsivo, un agonista del receptor nicotínico, un agonista del receptor de endocannabinoides, un anticonvulsivo, y un antipsicótico, un agonista de AMPA, un antagonista de M1 muscarínico y un antagonista de mGluR del grupo I.

40 Las composiciones de la invención pueden emplearse para tratar el síndrome de ataxia/temblores asociado al cromosoma X frágil (FXTAS) y trastornos del movimiento. Tal como se analizó anteriormente, un exceso de aproximadamente 200 repeticiones de CGG en la región 5' no traducida del gen FMR1 provoca el silenciamiento transcripcional del gen FMR1 y el síndrome del cromosoma X frágil. Los sujetos con expansiones de premutación (de aproximadamente 55 a aproximadamente 200 repeticiones de CGG en el gen FMR1) en general no se ven afectados a nivel intelectual y pueden desarrollar FXTAS, que se caracteriza por una ataxia cerebelar progresiva, parkinsonismo, demencia y disfunción autónoma (Baba, Y., *et al.*, Current Opinion in Neurology, 18:393-398 (2005)).

45 Los expertos en la técnica pueden emplear criterios bien establecidos para diagnosticar un sujeto que presenta retraso mental, síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y autismo, y los trastornos o déficits descritos en la presente (véase, por ejemplo, Patzold, L.M., *et al.*, J. Paediatr. Child Health, 34:528-533 (1998); Malow, B.A., Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev., 10:122-125 (2004); Robinson, A.M., *et al.*, Child Care Health Dev., 30:139-150 (2004); Couturier, J.L., *et al.*, J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 44:815-822 (2005); Kuddo, T., *et al.*, Curr. Opin. Pediatr., 15:339-343 (2003); Molloy, C.A., *et al.*, Autism, 7:165-171 (2003)).

50 Los seres humanos con el síndrome del cromosoma X frágil tratados por medio de los métodos descritos en la presente también pueden presentar autismo.

55 En otra realización, un método para tratar a un ser humano comprende la etapa de administrar a un ser humano que presenta al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en retraso mental, síndrome de Down,



- síndrome del cromosoma X frágil y autismo, una composición que incluye baclofeno, en el que el baclofeno se administra al ser humano a una dosis de aproximadamente 15 mg durante los días 1, 2 y 3 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 30 mg durante los días 4, 5 y 6 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 45 mg durante los días 7, 8 y 9 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 60 mg durante los días 10, 11 y 12 del tratamiento, y una dosis de entre aproximadamente 60 mg a aproximadamente 80 mg diarios durante la duración del tratamiento.
- En otra realización, un método para tratar a un ser humano comprende administrar a un ser humano que presenta al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en retraso mental, síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y autismo, una composición que incluye al menos aproximadamente 51% molar de S-baclofeno con relación al total de S-baclofeno y R-baclofeno en la composición administrada al ser humano.
- En otra realización, un método para tratar a un ser humano comprende administrar a un ser humano que presenta al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y autismo, una composición que incluye al menos aproximadamente 51% molar de R-baclofeno con relación al total de R-baclofeno y S-baclofeno en la composición administrada al ser humano.
- En otra realización, las composiciones de la invención permiten el tratamiento de un ser humano mediante la administración a un ser humano que presenta al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en síndrome del cromosoma X frágil y autismo, una composición que incluye R-baclofeno (por ejemplo, al menos aproximadamente 99% molar, aproximadamente 95% molar, aproximadamente 90% molar, aproximadamente 85% molar, aproximadamente 80% molar, aproximadamente 75% molar, aproximadamente 70% molar, aproximadamente 65% molar, aproximadamente 60% molar, aproximadamente 55% molar o aproximadamente 51% molar de R-baclofeno con relación al total de R-baclofeno y S-baclofeno en la composición administrada al ser humano).
- En otra realización, la composición incluye S-baclofeno (por ejemplo, al menos aproximadamente 99% molar, aproximadamente 95% molar, aproximadamente 90% molar, aproximadamente 85% molar, aproximadamente 80% molar, aproximadamente 75% molar, aproximadamente 70% molar, aproximadamente 65% molar, aproximadamente 60% molar, aproximadamente 55% molar o aproximadamente 51% molar de S-baclofeno con relación al total de S-baclofeno y R-baclofeno en la composición administrada al ser humano).
- Los compuestos empleados pueden administrarse a un sujeto con la administración (por ejemplo, anterior, concomitante, secuencial o posterior) de otros compuestos que se emplean para tratar un trastorno o afección concretos en el sujeto. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden administrarse con al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un agonista de mGluR del grupo II, un agonista de mGluR del grupo II, antagonistas de GSK3 $\beta$ , inhibidores de NAAG peptidasa, un antagonista de mGluR del grupo I, un antidepresivo, un antipsicótico, un agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico, un anticonvulsivo, un agonista del receptor nicotínico, un antagonista del receptor de endocannabinoides, un antagonista del receptor muscarínico M1, y un agonista de AMPA.
- La glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3) es una enzima con una diversa serie de acciones en los sistemas de señalización intracelulares, que regula la plasticidad neuronal, la expresión génica y la supervivencia celular. Se sabe que la GSK3 $\beta$  participa en muchas vías de señalización y actividades celulares. La GSK3 $\beta$  es un elemento clave en la vía de señalización por la cual la señalización de mGluR del grupo I regula la síntesis de proteínas sinápticas dendríticas.
- El N-acetil-1-aspartil-1-glutamato (NAAG) es uno de los tres neurotransmisores más extendidos en el cerebro de los mamíferos. El NAAG actúa como un agonista en los receptores de glutamato metabotrópicos del grupo II (por ejemplo, mGluR2, mGluR3) en neuronas y células gliales. De modo específico, la activación por NAAG de los receptores de mGluR reduce los niveles de AMPc y GMPc en neuronas y astrocitos. Las neuropeptidasas glutamato carboxipeptidasa II y III (GCP II y III), también conocidas como NAAG peptidasas (en lo sucesivo "NP"), son metaloproteasas que hidrolizan el NAAG para producir N-acetilaspártato (NAA) y glutamato después de la liberación del NAAG en la hendidura sináptica. Se encuentran en sitios limitados a través del cerebro. La inhibición de GCP II y III aumenta los niveles de NAAG, con la consecuente activación de los mGluR del grupo II presinápticos y la inhibición de la liberación de transmisores, que incluye la liberación de GABA y glutamato.
- Puede administrarse un antagonista de mGluR del grupo I (mGluR1 y mGluR5) a los sujetos con los compuestos empleados en los métodos de la invención.
- Los mGluR son una familia heterogénea de receptores acoplados a proteína G del glutamato. Los mGluR se clasifican en tres grupos. Los receptores del grupo I (mGluR1 y mGluR5) pueden acoplarse a la estimulación de la fosfolipasa C (PLC) que produce la hidrólisis de la fosfoinosítida (PI) y el aumento de los niveles de calcio intracelulares, la modulación de los canales de iones (por ejemplo, los canales de potasio, los canales de sodio, los canales de cationes no selectivos) y de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). El mGluR5 puede estar presente en una neurona postsináptica. El presináptica mGluR1 puede estar presente en una neurona presináptica y/o en una neurona postsináptica.

Los receptores del grupo II (mGluR2 y mGluR3) y los receptores del grupo III (mGluR 4, 6, 7, y 8) inhiben la formación de AMPc y los canales de potasio que rectifican hacia dentro activados por proteína G. Los mGluR del grupo II y los mGluR del grupo III se acoplan negativamente a la adenilil ciclasa, que está presente en general en las neuronas presinápticas, pero pueden estar presentes también en las neuronas postsinápticas y actuar como autorreceptores presinápticos para reducir la liberación de glutamato de las neuronas presinápticas. La activación de los mGluR del grupo II bajo una excitación neuronal muy alta puede frustrar la posterior liberación de neurotransmisores y estimular la liberación de factores del crecimiento neuroprotectores, que incluyen factores tróficos, de las células gliales.

Un antagonista (por ejemplo, un antagonista de mGluR del grupo I, un antagonista de M1 muscarínico) es una sustancia que disminuye o abole el efecto de un ligando (por ejemplo, glutamato, acetilcolina) que activa su receptor (por ejemplo, mGluR1, mGluR5, receptor muscarínico M1). El antagonista puede actuar al nivel de la interacción del receptor-ligando, tal como mediante la inhibición competitiva o no competitiva (por ejemplo, alostérica) de la unión al ligando. El antagonista (por ejemplo, antagonista de mGluR1, antagonista de mGluR5, antagonista de M1 muscarínico) puede ser, por ejemplo, un antagonista químico o un antagonista farmacocinético. El antagonista, por ejemplo, puede actuar corriente abajo del receptor, tal como mediante la inhibición de la interacción del receptor con una proteína G o posteriores acontecimientos de señalización celular asociados con la activación de la proteína G, tal como la activación de PLC, un aumento en el calcio intracelular, la producción o el cambio en los niveles de AMPc o adenil ciclasa, y la estimulación o la modulación de los canales de iones (por ejemplo, canales de potasio, canales de calcio).

En una realización, el antagonista de mGluR del grupo I es un antagonista de mGluR5. En otra realización, el antagonista de mGluR del grupo I es un antagonista de mGluR1. Los antagonistas de mGluR del grupo I adecuados para su uso se describen en las patentes de EEUU n.<sup>os</sup>: 6.890.931 y 6.916.821. Los antagonistas de mGluR del grupo I adecuados pueden incluir, por ejemplo, (E)-6-metil-2-estirilpiridina (SIB 1893), 6-metil-2-fenilazo)-3-piridinol, x-metil-4-carboxifenilglicina (MCPG) y 2-metil-6-(feniltinil)piridina (MPEP).

Los ejemplos de antagonistas de mGluR5 para su uso en los métodos de la invención en combinación con agonistas de GABA, en particular con agonistas de GABA(B) (por ejemplo, baclofeno), se describen en los documentos WO 01/66113, WO 01/32632, WO 01/14390, WO 01/08705, WO 01/05963, WO 01/02367, WO 01/02342, WO 01/02340, WO 00/20001, WO 00/73283, WO 00/69816, WO 00/63166, WO 00/26199, WO 00/26198, EP-A-0807621, WO 99/54280, WO 99/44639, WO 99/26927, WO 99/08678, WO 99/02497, WO 98/45270, WO 98/34907, WO 97/48399, WO 97/48400, WO 97/48409, WO 98/53812, WO 96/15100, WO 95/25110, WO 98/06724, WO 96/15099, WO 97/05109, WO 97/05137, US 6.218.385, US 5.672.592, US 5.795.877, US 5.863.536, US 5.880.112, US 5.902.817.

Se describen diferentes clases de antagonistas de mGluR5 en los documentos WO 01/08705, WO 99/44639 y WO 98/34907.

El compuesto antipsicótico empleado en los métodos de la invención puede ser un compuesto antipsicótico típico (también denominado un "agente antipsicótico típico" o un "fármaco antipsicótico típico"). En otra realización, el compuesto antipsicótico es un compuesto antipsicótico atípico (también denominado un "agente antipsicótico atípico," un "fármaco antipsicótico atípico" o un "antipsicótico de segunda generación").

Los ejemplos de compuestos antipsicóticos atípicos para su uso en los métodos de la invención pueden ser al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en zuclopentixol, amisulprida, aripiprazol (7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3-4-dihidrocarboestirilo), nemonaprida, abaperidona (7-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-(hidroximetil)-4H-1-benzopiran-4-ona, patente de EEUU n.º 5.736.588; belaperidona ((1.alfa.,5.alfa.,6.alfa.)-3-[2-[6-(4-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etil]-2,4(1H,3H)quinazolidiona, patente de EEUU n.º 5.475.105; clozapina (8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, patente de EEUU n.º 3.539.573; iloperidona (1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]-3-metoxifenil]etanona, documento EP-402.644; olanzapina (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, patente de EEUU n.º 5.229.382; perospirona (cis-2-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]butil]-hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, patente de EEUU n.º 4.745.117; risperidona (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-.alfa.]pirimidin-4-ona), patente de EEUU n.º 4.804.663; sertindol (1-[2-[4-[5-cloro-1-(4-fluorofenil-1H-indol-3-il)-1-piperidinil]etil]imidazolidin-2-ona), patentes de EEUU n.<sup>os</sup> 4.710.500, 5.112.838, y 5.238.945; tiospirona (8-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]butil]-8-azaspiro[4-.5]decan-7,9-diona, patente de EEUU n.º 4.411.901; ziprasidona (5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-1-,3-dihidro-2-ona), patente de EEUU n.º 4.831.031; zotepina (2-[(8-clorodibenzo[b,f]tiopin-10-il)oxi]-N,N-dimetiletanamina), patente de EEUU n.º 3.704.245; quetiapina (5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazinil)etoxi]etano-1), patente de EEUU n.º 4.879.288; y blonanserina (2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[b]piridina), patente de EEUU n.º 5.021.421, documento U.S. 2002/0123490.

Los agentes antipsicóticos, que incluyen los compuestos antipsicóticos atípicos para su uso en la invención pueden incluir, por ejemplo, maleato de acetofenazina; bromhidrato de alentemol; alpertina; azaperona; maleato de batelapina; benperidol; clorhidrato de benzindopirina; brofoxina; bromperidol; clorhidrato de butaclamol; butaperazina; maleato de carfenazina; clorhidrato de carvotrolina; clorpromazina; clorprotixeno; cinpereno; cintriamida; fosfato de clomacrano; clopexitol; clopimozida; mesilato de clopipazano; clorhidrato de cloroperona;

clotiapina; maleato de clotixamida; clozapina; clorhidrato de ciclofenazina; droperidol; clorhidrato de etazolato; fenimida; flucindol; flumezapina; decanoato de flufenazina; enantato de flufenazina; clorhidrato de flufenazina; fluspiperona; fluspirileno; flutrolina; clorhidrato de gevotrolina; halopemida; haloperidol; lloperidona; clorhidrato de imidolina; lenperona; loxapina; succinato de mazapertina; mesoridazina; metiapina; milenperona; milipertina; clorhidrato de molindona; clorhidrato de naranol; clorhidrato de neflumozida; ocaperidona; olanzapina; oxiperomida; penfluridol; maleato de pentiapina; perfenazina; pimozida; clorhidrato de pinoxepina; pipamperona; piperacetazina; palmitato de pipotiazina; clorhidrato de piquindona; edisilato de proclorperazina; maleato de proclorperazina; clorhidrato de promazina; quetiapina; remoxiprida; clorhidrato de quetiapina remoxiprida; risperidona; clorhidrato de risperadona rimcazol; clorhidrato de seperidol; sertindol; setoperona; espiperona; sulpirida; tioridazina; tiotixeno; torazina; clorhidrato de tioperidona; clorhidrato de tiospirona; clorhidrato de trifluoperazina; trifluoperidol; triflupromazina; clorhidrato de ziprasidona, sus análogos, derivados y combinaciones (véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente de EEUU n.<sup>os</sup>: U.S. 2004/0019030y U.S. 2002/0123490).

Los compuestos antipsicóticos pueden tener efectos secundarios adversos que incluyen, por ejemplo, depresión del sistema nervioso central, ganancia de peso, disfunción sexual, efectos adversos sobre el estado de ánimo, efectos adversos anticolinérgicos (alteración cognitiva, menor capacidad de memoria, confusión, delirio, boca seca, visión borrosa, empeoramiento del glaucoma, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia), ganancia de peso, diabetes mellitus, elevación de la prolactina, prolongación de QTC, sedación, efectos secundarios motores, tales como síntomas extrapiramidales (EPS), distonía, parkinsonismo inducido por fármacos, acatisia y trastornos del movimiento inducidos por fármacos y efectos secundarios motores potencialmente persistentes (véase, por ejemplo, la publicación de EEUU n.º: 2003/0008897). Estos efectos secundarios adversos pueden reducir el cumplimiento por parte del paciente y conducir a recaídas.

Los compuestos antipsicóticos atípicos pueden reducir los síntomas psicóticos con menos efectos secundarios (por ejemplo, efectos secundarios extrapiramidales, rigidez, temblores, acatisia, alteración cognitiva) que los antipsicóticos típicos (véase, por ejemplo, Citrome, L., *et al.*, Postgraduate Medicine, 116: (2004)). Además, los antipsicóticos atípicos también pueden reducir la agresividad, los comportamientos repetitivos, las alucinaciones, los delirios, la amotivación y la retracción emocional. Sin embargo, no todos los efectos secundarios (por ejemplo, ganancia de peso, tolerancia alterada a la glucosa/anomalías lipídicas, interacción social alterada) son eliminados por el uso de antipsicóticos atípicos. Los antagonistas de mGluR del grupo I han demostrado reducir la ganancia de peso y disminuir el apetito. Las combinaciones de antagonistas de mGluR del grupo I y antipsicóticos en los métodos de la invención descritos en la presente, en particular los antipsicóticos atípicos, pueden disminuir o reducir los efectos secundarios de los compuestos antipsicóticos y reducir la dosificación requerida y aumentar el cumplimiento por parte del paciente para, con ello, tratar sujetos que presentan trastornos tales como retraso mental, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Down, autismo, trastorno generalizado del desarrollo, que incluyen trastornos generalizados del desarrollo sin un origen obvio.

Los métodos pueden incluir además la etapa de administrar al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor nicotínico, un antagonista del receptor de endocannabinoides, un agonista de AMPA, un antidepresivo, un antipsicótico, un agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico, un anticonvulsivo, un agonista del receptor nicotínico, un antagonista del receptor de endocannabinoides y un agonista de AMPA, que pueden administrarse antes, durante o después de la administración del antagonista de mGluR del grupo I, del antagonista del receptor muscarínico M1 y/o del agonista del receptor GABA(B) al ser humano.

En una realización, el agonista del receptor de GABA se administra (por ejemplo, antes, al mismo tiempo, de modo secuencial o después) del agonista del receptor muscarínico M1.

En otra realización, el método para tratar un sujeto comprende la etapa de administrar al sujeto que presenta al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en retraso mental, síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y autismo, una composición que incluye al menos un antagonista de M1 muscarínico (también denominado en la presente "antagonista del receptor muscarínico M1").

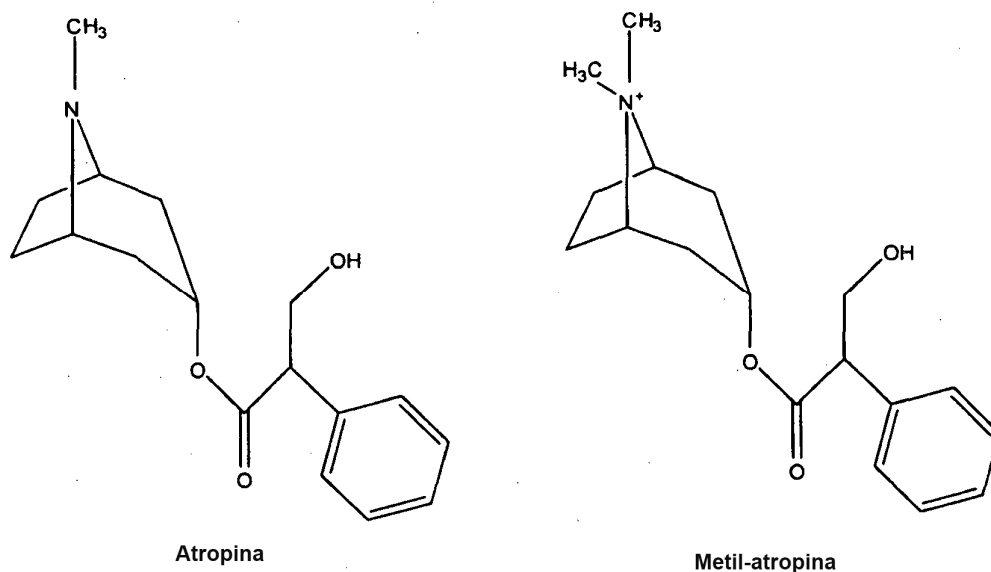
La familia de receptores de acetilcolina muscarínicos (mACh) consiste en cinco miembros (M1, M2, M3, M4 y M5) y pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Una característica de los GPCR es que la unión del ligando, que es la etapa inicial en la señalización del receptor, provoca un cambio conformacional en el receptor, que conduce a la activación de una o más proteínas G heterotriméricas. Los receptores muscarínicos M1 pueden acoplarse preferentemente con la activación de PLC por proteínas G insensibles a la toxina de pertussis (PTx) de la familia Gq (Akam, E.C., *et al.*, British J. Pharmacology, 132:950-958 (2001)).

Cada receptor de acetilcolina muscarínico comparte características comunes que incluyen una especificidad de unión por los agonistas acetilcolina y carbamilcolina y los antagonistas clásicos atropina y bencilato de quinuclidinilo. Cada subtipo de receptor se acopla a un sistema de segundo mensajero a través de una proteína G intermedia. Los receptores M1, M3 y M5 estimulan el metabolismo de la fosfoinositida, mientras que los receptores M2 y M4 inhiben la adenilato ciclasa. La distribución tisular difiere para cada subtipo. Los receptores M1 se encuentran en el prosencéfalo, en especial en el hipocampo y la corteza cerebral. Los receptores M2 se encuentran en el corazón y en el tronco encefálico, mientras que los receptores M3 se encuentran en el músculo liso, las glándulas exocrinas y la corteza cerebral. Los receptores M4 se encuentran en el neocórtex, y el ARNm del receptor M5 se encuentra en

la sustancia negra, lo cual sugiere que los receptores M5 pueden regular la liberación de dopamina en terminales dentro del cuerpo estriado.

5 La actividad de los receptores de acetilcolina muscarínicos M1 acoplados a Gq (también denominados en la presente "M1 muscarínicos") puede regular la consolidación de la memoria y el aprendizaje dependientes del hipocampo. Los receptores de acetilcolina muscarínicos M1 (mAChR), los principales mAChR acoplados a Gq en el hipocampo, contribuyen a la memoria dependiente del hipocampo.

10 Los antagonistas de M1 muscarínicos, tales como escopolamina y atropina, pueden abolir o disminuir la acción de vías de transducción de señales que están mediadas por los receptores muscarínicos M1. La escopolamina y la atropina son alcaloides (bases orgánicas nitrogenadas naturales, que normalmente contienen aminas terciarias) de la planta *Atropa belladonna*. La presencia de un grupo N-metilo en la atropina o la escopolamina cambia la actividad del ligando, quizás evitando una interacción cercana entre el ligando y la membrana o los sitios lipofílicos sobre el receptor. El grupo metilo puede evitar la penetración hacia el cerebro.



15 Los ejemplos de antagonistas del receptor muscarínico M1 (también denominados en la presente "antagonistas de M1 muscarínicos" o "antagonistas de M1 muscarínico") para su uso en los métodos de la invención, en combinación con un agonista de GABA, en particular un agonista de GABA(B), pueden incluir los siguientes:

20 La telenzepina es un análogo racémico que es más potente que la pirenzepina (Merck, Gastrozepen). La pirenzepina no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero la telenzepina puede tener metabolitos reactivos. El antagonista del receptor M1 muscarínico (+/-)-telenzepina (aproximadamente 3 mg por vía oral a aproximadamente 6 p.m. durante aproximadamente 5 días) se ha empleado para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los resultados indican que el tratamiento a corto plazo con telenzepina no mejora la función de las vías respiratorias en pacientes con COPD, al menos después de la administración por vía oral.

El trihexifenidilo (Artane) es un agente antiparkinsoniano de la clase de agentes antimuscarínicos y químicamente es una amina terciaria. El fármaco está disponible como la sal clorhidrato.

25 La benzotropina (Cogentin) (Merck) es un anticolinérgico y una antihistamina. Se ha empleado en pacientes con esquizofrenia para reducir los efectos secundarios del tratamiento antipsicótico, tales como el parkinsonismo y la acatisia. La benzotropina también es un fármaco de segunda línea para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Mejora los temblores pero no la rigidez ni la bradiquinesia. La benzotropina también se emplea a veces para el tratamiento de la distonía, un trastorno poco frecuente que provoca la contracción anómala del músculo, que da como resultado la aparición de posturas retorcidas en las extremidades, el tronco o la cara.

30 La diciclomina (Bentul) se ha empleado para tratar la hipermotilidad intestinal, los síntomas del síndrome del intestino irritable (también conocido como colon espástico). Alivia los espasmos musculares en el tracto gastrointestinal bloqueando la actividad de ciertas sustancias naturales del cuerpo. Es un relajante del músculo liso. Al Bentyll también se le denomina Byclomine, Dibent, Di-Spaz, Dilomine, Bentyllol (Hoechst Marion Roussel), Formulex (ICN) y Lomine (Riva).

35 El biperideno (1-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enil)-1-fenil-3-(1-piperidil)propan-1-ol) es un agente antiparkinsoniano de tipo anticolinérgico y también se denomina Akineton® (BASF/Knoll Pharma).

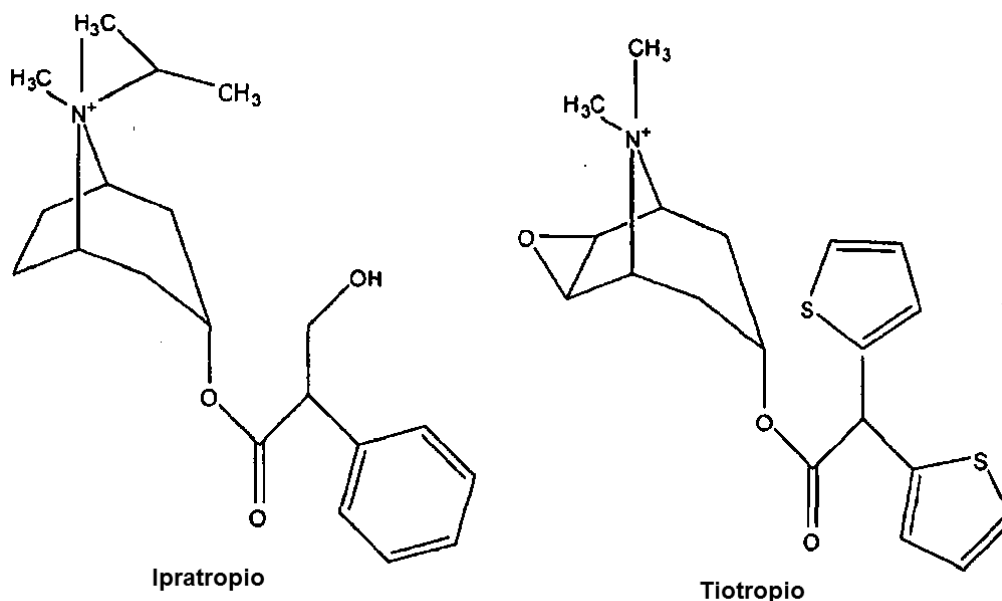
La prociclidina (clorhidrato de 1-ciclohexil-1-fenil-3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol) se ha empleado para tratar la esquizofrenia para reducir los efectos secundarios del tratamiento antipsicótico, tales como el parkinsonismo y la acatisia. La prociclidina también es un fármaco de segunda línea para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y puede mejorar los temblores, pero no la rigidez ni la bradiquinesia. La prociclidina puede emplearse para tratar la

5 distonía (pero no la disquinesia tardía), un trastorno poco frecuente que provoca la contracción anómala del músculo, que da como resultado la aparición de posturas retorcidas en las extremidades, el tronco o la cara.

La escopolamina (éster de (1R,2R,4S,7S,9S)-9-metil-3-oxa-9-aza-triciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]non-7-ilo del ácido (-)-(S)-3-hidroxi-2-fenilpropiónico) actúa como un antagonista competitivo en receptores de acetilcolina muscarínicos específicos (el receptor M1). La escopolamina se clasifica como anticolinérgico o, de modo más específico, como un

10 fármaco antimuscarínico.

También puede emplearse el antagonista muscarínico cuaternario ipratropio y el tiotropio, este último de acción duradera.



Pueden emplearse composiciones enantioméricamente (+, -; R, S; d, l) enriquecidas (por ejemplo, aproximadamente 99% molar, aproximadamente 98% molar, aproximadamente 95% molar, aproximadamente 90% molar, aproximadamente 85% molar, aproximadamente 80% molar, aproximadamente 75% molar, aproximadamente 70% molar, aproximadamente 65% molar, aproximadamente 60% molar, aproximadamente 55% molar, aproximadamente 51% molar de un enantiómero en la composición con relación al total de ambos enantiómeros en la composición) de los antagonistas de M1 muscarínico en los métodos descritos en la presente.

15

Los métodos pueden incluir además la etapa de administrar un estimulante al sujeto. Un "estimulante," tal como se emplea en la presente, se refiere a cualquier compuesto que estimule o aumente la vigilia, la agilidad mental, la actividad física, que potencie la cognición, que potencie el aprendizaje o que disminuya la fatiga. Los estimulantes para su uso en la invención pueden incluir amantadina, bupropiona, atomoxetina, modafinilo, cafeína, metilfenidato, nicotina, pseudoefedrina, y anfetamina, o sus metabolitos, isómeros (por ejemplo, d, l, R, S) o derivados. El estimulante empleado en los métodos descritos en la presente puede antagonizar al receptor de adenosina, inhibir la recaptación de dopamina, inhibir la recaptación de norepinefrina, antagonizar el receptor H3, estimular la liberación de dopamina, inhibir la monoamina oxidasa en el sistema nervioso (el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, y el sistema nervioso autónomo) o cualquiera de sus combinaciones.

20

Los compuestos empleados pueden administrarse a un sujeto (por ejemplo, antes, al mismo tiempo, de modo secuencial o después) junto con la administración de otros compuestos que se emplean para tratar un trastorno o afección concretos en el sujeto. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden administrarse con al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un antidepresivo, un antagonista de mGluR del grupo I, un antagonista de M1 muscarínico, un antipsicótico, un agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico y un anticonvulsivo.

30

La identificación de los compuestos apropiados, tales como antidepresivos, antipsicóticos, agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos, anticonvulsivos, un agonista del receptor nicotínico, un antagonista del receptor de endocannabinoides y agonistas de AMPA, para su uso en los métodos de la invención, puede ser llevada a cabo por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Beryy-Kravis, E., *et al.*, Mental Retardation and Developmental Disabilities, 10:42-48 (2004).

35

Los compuestos empleados en la invención pueden administrarse al sujeto de forma aguda (por poco tiempo o a corto plazo) o crónica (de modo prolongado o a largo plazo). Por ejemplo, a los sujetos se les pueden administrar los compuestos durante días (1-7), meses (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12), años (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) o durante toda su vida.

- 5 Los sujetos tratados por medio de la invención pueden presentar al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno de hiperexcitación sensorial, un trastorno de ansiedad, un trastorno de ataques, un trastorno gastrointestinal, un trastorno del sueño, comportamiento agresivo o aberrante y una función cognitiva alterada.

10 Los sujetos tratados por medio de la invención también pueden presentar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en una anomalía de interacción social, intereses y repertorio de comportamientos limitados, y un trastorno de evitación social.

15 Los sujetos (por ejemplo, seres humanos, también denominados en la presente "pacientes") tratados por medio de la invención pueden presentar una alteración cognitiva, tal como una alteración en el tiempo de reacción, seguimiento con la mirada, coordinación motora, modo de andar, función oral-motora, comunicación, aprendizaje, atención, función ejecutiva, tiempo de reacción, aprendizaje, procesamiento de la información, conceptualización, resolución de problemas, fluidez verbal o memoria (por ejemplo, consolidación de los recuerdos, memoria a corto plazo, memoria de trabajo, memoria a largo plazo, memoria declarativa o memoria procedimental).

20 La alteración en la función cognitiva tratada por medio de los métodos descritos en la presente puede ser una alteración en la atención, que es la capacidad o el proceso de seleccionar, de la totalidad de estímulos sensoriales o afectivos disponibles, aquellos estímulos que son los más apropiados o deseables para centrarse en ellos en un momento dado (Kinchla, R.A., *et al.*, *Annu. Rev. Psychol.*, 43:711-742 (1992)). La alteración en un proceso cognitivo puede ser una alteración en la función ejecutiva, que son las funciones neuropsicológicas, tales como la toma de decisiones, la planificación, la iniciativa, la asignación de prioridades, la secuenciación, el control motor, la regulación emocional, la inhibición, la resolución de problemas, la planificación, el control de los impulsos, el establecimiento de objetivos, el control de los resultados de las acciones y la autocorrección (Elliott, R., *Br. Med. Bull.*, 65:49-59 (2003)).  
25 La alteración cognitiva puede ser una alteración en la agilidad mental, el estado de vigilia, la excitación, la vigilancia y el tiempo de reacción tras el procesamiento de información, la conceptualización, la resolución de problemas y/o la fluidez verbal. Los expertos en la técnica serán capaces de identificar y evaluar la alteración en una función cognitiva del individuo.

30 Una "cantidad eficaz," también indicada en la presente como una "cantidad terapéuticamente eficaz," cuando se refiere a la cantidad de un compuesto o de una composición (por ejemplo, baclofeno, un antagonista del receptor M1 muscarínico) se define como la cantidad o dosis de un compuesto o de una composición que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para lograr la eficacia terapéutica (por ejemplo, una disminución en cantidad suficiente como para mostrar una mejoría clínica en un comportamiento o una puntuación de ensayo cognitivo mental, para aliviar un trastorno de hiperexcitación sensorial, un trastorno de ansiedad, un trastorno de ataques, un trastorno gastrointestinal, un trastorno del sueño, prevenir la ganancia de peso, disminuir las tendencias y comportamientos  
35 obsesivo-compulsivos).

40 Los métodos pueden lograrse mediante la administración de los compuestos de la invención (por ejemplo, composiciones que incluyen baclofeno) por medios entéricos o parenterales. La vía de administración puede ser mediante ingestión oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas) o inyección intramuscular del compuesto. Otras vías de administración pueden incluir la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea, la administración nasal, supositorios y parches transdérmicos.

45 En una realización, los compuestos (por ejemplo, baclofeno, antagonistas de mGluR del grupo I, antagonistas del receptor M1 muscarínico) pueden administrarse a una dosis entre aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,01 mg/kg; de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,05 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal; de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal; o de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal.

50 Los compuestos pueden administrarse en dosis de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1200 mg,  
55 aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1600 mg o aproximadamente 2000 mg, o cualquiera de sus combinaciones. Los compuestos pueden administrarse una vez diaria o múltiples veces (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco) diarias.

En otra realización, al sujeto se le administran los compuestos empleados en los métodos de la invención a aproximadamente 1 mg BID (dos veces diarias), aproximadamente 2 mg BID, aproximadamente 3 mg BID, aproximadamente 5 mg BID, aproximadamente 10 mg BID y aproximadamente 10 mg TID (tres veces diarias).

5 En otra realización, los compuestos pueden administrarse en un régimen de dosificación que incluye aumentos progresivos o en incrementos del compuesto a lo largo del tiempo de tratamiento. Por ejemplo, un sujeto puede tratarse con baclofeno (por ejemplo, R-baclofeno, tal como entre aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg diarios) a una dosis de aproximadamente 2 mg/día en los días 1, 2, 3 del tratamiento; aproximadamente 4 mg/diarios en los días 4, 5, 6 del tratamiento; aproximadamente 6 mg/diarios en los días 7, 8, 9 del tratamiento; aproximadamente 20 mg/diarios en los días 13, 14, 15 del tratamiento; y aproximadamente 30 mg/diarios en los días 16, 17 y 18 del tratamiento.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse al ser humano en una dosis seleccionada (por ejemplo, una dosis de aproximadamente 10 mg tomada 3 veces diarias o una dosis de aproximadamente 15 mg administrada en forma de tres dosis, cada una de cuales de aproximadamente 5 mg), al mismo tiempo que se controlan las mejorías en el ser humano (por ejemplo, cognición, comportamiento). Si el ser humano no muestra ninguna mejoría, las composiciones empleadas en los métodos pueden aumentar, disminuir o detenerse hasta que se observe un efecto beneficioso. Por ejemplo, si el tratamiento comenzó con tres (3) dosis de aproximadamente 10 mg diarios y el ser humano posteriormente no muestra una mejoría aparente, la dosis puede aumentarse hasta tres (3) dosis de aproximadamente 15 mg diarios, disminuirse hasta dos (2) dosis de aproximadamente 10 mg diarios, o el tratamiento puede detenerse para una única dosis, una serie de días o semanas y después volver a comenzarse después de las "minivacaciones de fármaco."

20 Las "minivacaciones de fármaco," tal como se emplea en la presente, se refiere a la retirada del ser humano del tratamiento o una disminución en la dosis del compuesto, seguido de la reintroducción del tratamiento, a una dosis equivalente, menor o mayor que la dosis que recibió el ser humano antes de las minivacaciones de fármaco.

25 En otra realización, el método para tratar a un ser humano comprende la etapa de administrar a un ser humano que presenta al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y autismo, una composición que incluye baclofeno, en el que el baclofeno se administra al ser humano a una dosis de aproximadamente 2 mg diarios durante los días 1, 2 y 3 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 4 mg diarios durante los días 4, 5 y 6 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 6 mg diarios durante los días 7, 8 y 9 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 10 mg diarios durante los días 10, 11 y 12 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 20 mg diarios durante los días 13, 14 y 15 del tratamiento, una dosis de aproximadamente 30 mg diarios durante los días 16, 17 y 18 del tratamiento, y una dosis de entre aproximadamente 15 mg a aproximadamente 80 mg diarios durante la duración del tratamiento, o entre aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg diarios durante la duración del tratamiento.

35 En otra realización, el método para tratar a un ser humano comprende la etapa de administrar a un ser humano que presenta al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y autismo, una composición que incluye baclofeno, en el que el baclofeno se administra al ser humano a un régimen de dosificación de al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 1 mg dos veces diarias, aproximadamente 2 mg dos veces diarias, aproximadamente 3 mg dos veces diarias, aproximadamente 5 mg dos veces diarias, aproximadamente 10 mg dos veces diarias, y aproximadamente 10 mg tres veces diarias.

45 Los expertos en la técnica pueden ajustar la dosis de los compuestos para su uso en los métodos. Una dosis adecuada de un compuesto (por ejemplo, un agonista de GABA(B), tal como baclofeno; un antagonista del receptor M1 muscarínico) para su uso en un sujeto puede ser una dosis titulada. Por ejemplo, el sujeto inicialmente recibiría una dosis baja, y las dosis pueden incrementarse si la dosis baja no fuera eficaz. Las dosis pueden aumentar aproximadamente cada 3-7 días de tratamiento, con los ajustes necesarios basados en los efectos secundarios. Las dosis pueden titularse hasta que se determine la dosis máxima tolerada o la dosis máximamente eficaz. Los sujetos pueden mantenerse en la dosis máximamente eficaz o máximamente tolerada.

50 En una realización, el baclofeno administrado al ser humano es una mezcla racémica (50% molar de R-baclofeno y 50% molar de S-baclofeno). En otra realización, el baclofeno administrado al ser humano está enriquecido en un enantiómero del baclofeno.

55 El baclofeno enantioméricamente enriquecido puede incluir una composición que contenga al menos aproximadamente 51% molar, al menos aproximadamente 55% molar, al menos aproximadamente 60% molar, al menos aproximadamente 65% molar, al menos aproximadamente 70% molar, al menos aproximadamente 75% molar, al menos aproximadamente 80% molar, al menos aproximadamente 85% molar, al menos aproximadamente 90% molar, al menos aproximadamente 95% molar, al menos aproximadamente 98% molar, al menos aproximadamente 99% molar o 100% molar de R-baclofeno con relación al total de R-baclofeno y S-baclofeno en la composición administrada al ser humano.

Como alternativa, el baclofeno enantioméricamente enriquecido puede incluir una composición que contenga al menos aproximadamente 51% molar, al menos aproximadamente 55% molar, al menos aproximadamente 60% molar, al menos aproximadamente 65% molar, al menos aproximadamente 70% molar, al menos aproximadamente 75% molar, al menos aproximadamente 80% molar, al menos aproximadamente 85% molar, al menos aproximadamente 90% molar, al menos aproximadamente 95% molar, al menos aproximadamente 98% molar, al menos aproximadamente 99% molar o 100% molar de S-baclofeno con relación al total de S-baclofeno y R-baclofeno en la composición administrada al ser humano.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por sí solo o pueden coadministrarse al paciente. La coadministración incluye la administración simultánea o secuencial de uno o más de los compuestos (por ejemplo, baclofeno y un antagonista del receptor M1 muscarínico) empleados en los métodos de la invención de modo individual o en combinación. El modo de administración puede realizarse en unos momentos lo suficientemente cercanos entre sí para que los efectos en el sujeto sean los máximos. También se contempla que puedan usarse múltiples vías de administración (por ejemplo intramuscular, oral, intranasal, inhalación, tópica, transdérmica) para administrar los compuestos empleados en los métodos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por sí solos o como mezclas con excipientes convencionales, por ejemplo, sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas farmacéutica o fisiológicamente aceptables adecuadas para la aplicación entérica o parenteral que no reaccionen de manera perjudicial con el compuesto o compuestos administrados al sujeto. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, disoluciones salinas (tales como disolución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas y carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Dichas preparaciones puede esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen de modo perjudicial con los compuestos empleados en los métodos de la invención. Las preparaciones pueden combinarse también, cuando se desee, con otras sustancias activas para reducir la degradación metabólica. Un método de administración preferido de los compuestos empleados en los métodos de la invención puede ser la administración oral, tal como un comprimido.

Los compuestos de la invención, por sí solos o cuando están combinados en una mezcla, pueden administrarse en una única dosis o en más de una dosis a lo largo de un periodo de tiempo para conferir el efecto deseado (por ejemplo, aliviar los síntomas del autismo, mejorar los patrones de sueño, disminuir el trastorno de hiperexcitación sensorial, aliviar un trastorno de ansiedad, un trastorno de ataques, un trastorno gastrointestinal, una función cognitiva alterada, la ganancia de peso).

Cuando se necesita o desea la aplicación parenteral, las mezclas particularmente adecuadas para los compuestos empleados en los métodos de la invención son disoluciones inyectables estériles, preferiblemente disoluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluyendo supositorios. En particular, los vehículos para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de dextrosa, disolución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, polímeros en bloque de polioxietileno y similares. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes. Los compuestos para su uso en los métodos de la invención también pueden incorporarse a liposomas o administrarse por medio de parches o bombas transdérmicas. Las mezclas farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención son bien conocidas por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Pharmaceutical Sciences* (17<sup>a</sup> ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y el documento WO 96/05309.

La dosificación y la frecuencia (dosis únicas o múltiples) administradas a un individuo pueden variar dependiendo de una diversidad de factores, que incluyen la duración del trastorno del sujeto (por ejemplo, trastorno de hiperexcitación sensorial, trastorno de ansiedad, trastorno de ataques, trastorno gastrointestinal, trastorno del sueño, una función cognitiva alterada, ganancia de peso, comportamientos obsesivo-compulsivos); de la vía de administración del compuesto; del tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; de la naturaleza y el grado de los síntomas del trastorno que se está tratando (por ejemplo, trastorno de hiperexcitación sensorial, trastorno de ansiedad, trastorno de ataques, trastorno gastrointestinal, trastorno del sueño, una función cognitiva alterada), del tipo de tratamiento concurrente (por ejemplo, modificación del comportamiento, medicaciones antidepresivas, agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos, anticonvulsivos, un agonista del receptor nicotínico, un antagonista del receptor de endocannabinoides, agonistas de AMPA, antipsicóticos), complicados derivadas, por ejemplo, de un trastorno de hiperexcitación sensorial, trastorno de ansiedad, trastorno de ataques, trastorno gastrointestinal, trastorno del sueño, o una función cognitiva alterada; o de otros problemas relacionados con la salud. Pueden emplearse otros regímenes terapéuticos o agentes junto con los métodos de la presente invención. Por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención puede venir acompañada de modificaciones en el comportamiento, medicaciones antidepresivas y medicaciones antipsicóticas. El ajuste y la manipulación de las dosificaciones establecidas (por ejemplo, frecuencia y duración) están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Otra realización es el uso de las composiciones y los compuestos (por ejemplo, baclofeno, agonista del receptor M1 muscarínico, antagonistas de mGluR del grupo I) para la fabricación de un medicamento para tratar sujetos (por



ejemplo, seres humanos) que presentan los trastornos descritos en la presente (por ejemplo, síndrome del cromosoma X frágil, autismo).

5 Otra realización de la invención es una composición farmacéutica que incluye las composiciones y los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, baclofeno, antagonistas del receptor M1 muscarínico, antagonistas de mGluR del grupo I) para tratar sujetos que presentan los trastornos descritos en la presente (por ejemplo, síndrome del cromosoma X frágil, autismo).

A continuación se ofrece una descripción de ejemplos de realizaciones de la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Tratamiento del autismo con baclofeno

10 Una mujer de 23 años de edad con un trastorno del espectro del autismo (altura: 155 cm (61 pulgadas), peso: 77 kg (170 libras)) se hospitalizó y se preparó para la colocación de un puerto para catéter para comenzar una TPN durante un periodo indeterminado de tiempo para permitir el reposo total del intestino. Se prescribió baclofeno a 5 mg tid (tres veces diarias) para mejorar la motilidad del intestino. Dentro de aproximadamente 24 horas, el dolor abdominal pareció solucionarse y la motilidad GI se volvió funcional, lo cual permitió la alimentación oral. A lo largo  
15 de los siguientes días y semanas se advirtieron mejorías en los dominios cognitivo y de comportamiento que habían permanecido sin cambios durante más de 10 años.

Por ejemplo, las mejorías en la interacción social se evidenciaron por:

- a. un mayor interés y respuesta al lenguaje hablado,
- b. una mayor cantidad de intentos espontáneos de interactuar,
- 20 c. una mayor atención conjunta y contacto visual;

las mejorías en la coordinación motora se evidenciaron por:

- a. actividad motora oral muy mejorada,
- b. mejor planificación motora,
- c. mejor modo de andar;

25 las mejorías en la comunicación se evidenciaron por:

- a. respuestas inmediatas y apropiadas al lenguaje hablado (lenguaje receptivo)
  - b. aumento en el lenguaje verbal ("No" " Sí" "vete" ) e intentos de decir palabras,
  - c. aumento en el uso espontáneo de un dispositivo de potenciación de la comunicación;
- mejorías notables en el estado de ánimo y los afectos, "parece cómoda, tranquila y feliz";

30 mayor interés y motivación para trabajar en actividades cognitivas/educativas;

aumento notable en el vigor físico y la energía;

mayor repertorio de comportamiento e intereses apropiados para su edad.

35 Después de recibir baclofeno durante aproximadamente 3 semanas (aproximadamente 5 mg tid), los efectos beneficiosos comenzaron a disminuir. En ese momento, la dosis aumentó hasta aproximadamente 10 mg tid, pero el aumento en la dosis no produjo los efectos beneficiosos indicados anteriormente. Una única dosis de aproximadamente 15 mg produjo los efectos secundarios típicos de sedación. Un régimen de dosificación alternativo incluyó la omisión de la dosis vespertina durante un día (por ejemplo, unas minivacaciones de fármaco), seguido por la reanudación de la dosis original (aproximadamente 5 mg tid) al día siguiente, lo cual produjo unos efectos  
40 beneficiosos sobre los dominios cognitivo y de comportamiento, tal como se describió anteriormente. Se había observado eficacia durante más de aproximadamente 11 semanas a una dosis de aproximadamente 10 mg bid (dos veces diarias). Cuando los efectos positivos empezaron a disminuir, se omitió una única dosis y de nuevo se observó la eficacia total. Durante los primeros dos meses, fue necesario saltarse una dosis aproximadamente cada 5-7 días para mantener la eficacia total y, en fechas más recientes, este intervalo ha aumentado hasta una vez cada 10-14 días.

45 Las mejorías observadas fueron en dominios que habían permanecido sin cambios y estables durante más de diez años (por ejemplo, comunicación, verbalización, atención conjunta, socialización coordinación), los beneficios máximos aparecieron a unas dosis menores que las que generalmente son eficaces para tratar la espasticidad

gastrointestinal (la indicación aprobada), las mejorías se correlacionaron con un intervalo de dosis específico, y la tolerancia a los efectos beneficiosos no fue rescatada mediante el aumento de la dosis, sino que fue repetidamente rescatada omitiendo una sola dosis.

Esta mujer de 23 años estaba tomando las siguientes medicaciones en el momento de iniciar el baclofeno:

- 5
- 175 mg de topamax : dolor e historia de 4 ataques del gran mal (ninguno desde 2002);
  - 30 mg de prevacid bid;
  - 150 mg de zantac tid;
  - 8 mg de zofran cada 8 horas para tratar los vómitos crónicos;
  - 500 mg de magnesio Philips tid para tratar el estreñimiento;
- 10
- dulcolax según fuera necesario para el estreñimiento;
  - 100 mg de tramadol según fuera necesario (cada 6-8 horas); y
  - oxycodona para el dolor irruptivo.

Esta mujer de 23 años recibió una prueba de amitriptilina durante 3 días en el hospital antes del tratamiento con baclofeno sin ningún efecto. Se detuvo la administración de tramadol y oxycodona cuando comenzó el baclofeno. En las últimas semanas se le fueron retirando muchas de las anteriores medicaciones. Sus medicaciones actuales son:

- 15
- baclofeno 20 mg (10 mg dos veces diarias);
  - topamax 125 mg; y
  - zantac 150 mg.

**Ejemplo 2: Tratamiento del autismo con baclofeno**

20 Un chico de 12 años de edad con un trastorno del espectro del autismo (altura = 137 cm (54 pulgadas), peso = 29 kg (64 libras)) fue tratado con baclofeno. El baclofeno (aproximadamente 5 mg bid) fue administrado inicialmente con baclofeno para intentar reducir los síntomas de reflujo gastroesofágico. A lo largo de los siguientes días y semanas se advirtieron mejorías en varios dominios cognitivos y de comportamiento, tales como un mayor interés y respuesta al lenguaje hablado e intentos de comunicación verbal. También se advirtieron mejorías notables en el estado de ánimo y los afectos, tales como que "parece cómodo, tranquilo y feliz". También se advirtió una mayor agilidad mental, interés y motivación para trabajar en actividades cognitivas/educativas con educadores escolares. El personal escolar del centro escolar registró el comportamiento a diario, aunque no se les informó de los cambios en el tratamiento con fármacos y no sabían que se había prescrito baclofeno a este sujeto. Las puntuaciones diarias se promediaron a lo largo de cinco semanas después de iniciar la terapia con baclofeno y se compararon con las puntuaciones promediadas durante las cinco semanas inmediatamente anteriores al inicio de la terapia con baclofeno.

25

30

Se advirtieron mejorías significativas después del inicio del baclofeno en los siguientes dominios:

- Los episodios de rascado, de golpear y dar patadas a otros disminuyeron desde un promedio de 17 + 2 (promedio + EE) hasta 6 + 1 episodios diarios.
- 35
- Los episodios de morderse la mano o golpearse la cabeza disminuyeron desde un promedio de 15 + 2 a 6 + 1 episodios diarios.
  - Los episodios de desviación de la mirada disminuyeron desde un promedio de 10 + 2 a 5 + 2 episodios diarios.

Estos beneficios se mantuvieron durante 5 semanas con una dosificación estable a 5 mg bid.

- 40 Medicaciones concomitantes en el momento de iniciar el baclofeno:
- Tegretol 800 mg/día para una historia de 4 ataques de gran mal
  - Prevacid 30 mg bid
  - Lamotrigina 25 mg/día

- Singulair 5 mg/día
- Carafate 1 gm bid

### Ejemplo 3: Tratamiento del autismo con baclofeno

5 Un chico de 9 años de edad con un trastorno del espectro del autismo (altura = 117 cm (46 pulgadas), peso = 21,3 kg (47 libras)) fue tratado con baclofeno. Se inició la administración de baclofeno (5 mg bid) para intentar reducir los síntomas del reflujo gastroesofágico. A lo largo de los siguientes días y semanas se advirtieron mejorías en varios dominios cognitivos y de comportamiento, tales como un mayor interés y respuesta al lenguaje hablado e intentos espontáneos de comunicación. Los progenitores también advirtieron una mejoría en los patrones de sueño, el estado de ánimo y los afectos. El personal del centro educativo advirtió una mayor agilidad mental, interés y motivación para trabajar en actividades cognitivas/educativas. El personal escolar del centro escolar registró el comportamiento a diario, aunque no se les informó de los cambios en el tratamiento con fármacos y no sabían que se había prescrito baclofeno a este sujeto. Las puntuaciones diarias se promediaron a lo largo de cinco semanas después de iniciar la terapia con baclofeno y se compararon con las puntuaciones promediadas durante las cinco semanas inmediatamente anteriores al inicio de la terapia con baclofeno. Se advirtieron mejorías en la frecuencia de la actividad de sobresaltos/temblores, que se cree que reflejan una breve actividad de ataques (con una duración de aproximadamente 2 segundos) en este sujeto. Después del inicio del tratamiento con baclofeno, los episodios de sobresaltos disminuyeron desde un promedio de 66 + 24 (promedio + EE) hasta 16 + 5 episodios diarios. De modo similar, la incidencia de intentos espontáneos de comunicarse aumentó desde un promedio de 11 + 1 hasta 21 + 2 episodios diarios.

20 Estos beneficios se mantuvieron durante 5 semanas con una dosificación estable a 5 mg bid.

Medicaciones concomitantes en el momento de iniciar el baclofeno:

- Tegretol 800 mg/día para una historia de ataques
- Prevacid 30 mg bid
- Lamotrigine 50 mg/día
- 25 • Singulair 10 mg/día

### Ejemplo 4: Trastorno del espectro del autismo con baclofeno

30 Se administró baclofeno racémico para tratar veintinueve sujetos (21 sujetos (12 de género masculino y 9 de género femenino) con un trastorno del espectro del autismo (véase la tabla 1). Los sujetos presentaban graves problemas de comportamiento que no pueden ser controlados por medio de una diversidad de medicaciones, que incluyen antiepilépticos (N = 14), antipsicóticos (N = 8) y antidepresivos (N = 6). Las dosis de baclofeno administradas a los sujetos se titularon semanalmente desde aproximadamente 2,5 mg dos veces diarias (BID) hasta un máximo de aproximadamente 15 mg tres veces diarias (TID), con una duración máxima del tratamiento de aproximadamente 8,5 meses.

35 El médico puntuó la impresión global de mejoría con el tratamiento con baclofeno empleando una escala de siete categorías que varían de "mucho peor," "peor," "ligeramente peor," "sin cambios," "ligeramente mejor," "mejor" o "mucho mejor." Se considera que los sujetos sometidos al tratamiento con baclofeno mejoran si la puntuación del médico es de "mucho mejor" o "mejor." De modo similar, se considera que el baclofeno no mejora el trastorno del sujeto si la puntuación del médico era de "ligeramente peor," "sin cambios" o "ligeramente mejor." Si un sujeto empeora tras el tratamiento con baclofeno, la puntuación del médico sería de "peor" o "mucho peor."

40 Ocho (8) de los 21 sujetos demostraron una mejoría en la presentación de síntomas, que incluyen menos irritabilidad/agresividad, menor comunicación o mejor interacción social. Otras áreas de mejoría incluyeron una mejor participación en clase y menor hiperactividad. Once (11) no mejoraron y dos (2) sujetos empeoraron. Ocho (8) sujetos no continuaron con el tratamiento con baclofeno. Estos incluyeron 2 que no mejoraron, 1 paciente que mejoró pero no continuó el tratamiento, 3 pacientes que abandonaron por razones no relacionadas, y 2 que presentaron efectos secundarios graves que se consideró que estaban relacionados con el inicio del tratamiento con baclofeno (somnia en uno e hiperactividad en el otro). Otros efectos adversos incluyen dificultar para dormir, otitis, mayor incomodidad gastrointestinal/deposiciones sueltas y aumento en la estimulación dactilar.

50 El baclofeno racémico se ha empleado para tratar la espasticidad y presenta un perfil de seguridad bien definido en adultos y niños. No existen bases para prescribir el baclofeno a niños con trastornos del desarrollo del cerebro. En los pacientes con el síndrome del cromosoma X frágil, las dosis de baclofeno racémico se titularon desde una dosis inicial de aproximadamente 2,5 o aproximadamente 5 mg BID hasta un máximo de aproximadamente 20 mg TID, con una duración máxima de 4 meses. Dos de cinco pacientes mostraron una mejoría en el comportamiento, que incluyó menos irritabilidad, agresividad y agitación, dos aún están siendo titulados, y el tratamiento se detuvo en un

5 sujeto que desarrolló somnolencia e irritabilidad cuando la dosis aumentó hasta aproximadamente 20 mg/día. Otras áreas de mejoría incluyeron una mejor participación en clase y menor hiperactividad. Merece advertir que todos los pacientes con síndrome del cromosoma X frágil (ejemplo 5) estaban recibiendo fármacos psicoactivos, y que cuatro de cinco estaban recibiendo un tratamiento concurrente con antipsicóticos atípicos. En los pacientes con autismo idiopático, las dosis se titularon desde aproximadamente 2,5, 5 o 10 mg BID hasta un máximo de aproximadamente 15 mg TID, con una duración máxima de aproximadamente 8,5 meses. Ocho de los 21 pacientes mostraron mejoría en los síntomas que presentaban, que incluyen menos irritabilidad/agresividad, mejor comunicación/interacción social, y disminución en la frecuencia y gravedad de los síntomas gastrointestinales. Otras áreas de mejoría incluyeron una mejor participación en clase y menor hiperactividad. El tratamiento con baclofeno se detuvo en ocho 10 pacientes, que incluyen uno que mejoró, cinco que no mejoraron y dos pacientes que empeoraron (mayor hiperactividad en ambos). Merece advertir que estos pacientes estaban recibiendo comúnmente un tratamiento concurrente con fármacos psicoactivos que incluyen antiepilépticos (N = 14), antipsicóticos (N = 8) y antidepresivos (N=6). La impresión global fue que el baclofeno es particularmente útil para el tratamiento del comportamiento irritable y agresivo.

Tabla 1: Tratamiento con baclofeno en pacientes con trastorno del espectro del autismo

Edad (años)	Peso (kg)	Sexo	Condiciones concomitantes	Medicaciones concomitantes	Razón para el tratamiento con baclofeno	Máxima dosis diaria total (mg)	Duración del tratamiento (meses)	En curso	Mejoría global <sup>1</sup>	Áreas de mejoría	Acontecimientos adversos/abandono
14		F	Ninguna	Risperdal, fluoxitina, ácido valproico	agitación	20	7,5	S	No mejoró	más tranquilo después de las primeras semanas	Ninguno
29	-	M	Ninguna	fluoxetina, Ability, Remeron	compulsiones	40	4	S	No mejoró	comportamientos repetitivos/ autoestimulantes	Ninguno
37	-	F	Trastorno del estado de ánimo bipolar	Risperdal, Synthroid, Temazepam, baclofeno, benzotropina	agitación, distonía	20	I	N	No mejoró	ligeramente más tranquilo	hospitalizado con sepsis por una UTI relacionada con la mala comunicación y efectos secundarios de la risperidona (que fueron anteriores al baclofeno)/se abandonó el baclofeno
15	59,1	F	Retraso mental	Trileptol, Seroquel, Lexapro	agresividad, rigidez, insistencia en la uniformidad	45	3,5	S	Mejoró	más tranquilo, más alegre, menor agresividad, más sumiso, menos gríton	Ninguno
14	50	F	Retraso mental	Lithobid, carbonato de litio, Seroquel	agresividad, irritabilidad, movimiento constante	20	5,5	S	Mejoró	más tranquilo, de aspecto más feliz, menor irritabilidad, disminución notable en la agresividad (10 BID)	Ninguno
4	22	M	Intolerancia a la lactosa, diarrea crónica,	cóctel de vitaminas,	disfunción gastrointestinal,	5	I	N	No mejoró	al principio tranquilo; fuera de zona en la	mayor cantidad de deposiciones

Edad (años)	Peso (kg)	Sexo	Condiciones concomitantes	Medicaciones concomitantes	Razón para el tratamiento con baclofeno	Máxima dosis diaria total (mg)	Duración del tratamiento (meses)	En curso	Mejoría global <sup>1</sup>	Áreas de mejoría	Acontecimientos adversos/abandono
			sospecha de problema metabólico, aumento de enfermedades/febre durante el invierno (los síntomas del autismo disminuyen durante estos periodos), historia de regresión 20 ms.	Pepcid, vit. B6, A, D, Nystatin, cinc, Colostrum Gold	síntomas de comportamiento					semana 2-3, D/C para la semana 5 (dosificación cuestionable durante las vacaciones)	sueeltas/no mejoró
13	65,2	M	problemas en el tracto GI, problemas metabólicos no definidos, problemas de procesamiento-necesita un dispositivo de potenciación de la comunicación para el lenguaje	cóctel de vitaminas (CO Q1D, B1, B2, E)	comportamientos restrictivos, repetitivos, disminución del nivel de energía	10	4,5	N	Mejóro	relajado, capaz de tolerar el estrés/transiciones, comportamiento, mayor comunicación por signos, capaz de dormir más/sin interrupción, función GI más cómoda	Ninguno/se abandonó el baclofeno para observar si los cambios estaban directamente relacionados con el baclofeno (puede reanudar)
12	50,1	F	Ataques, reflujo, trastorno metabólico no especificado, psoriasis, ansiedad, PICA, pérdida de peso, disfagia	Paxil, Donovex en unguento, omeprazol, Atarax, Depakote	dolor GI, síntomas de comportamiento	5	> 1	N	No mejoró	Ninguno	Ninguno/Sin cambios
9	50,7	M	Esofagitis, alergia, trastorno metabólico cuestionable, facilidad para la distracción, sarpullido, problemas de sueño, dieta sin gluten ni caseína	Singulair, Prevacid, Carnitine, cóctel de vitaminas (CO, Q10, E, C, B1, B2)	problemas en el tracto GI, problemas de sueño, comportamiento	20	1	S	Mejóro	más feliz, mejor articulación, inicia interacciones, estómago mejor, aumento en los sonidos (lenguaje)	"volvió a ser el mismo" con una dosis mayor (10 BID)
7	2,05	M	reflujo, acidez de estómago, sin apetito, sospecha de trastorno	Lexapro, Prevacid, cóctel de	problemas GI y de	20	7	S	No mejoró	mejor estado de ánimo, tolera las multitudes, más tranquilo, más	Ninguno

Edad (años)	Peso (kg)	Sexo	Condiciones concomitantes	Medicaciones concomitantes	Razón para el tratamiento con baclofeno	Máxima dosis diaria total (mg)	Duración del tratamiento (meses)	En curso	Mejoría global <sup>1</sup>	Áreas de mejoría	Acontecimientos adversos/abandono
			metabólico, problemas de atención, ansiedad, depresión, erupciones cutáneas crónicas en la cara	vitaminas (C, B1, B2), CO, Q10, E	comportamiento					social e interactivo, duerme toda la noche, sin acidez de estómago, menor ansiedad	
32	81,2	M	ataques, esofagitis, reflujo, estreñimiento, hipertiroidismo, ansiedad, bursitis, agitación, agresividad, cansancio/bajo nivel de energía	Depakote, propranolol, omeprazol, Singulair, Keppra, Risperdal, Synthroid	problemas en el tracto GI, reflujo	20	3	S	No mejoró	simpático, aumento en las obsesiones, en especial tocar música, mejor transición, aumento en los temblores de las manos, quiere socializarse, necesita siesta/duerme mejor, aumento en ataques breves (tiene historia), capacidad de recuperar el lenguaje/emplea más palabras	Ninguno
9	33	M	dolores de estómago, GERD, aumento en la acilcarnitina, sensibilidad auditiva, ansiedad, llagas en la boca recurrentes, alérgico a los huevos y la soja	vitamina B, C, ácidos grasos omega, Prevacid, Creon	problemas GI, ansiedad, impulsividad	15	1	S	No mejoró	mejor estado de ánimo, menos agresivo, mejora en el lenguaje, mejores BM, más concentrado en el entorno, más tranquilo	tarda más en dormirse, ligero incremento en las estimulaciones dactilares

Edad (años)	Peso (kg)	Sexo	Condiciones concomitantes	Medicaciones concomitantes	Razón para el tratamiento con baclofeno	Máxima dosis diaria total (mg)	Duración del tratamiento (meses)	En curso	Mejoría global <sup>1</sup>	Áreas de mejoría	Acontecimientos adversos/abandono
6	25	M	síndrome de Landau-Kleffner, esofagitis de grado 2, dolor abdominal, diagnóstico metabólico confirmado, posibles migrañas, episodios de llanto, regresiones en HX	Periactin, Depakote, Prevacid, Singulair, Bentyl, Donnatal, cóctel de vitaminas, carafato, leche de magnesio	dolor abdominal significativo, llanto	10	3	N	No mejoró	eufórico/sin dolor, más tranquilo, más interactivo (durante la primera semana); todos los síntomas volvieron a pesar de los ajustes en la dosificación	otitis (una semana después de comenzar con el baclofeno)/problemas importantes de gestión con otra medicación
15	20,6	M	Ansiedad	Kondremal, Pentasa, Thazadose, Tenex	dolor abdominal grave, estreñimiento	20	1	N	Empeoró	Más concentrado, cambio positivo en el sueño, BM; solo durante la primera semana, después volvió a la línea de base	mayor hiperactividad; mayor incomodidad GI y llanto después de la primera semana
21	65	F	ataques semanales, grave distensión abdominal/estreñimiento, hipotiroides, insuficiencia respiratoria	Depakote, Lamictal, levotiroxina, Prevacid	graves problemas GI	10	<1	N	No mejoró	Ninguno	más somnoliento (abandonó)
9	25	M	ataques, GERD, dolor abdominal, estreñimiento, esofagitis, fibrosis estromática del recto/sugerencia de hiperplasia reactiva prolapso mucósico, disfunción mitocondrial, eccema	singular, Miralax, Prevacid, Lamictal, Tegretol, Diastat, accudial, cóctel de vitaminas, Pentasa	trastornos GI	10	8,5	S	Mejoró	más feliz/más estable, se comporta mejor, más alerta, más social/interactivo, mejoría en el sueño, menos ataques, menos estreñimiento, más capaz de mantener una tarea	Ninguno



Edad (años)	Peso (kg)	Sexo	Condiciones concomitantes	Medicaciones concomitantes	Razón para el tratamiento con baclofeno	Máxima dosis diaria total (mg)	Duración del tratamiento (meses)	En curso	Mejoría global <sup>1</sup>	Áreas de mejoría	Acontecimientos adversos/abandono
14	33,2	M	ataques, úlceras, gastritis, esofagitis, diarrea, estreñimiento, GERD, hiperplasia linfóide nodular del GI, supuesto trastorno mitocondrial	cóctel de vitaminas, Carafate, Lamictal, Tegretol, Prevacid, Singulair, Camitine	problemas en el tracto GI, letargia	10	8,5	S	Mejoró	más feliz, más tranquilo, más concentrado, mejor control del cuerpo, más consciente del entorno, disminución en los comportamientos autolesivos con estallidos GI, menos ataques, menor frecuencia/gravedad de los problemas GI, mejor uso del inodoro	hiperactividad (pero "feliz"), se duerme en el colegio
19	93	M	mayor CPK, ansiedad, +PPD, - CXR	Camitine, Celexa, Zyrtec, Nicomide, Risperdal, Adderall	síntomas de comportamiento, estreñimiento, GERD	10	7	S	Mejoró	más constante, no agresivo, menos balanceos, socialmente más apropiado, el estreñimiento ya no es un problema, más simpático	Ninguno
8	26,4	F	ataques diarios, reflujo, dolor abdominal, discapacidades ortopédicas (confinado en silla de ruedas)	Prevacid, Pepcid, Carafate, Depakote, Lamictal, Miralax, Camilor, Keppra	problemas en el tracto GI, irritabilidad	20	<1	N	Empeoró	Ninguno	mayor hiperactividad (abandonó)
11	33,2	F	colitis no específica, intestino irritable, reflujo, síndrome de sobrecrecimiento, problemas de motilidad GI, trastorno metabólico/mitocondrial,	Dipentum, Ultrasec MT 12, Pepto Bismol, Carb-Digest, Sporanox, vitamina C, magnesio,	trastorno GI/trastorno GU, comportamiento	10	5,5	S	No mejoró	estado de ánimo/afectos, comportamiento, comportamientos repetitivos, interacción social, sueño, función GI (difícil descartar)	Ninguno

Edad (años)	Peso (kg)	Sexo	Condiciones concomitantes	Medicaciones concomitantes	Razón para el tratamiento con baclofeno	Máxima dosis diaria total (mg)	Duración del tratamiento (meses)	En curso	Mejoría global <sup>1</sup>	Áreas de mejoría	Acontecimientos adversos/abandono
			pubertad perniciososa potencial, vejiga irritable, pelviectasis bilateral mínima, trastornos del sueño, apraxia oromotora, pituitaria pequeña	Ditropan, Miralax, Flagyl, Cardex .						otras variables), mejor control de la vejiga	

<sup>1</sup>Impresión global del médico de la mejoría con baclofeno: Mejoró incluye "mucho mejor" y "mejor"; No mejoró incluye "ligeramente mejor" y "sin cambios"; Empeoró incluye "peor" y "mucho peor"

**Ejemplo 5: Síndrome del cromosoma X frágil**

5 Se administró baclofeno racémico para tratar cinco (5) sujetos de género masculino con el síndrome del cromosoma X frágil (tabla 2). Estos sujetos presentaban graves problemas de comportamiento que no pueden ser controlados completamente con las medicaciones psicoactivas típicas. Se añadió el baclofeno al tratamiento antipsicótico  
10 concomitante en cuatro (4) de los cinco (5) sujetos. Las dosis se titularon desde aproximadamente 2,5 mg BID hasta un máximo de aproximadamente 20 mg TID, con una duración máxima de aproximadamente 4 meses. Los médicos puntuaron la impresión global de mejoría con el tratamiento con baclofeno empleando una escala de siete categorías que varían de "mucho peor," "peor," "ligeramente peor," "sin cambios," "ligeramente mejor," "mejor" o "mucho mejor." Se considera que el sujeto "Mejóro" si la puntuación del médica era de "mucho mejor" o "mejor"; se considera que  
15 "No mejoró" si la puntuación era de "ligeramente peor", "sin cambios" o "ligeramente mejor"; y se considera que "Empeoró" si se clasifica como "peor" o "mucho peor". Dos de los 5 pacientes mostraron una mejoría en el comportamiento, que incluye menos irritabilidad, agresividad y agitación. Otras áreas de mejoría incluyeron una mejor participación en clase y menor hiperactividad. Dos sujetos no mostraron una mejoría obvia y el régimen de dosificación aún se está ajustando. Un sujeto empeoró, según se evidencia por una somnolencia excesiva, mayor irritabilidad, gritos y empleo de palabras malsonantes, y se retiró el baclofeno.

Tabla 2: Tratamiento con baclofeno de pacientes con el síndrome del cromosoma X frágil

Edad (años)	Peso (kg)	Medicaciones concomitantes	Razón para el tratamiento con baclofeno	Máxima dosis diaria total (mg)	Duración tratamiento (meses)	En curso del	Mejoría global <sup>1</sup>	Áreas de mejoría
6	27	Abilify, Risperdal	agitación, cabezazos contra superficies duras, pintura con heces	10	4	S	Mejóro	disminución en todos los comportamientos aberrantes; mayor participación en clase
17	68	Zoloft	agresividad grave, comportamiento autolesivo, morder	20	3,5	S	Mejóro	menor irritabilidad e hiperactividad; menos estallidos
20	96	Abilify, Celexa, Xanax, litio	Agresividad, gritos, palabras malsonantes	20	1	N	Empeoro	Ninguno
21	76	Abilify, Cogentin	Agitación, ansiedad, vómitos	60	3	S	No mejoró	los comportamientos disminuyen en la primera semana de tratamiento
26	61	Abilify, Trileptal	Agresividad, agitación	30	2	S	No mejoró	menos estallidos durante 3-4 semanas

<sup>1</sup>Impresión global de los médicos de la mejoría con baclofeno: Mejoró incluye "mucho mejor" y "mejor"; No mejoró incluye "mucho mejor" y "mejor"; No mejoró incluye "ligeramente mejor" y "sin cambios"; Empeoro incluye "peor" y "mucho peor"

**Ejemplo 6: Tratamiento de ratones con el síndrome del cromosoma X frágil "knockout" con un agonista de GABA(B)****Baclofeno racémico**

5 El baclofeno comercializado en el mercado (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo) es una mezcla racémica 50:50 de los isómeros R y S. Para comprender mejor la afinidad de unión del baclofeno racémico, la base de datos Side Effect Database (SED) fue autorizada por Biosciences Corporation (Hanover, MD). La base de datos Side Effect Database incluye 76 dianas moleculares seleccionadas contra baclofeno racémico 10  $\mu$ M por duplicado. Estas dianas pueden ser mediadores clave de los efectos secundarios del baclofeno, de los efectos fuera de objetivo y dianas terapéuticas. Según la base de datos Side Effect Database, se descubrió que el baclofeno era selectivo para GABA-B y, a menos de aproximadamente 50% de unión a 10  $\mu$ M, para las otras 75 dianas moleculares.

10 Los experimentos descritos en la presente en estos estudios preclínicos demuestran la eficacia para el baclofeno racémico en una amplia gama de ensayos farmacológicos, fisiológicos y de comportamiento. El baclofeno racémico reduce el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 "knockout" (figura 1). Se cree que el comportamiento de enterramiento de canicas refleja respuestas relacionadas con la ansiedad, obsesivas/compulsivas y perseverantes y, así, imita los síntomas que se observan habitualmente en sujetos con síndrome del cromosoma X frágil y otros trastornos del desarrollo del cerebro.

**R-baclofeno**

20 El R-isómero del baclofeno (R-baclofeno) es un agonista de GABA-B más potente que el S-isómero. Se evaluó la afinidad de unión por los isómeros R (aproximadamente 99% de R-baclofeno) y S (aproximadamente 99% de S-baclofeno) del baclofeno (adquirido en Sigma Chemical Co., St Louis, MO). Ambos R- y S-baclofeno se ensayaron a 10  $\mu$ M por duplicado contra 74 dianas moleculares (29 dianas relacionadas con neurotransmisores, 1 esteroide, 3 canales de iones, 1 segundo mensajero, 4 factores del crecimiento/hormonas, 13 péptidos del cerebro/intestino, 12 enzimas generales, 9 quinasas, y 2 dianas basadas en células y funcionales). El ensayo confirmó que R- y S-baclofeno son agonistas selectivos de GABA-B y también que el R-isómero es un agonista de GABA-B más potente que el S-isómero (tabla 3). Tal como se muestra en la tabla 3, el ensayo de unión de GABA(B) se realizó empleando membranas corticales de rata. Los valores de CI50 y Ki indican que el R-baclofeno es de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 veces más potente que el S-baclofeno, y que el R-/S-baclofeno tiene una potencia intermedia.

Tabla 3

Isómeros	CI50	Ki
R-baclofeno	1,23 X 10 <sup>-6</sup>	6,24 X 10 <sup>-7</sup>
S-baclofeno	1,66 X 10 <sup>-5</sup>	8,59 X 10 <sup>-6</sup>
R-/S-baclofeno	2,96 X 10 <sup>-6</sup>	1,51 X 10 <sup>-6</sup>

30 Se evaluaron las relaciones de dosis-respuesta para el (R-/S-) baclofeno racémico y cada uno de los isómeros individuales (R- o S-baclofeno) sobre el comportamiento de enterramiento de canicas. El R-baclofeno es más potente que el S-baclofeno como inhibidor del comportamiento de enterramiento de canicas (figuras 2 y 3). Se cree que el comportamiento de enterramiento de canicas refleja comportamientos relacionados con la ansiedad, obsesivos/compulsivos y perseverantes y, así, imita los síntomas que se observan habitualmente en sujetos con síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y otros trastornos del desarrollo del cerebro.

35 El R-baclofeno es más potente en la inhibición de los ataques audiogénicos que el S-baclofeno (figura 4). Se cree que la mayor susceptibilidad a los ataques audiogénicos en ratones Fmr1 "knockout" (KO) modeliza el mayor predominio de trastornos de ataques en sujetos con el síndrome del cromosoma X frágil.

**Ensayo de enterramiento de canicas****Objetivo experimental**

40 El objetivo del experimento fue determinar si se reduce el comportamiento de enterramiento de canicas después de la administración del agonista del receptor GABA-B R-baclofeno y/o S-baclofeno. En estos experimentos, ratones Fmr1 KO recibieron una inyección i.p. de R-baclofeno o S-baclofeno y se ensayaron para el comportamiento de enterramiento de canicas.

45

## Resultados

Los resultados del experimento demuestran que el R-baclofeno y el S-baclofeno alteran el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO. Se produjo una significativa alteración relacionada con la dosis en el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO que recibieron una inyección i.p. de R-baclofeno 1 hr antes del ensayo. De modo específico, los ratones Fmr1 KO que recibieron una dosis de 10 mg/kg enterraron significativamente menos canicas que los ratones que recibieron 0, 0,3, 1, 3, o 6 mg/kg. También se produjo una significativa alteración relacionada con la dosis en el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO que recibieron una inyección i.p. de S-baclofeno 1 hr antes del ensayo. De modo específico, los ratones que recibieron 1,0 mg/kg enterraron significativamente más canicas que los ratones tratados con 0,0 mg/kg. Además, los ratones que recibieron 50 mg/kg enterraron menos canicas que los ratones que recibieron 0, 0,3, 1, 6 o 30 mg/kg de S-baclofeno.

## Conclusiones

Los descubrimientos de estos experimentos indican que se produce una reducción relacionada con la dosis en el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO tratados con R-baclofeno, lo cual indica que el R-baclofeno reduce los tipos de comportamientos de tipo ansioso/obsesivos/repetitivos en este ensayo. Además, el S-baclofeno alteró el comportamiento de enterramiento de canicas de una manera relacionada con la dosis, aunque en la dosis de 1 mg/kg, los ratones Fmr1 KO de hecho enterraron más canicas, lo cual sugiere que esta dosis puede tener el efecto opuesto al efecto deseado. Los ratones Fmr1 KO que recibieron una dosis de aproximadamente 50 mg/kg enterraron menos canicas, lo cual indica que esta dosis alta reduce este tipo de comportamientos de tipo ansioso/obsesivos/repetitivos en este ensayo. Estos datos indican que el R-baclofeno puede ser más adecuado que el S-baclofeno para reducir este tipo de comportamientos de tipo ansioso/obsesivos/repetitivos simulados por el ensayo de enterramiento de canicas.

## Ratones con cromosoma X frágil X (Fmr1), "Knock Out" (KO)

Los ratones Fmr1 KO con un trasfondo genético C57BL/6J (9 generaciones) fueron suministrados por The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME). Se retrocruzaron C57BL/6J para establecer la generación N11 de ratones Fmr1. Todos los ratones del presente estudio se generaron cruzando ratones hembra heterocigóticos Fmr1 con ratones macho de tipo salvaje Fmr1. Solo se ensayó un macho Fmr1 KO (Fmr1<sup>-y</sup>) en este estudio. Los ratones se alojaron a 2-5 por jaula en una sala con un ciclo de 12 hr de luz:oscuridad (las luces se encendía a 6 AM, y se apagaban a 6 PM) con acceso al agua y al alimento *ad libitum*. Se emplearon ratones macho de 2-4 meses de edad (20-30 gramos) para todos los experimentos. En general, el ensayo del comportamiento se realizó entre 9 AM y 3 PM. Al inicio del ensayo, los ratones tenían 3-4 meses de edad. Estos experimentos fueron llevados a cabo por un experimentador ciego a los genotipos de los ratones.

Los animales se genotipificaron por medio de técnicas de PCR convencionales. Para la detección del alelo Fmr1 WT (producto de 527 pb), se realizó una PCR con el ADN de las colas con los cebadores Fmr1\_S1 (5'GTGGT7AGCTAAAGTGAGGATGAT-3'; SEQ ID NO:1) y Fmr1\_S2 (5'CAGGTTTGTGGGATTAACAGATC-3'; SEQ ID NO:2). El alelo Fmr1 KO (producto de 501 pb) se detectó mediante PCR con el cebador Fmr1\_S1 y el cebador Fmr1\_N2 (5TGGGCTCTATGGCTTCTGA-3'; SEQ ID NO:3) que se une a un módulo Neo que sustituye al exón 5 del gen Fmr1. Las condiciones del ciclo fueron idénticas para ambas combinaciones S1/S2 y S1/N2: 2 min a 94 °C, 30 s a 55 °C, 60 s a 72 °C, 10 min a 72 °C empleando reactivos de PCR convencionales.

## Métodos

En una jaula para ratones convencional se dispusieron 10 cm de un lecho de mazorcas de maíz. Se colocaron veinte (20) canicas pequeñas (1,5-2 cm) negras a una distancia equidistante (alejadas aproximadamente 1-2 cm) sobre la parte superior del lecho. Se colocó un ratón en la jaula y se le permitió que explorase y enterrase las canicas. Después de aproximadamente 20 minutos se retiró el ratón y se registró el número de canicas enterradas (una canica está "enterrada" si más del 50% de la canica está bajo el lecho).

Se administró baclofeno y placebo a los ratones una hora antes del entrenamiento, mediante inyecciones intraperitoneales (i.p.), en un volumen de 0,1 ml/10 mg de peso corporal.

Los ratones fueron inyectados (i.p.) con una dosis de R(+)- o S(-)-baclofeno una hora antes del ensayo. Cada ratón recibió una inyección con una dosis de R o S antes del ensayo. El orden del tratamiento (por ejemplo, R seguido por S, o S seguido por R) se equilibró y la dosis fue asignada aleatoriamente para cada fármaco. Hubo un intervalo de al menos 3 días entre cada ensayo.

En el momento del ensayo, se colocó un ratón en un extremo de la jaula que contenía las canicas y se le permitieron 20 minutos para enterrar las canicas. Después del ensayo de 20 minutos, los ratones se retiraron y se contaron las canicas enterradas. Una canica está 'enterrada' si al menos aproximadamente 50% de la canica está cubierta de lecho. Después del ensayo, los ratones se devolvieron a su jaula de alojamiento. Se empleó el siguiente número (N) de ratones para las diversas dosis de R(+)-baclofeno: N = 16, 0 mg/kg; N = 15, 0,3 mg/kg; N = 15, 1,0 mg/kg; N = 10, 3,0 mg/kg; N = 13, 6,0 mg/kg; N = 10, 10 mg/kg. Se empleó el siguiente número (N) de ratones para las diversas

dosis de S(-)-baclofeno: N = 15, 0 mg/kg; N = 13, 0,3 mg/kg; N = 14, 1,0 mg/kg; N = 12, 6,0 mg/kg; N = 11, 30,0 mg/kg; N = 14, 50 mg/kg.

Las canicas enterradas fueron puntuadas de modo manual en una hoja de datos por un experimentador ciego a los genotipos y al tratamiento. Después los datos se introdujeron de modo manual en una hoja de cálculo electrónica.

- 5 Los datos se analizaron con un ANOVA de dos vías (dosis X orden del tratamiento). Después se analizaron los principales efectos de la dosis significativos empleando comparaciones de seguimiento de mínimos cuadrados. Los análisis estadísticos se analizaron empleando SPSS 11.0.

## Resultados

### Baclofeno racémico

- 10 La administración del baclofeno racémico (6 mg/kg, 12 mg/kg) a ratones con cromosoma X frágil "knockout" redujo el comportamiento de enterramiento de canicas de una manera dependiente de la dosis (figura 1).

### R(+)-baclofeno

- 15 La figura 2 demuestra que se produjo una alteración relacionada con la dosis significativa ( $p < 0,005$ ) en el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO que recibieron una inyección i.p. de R-baclofeno una hora antes del ensayo. De modo específico, los ratones Fmr1 KO que recibieron una dosis de 10 mg/kg enterraron significativamente menos canicas ( $p < 0,05$ ) que los ratones que recibieron 0, 0,3, 1, 3, o 6 mg/kg. El efecto del orden del tratamiento no fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

### S(-)-baclofeno

- 20 La figura 3 demuestra que también se produjo una alteración relacionada con la dosis significativa ( $p < 0,005$ ) en el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO que recibieron una inyección i.p. de S-baclofeno una hora antes del ensayo. De modo específico, los ratones que recibieron 1,0 mg/kg enterraron significativamente más canicas ( $p < 0,05$ ) que los ratones tratados con 0,0 mg/kg. Además, los ratones que recibieron 50 mg/kg enterraron menos canicas ( $p < 0,05$ ) que los ratones que recibieron 0, 0,3, 1, 6, o 30 mg/kg de S-baclofeno. El efecto del orden del tratamiento no fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

## 25 Conclusión

- Los descubrimientos de este experimento indican que se produce una reducción relacionada con la dosis en el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO tratados con baclofeno racémico. Cuando se administra por separado, el R-baclofeno reduce los tipos de comportamientos de tipo ansioso/obsesivos/repetitivos evaluados en este ensayo. El S-baclofeno también alteró el comportamiento de enterramiento de canicas de una manera relacionada con la dosis, pero, en la dosis de 1 mg/kg, los ratones Fmr1 KO de hecho enterraron más canicas, lo cual sugiere que esta dosis puede tener un efecto opuesto al efecto deseado. Sin embargo, los ratones Fmr1 KO que recibieron una dosis de aproximadamente 50 mg/kg enterraron menos canicas, lo cual indica que esta dosis alta reduce este tipo de comportamientos de tipo ansioso/obsesivos/repetitivos en este ensayo. Juntos, estos descubrimientos indican que el R-baclofeno puede ser más adecuado que el S-baclofeno para reducir este tipo de comportamientos de tipo ansioso/obsesivos/repetitivos simulados por el ensayo de enterramiento de canicas.

## Ensayo de ataques audiogénicos

### Objetivo experimental

- 40 El objetivo del experimento fue determinar si la sensibilidad a los ataques audiogénicos se reduce en ratones Fmr1 KO después de la administración del agonista del receptor GABA-B R-baclofeno y/o S-baclofeno. En estos experimentos, ratones Fmr1 KO recibieron una inyección i.p. de R-baclofeno o S-baclofeno y se ensayaron para los ataques audiogénicos.

### Resultados

- 45 Los resultados del experimento demuestran que el R(+)-baclofeno, pero no el S(-)-baclofeno, reduce los ataques audiogénicos en ratones Fmr1 KO. Aproximadamente 70-80% de los ratones Fmr1 KO tratados con vehículo y tratados con S(-)-baclofeno (3 mg/kg) mostraron un ataque audiogénico. Por contraste, solo 33% de los ratones Fmr1 KO tratados con 3 mg/kg de R(+)-baclofeno mostraron ataques.

### Conclusiones

- 50 Los descubrimientos demuestran que el R(+)-baclofeno, pero no el S(-)-baclofeno, reduce los ataques audiogénicos en ratones Fmr1 KO, y que el R-baclofeno es más eficaz que el S-baclofeno para reducir este tipo de ataques inducidos por el entorno en ratones Fmr1 KO.

## Métodos

Los métodos empleados en los experimentos de ataques audiogénicos fueron como se han descrito previamente (Yan, Q.J., *et al.*, *Genes Brain Behav.*, 3:337-359 (2004); Yan, Q.J., *et al.*, *Neuropharm.*, 49:1053-1066 (2005)). Brevemente, ratones *Fmr1* "knockout" fueron tratados i.p. con vehículo, R-baclofeno o S-baclofeno aproximadamente 60 minutos antes del ensayo. Los ratones fueron expuestos a un sonido de alta intensidad y después se observaron para detectar la aparición de ataques. El criterio de valoración principal fue la frecuencia del estado epiléptico, un ataque tónico sostenido que a menudo produce detención respiratoria y muerte.

Se administraron los artículos de ensayo y control a los ratones una hora antes del entrenamiento, mediante inyecciones intraperitoneales (i.p.), en un volumen de 0,1 ml/10 g de peso corporal.

10 Los ratones fueron inyectados (i.p.) con una dosis de R(+)- o S(-)-baclofeno 45 minutos antes del ensayo. Cada ratón recibió una inyección con una dosis de R o S antes del ensayo. Los ratones empleados para este estudio no habían sido empleados para experimentación antes.

15 Se colocaron dos o tres ratones en una jaula limpia con lecho y se trasladaron desde su jaula de alojamiento a una cámara de sonido atenuado. La jaula se colocó bajo una tapa que contenía dos alarmas Radio Shack Personal Alarms. Después de 1 min se encendió el sonido de la alarma durante dos minutos. Después de esta exposición de dos minutos, los ratones estuvieron durante un minuto sin sonido, seguido de una segunda alarma de dos minutos. Se registró la presencia de ataques, definidos por carreras desenfrenadas 'no sobresaltadas' o ataques tónicos/clónicos. En el protocolo de ensayo de los inventores, los ratones no mostraron ataques durante el primer periodo de alarma.

20 Se empleó el siguiente número (N) de ratones para el estudio: 0 mg/kg, N = 10; 3 mg/kg, R(+)-baclofeno, N = 9; y 3 mg/kg, S(-)-baclofeno, N = 9.

Se registró la presencia de ataques, definidos por carreras desenfrenadas 'no sobresaltadas' o ataques tónicos/clónicos. Además, se registró la latencia hasta las carreras desenfrenadas y/o los ataques tónicos/clónicos. Se analizó el porcentaje de ratones que mostraron ataques empleando SPSS 11.0.

## 25 Resultados

El R-baclofeno (3 mg/kg) previno significativamente la inducción de ataques audiogénicos, mientras que el S-baclofeno, a la misma dosis, no fue más eficaz que el vehículo (figura 4).

30 La figura 4 muestra que aproximadamente 70% de los ratones *Fmr1* KO tratados con vehículo mostraron ataques audiogénicos. De modo similar, aproximadamente 78% de los ratones *Fmr1* KO tratados con aproximadamente 3 mg/kg de S(-)-baclofeno mostraron ataques. Por contraste, solo aproximadamente 33% de los ratones *Fmr1* KO tratados con 3 mg/kg de R(+)-baclofeno mostraron ataques.

## Conclusión

Estos descubrimientos sugieren que es probable que el R-baclofeno sea más eficaz que el S-baclofeno para reducir este tipo de ataques inducidos por el entorno en ratones *Fmr1* KO.

## 35 Ensayo en campo abierto

### Objetivo experimental

40 El objetivo del experimento fue determinar si la actividad en campo abierto de ratones *Fmr1* KO resulta alterada después de la administración del agonista del receptor GABA-B R-baclofeno y/o S-baclofeno. En estos experimentos, ratones *Fmr1* KO recibieron una inyección i.p. de R-baclofeno o S-baclofeno y se ensayaron para la actividad en campo abierto.

### Resultados

45 Los resultados del experimento demuestran que el R(+)-baclofeno y el S(-)-baclofeno reducen la actividad en campo abierto en ratones *Fmr1* KO. Con relación a los controles de la misma camada de tipo salvaje (WT) tratados con vehículo, los ratones *Fmr1* KO tratados con vehículo fueron significativamente más activos en campo abierto, según se mide por medio de la actividad total. Se produjo una significativa reducción relacionada con la dosis en la actividad exploratoria, según se mide por medio de la distancia total en ratones *Fmr1* KO que recibieron una inyección i.p. de R(+)- o S(-)-baclofeno 1 hr antes el ensayo. De modo específico, los ratones *Fmr1* KO que recibieron una dosis de 6 mg/kg de R(+)-baclofeno fueron menos activos (distancia total reducida), comparado con los ratones *Fmr1* KO que recibieron vehículo. De modo similar, los ratones *Fmr1* KO que recibieron una dosis de 50 mg/kg de R(+)-baclofeno fueron menos activos (distancia total reducida), comparado con los ratones *Fmr1* KO que recibieron vehículo.



## Conclusiones

Estos datos demuestran que se produjo una reducción relacionada con la dosis en la actividad exploratoria de los ratones Fmr1 KO tratados con R(+)- o S(-)-baclofeno. De modo similar a los individuos con el síndrome del cromosoma X frágil, los ratones macho deficientes en Fmr1 fueron más activos, pero esta mayor actividad, según se mide por medio de la distancia total recorrida en el recinto en campo abierto, puede ser normalizada por el baclofeno. Los datos sugieren que la dosis requerida para el S-baclofeno que reduce la actividad exploratoria en ratones Fmr1 KO es mayor que la requerida para los ratones tratados con R-baclofeno. Así, el R-baclofeno puede ser más eficaz que el S-baclofeno para reducir este tipo de actividad mayor estimulada por el ensayo en campo abierto.

## 10 Métodos

Se administraron los artículos de ensayo y control a los ratones una hora antes del entrenamiento, mediante inyecciones intraperitoneales (i.p.), en un volumen de 0,1 ml/10 g de peso corporal.

Los ratones fueron inyectados (i.p.) con una dosis de R(+)- o S(-)-baclofeno una hora antes del ensayo. Cada ratón recibió una inyección con una dosis de R o S antes del ensayo. El orden del tratamiento (por ejemplo, R seguido por S, o S seguido por R) se equilibró y la dosis fue asignada aleatoriamente para cada fármaco. Hubo un intervalo de al menos 3 días entre cada ensayo. Los ratones empleados en este experimento habían sido previamente ensayados aproximadamente una semana antes en el ensayo de enterramiento de canicas después de un tratamiento con R(+)- y S(-)-baclofeno.

Los ratones se colocaron en el centro de un recinto en campo abierto de plexiglás transparente (40 cm x 40 cm x 30 cm) y se dejó que explorasen durante 30 minutos. Una iluminación brillante desde arriba proporcionaba aproximadamente 800 lux de iluminación dentro de los recintos. Dentro de estos se oía ruido blanco a aproximadamente 55 dB. Los datos de la distancia total recorrida durante el ensayo de 30 minutos fueron recogidos en intervalos de dos minutos por un sistema de actividad animal óptico Digiscan manejado por ordenador (Accuscan Electronics), pero se analizaron los datos para el ensayo completo de 30 min.

Se empleó el siguiente número (N) de ratones para las diversas dosis de R(+)-baclofeno: N = 12, 0 mg/kg; N = 13, 1,0 mg/kg; N = 13, 6,0 mg/kg; Se empleó el siguiente N para las diversas dosis de S(-)-baclofeno: N = 12, 0 mg/kg; N = 14, 1,0 mg/kg; N = 12, 50 mg/kg. El N para los controles de la misma camada WT fueron: R(+)-baclofeno, tratamiento con vehículo, N = 14; S(-)-baclofeno, tratamiento con vehículo, N = 16.

Los datos de la actividad en campo abierto se analizaron empleando un proceso de dos etapas. En primer lugar, los datos de los ratones de la misma camada Fmr1 KO y WT tratados con vehículo se analizaron empleando un ANOVA de una vía. Después, los datos de Fmr1 KO para las tres dosis de cada compuesto se analizaron para determinar si el tratamiento alteraba significativamente el comportamiento de los ratones Fmr1 KO. Los análisis estadísticos se analizaron empleando SPSS 11.0.

## Resultados

### 35 R(+)-baclofeno

La figura 5 demuestra que se produjo un aumento significativo ( $p < 0,001$ ) en la actividad locomotora en ratones Fmr1 KO tratados con vehículo, comparado con los controles WT tratados con vehículo. Además, se produjo una alteración relacionada con la dosis en la distancia total recorrida en ratones Fmr1 KO que recibieron una inyección i.p. de R-baclofeno 1 hr antes del ensayo. Los ratones Fmr1 KO que recibieron una dosis de 6 mg/kg fueron significativamente menos activos ( $p = 0,018$ ) que los ratones Fmr1 KO tratados con vehículo.

### S(-)-baclofeno

La figura 5 demuestra que se produjo un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) en la actividad locomotora en ratones Fmr1 KO tratados con vehículo, comparado con los controles de tipo salvaje (WT) tratados con vehículo. Además, se produjo una alteración relacionada con la dosis en la distancia total recorrida en ratones Fmr1 KO que recibieron una inyección i.p. de S(-)-baclofeno 1 hr antes del ensayo. De modo específico, los ratones Fmr1 KO que recibieron una dosis de 50 mg/kg fueron significativamente menos activos ( $p = 0,021$ ) que los ratones Fmr1 KO tratados con vehículo.

## Conclusiones

Estos datos demuestran que se produce una reducción relacionada con la dosis en la actividad locomotora en ratones Fmr1 KO tratados con R(+)-baclofeno, lo cual indica que el R(+)-baclofeno reduce la hiperactividad de Fmr1 KO según se evalúa en este ensayo. Además, el S-baclofeno reduce la actividad de Fmr1 KO de una manera relacionada con la dosis. Una dosis menor de R(+)-baclofeno resultó eficaz para reducir la hiperactividad de Fmr1 KO con relación al S(-)-baclofeno. El R(+)-baclofeno puede ser más adecuado que el S(-)-baclofeno para reducir este tipo de hiperactividad en ratones Fmr1 KO estimulada por el ensayo en campo abierto.

## Resumen preclínico

5 El R-baclofeno es más de 10 veces más potente que el S-baclofeno como agonista de GABA-B (tabla 3) y también es más potente para la inhibición del comportamiento de enterramiento de canicas (figuras 2 y 3). De modo similar, el R-baclofeno es más potente para la inhibición de los ataques audiogénicos que el S-baclofeno (figura 4) y en los ensayos en campo abierto (figura 5).

### Ejemplo 7: Tratamiento de ratones con cromosoma X frágil "knock out" con un antagonista del receptor M1 muscarínico

10 La dicitlomina reduce el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 "knockout" (figura 6). Se cree que el comportamiento de enterramiento de canicas refleja respuestas relacionadas con la ansiedad, obsesivas/compulsivas y perseverantes y, así, imita los síntomas que se observan habitualmente en sujetos con síndrome del cromosoma X frágil y otros trastornos del desarrollo del cerebro. De modo similar, la dicitlomina inhibe los ataques audiogénicos en ratones Fmr1 "knockout" (figura 7). Se cree que la mayor susceptibilidad a los ataques audiogénicos en ratones Fmr1 "knockout" modeliza el mayor predominio de trastornos de ataques en sujetos con FXS.

### 15 Ensayo de enterramiento de canicas

#### Métodos

20 Se criaron ratones Fmr1 KO con un trasfondo genético C57BL/6J. Solo se ensayó un macho Fmr1 KO (Fmr1-/-) en este estudio. En una jaula para ratones convencional se dispusieron 10 cm de un lecho de mazorcas de maíz. Se colocaron canicas pequeñas (1,5-2 cm) negras a una distancia equidistante sobre la parte superior del lecho. Se colocó un ratón en esta jaula y se le permitió que explorase y enterrase las canicas. Después de aproximadamente 20 minutos se retiró el ratón y se registró el número de canicas enterradas (una canica está "enterrada" si más del 50% de la canica está bajo el lecho). Los ratones se trataron con dicitlomina aproximadamente 60 minutos antes del ensayo.

#### Resultados

25 Los ratones Fmr1 "knockout" en este entorno de tensión enterraron más canicas que sus compañeros de camada de tipo salvaje (wt). La administración de dicitlomina redujo el comportamiento de enterramiento de canicas de una manera dependiente de la dosis (figura 6).

#### Conclusión

30 Estos datos demuestran que se produce una reducción relacionada con la dosis en el comportamiento de enterramiento de canicas en ratones Fmr1 KO tratados con dicitlomina. La dicitlomina reduce este tipo de comportamientos de tipo ansioso/obsesivos/repetitivos en este ensayo.

### Ensayo de ataques audiogénicos

#### Métodos

35 Los métodos empleados se describieron anteriormente. Brevemente, ratones Fmr1 "knockout" fueron tratados i.p. con vehículo o dicitlomina aproximadamente 60 minutos antes del ensayo. Los ratones fueron expuestos a un sonido de alta intensidad y después se observaron para detectar la aparición de ataques. El criterio de valoración principal fue la frecuencia del estado epiléptico, un ataque tónico sostenido que a menudo produce detención respiratoria y muerte.

#### Resultados

40 La dicitlomina previene significativamente la inducción de ataques audiogénicos (figura 7).

#### Conclusión

Estos datos demuestran que la dicitlomina rescata de los ataques con eficacia en ratones Fmr1 KO.

#### Equivalentes

45 Aunque esta invención se ha ofrecido y descrito en particular haciendo referencia a sus realizaciones preferidas, los expertos en la técnica deben entender que se pueden realizar diversos cambios en su forma y detalles sin separarse del alcance de la invención, abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SeaSide Therapeutics, LLC Roberts, Kathryn Carpenter, Randall L.

- 5 <120> Métodos para tratar el retraso mental, el síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo  
 <130> 3933.1008002  
 <150> US 60/860.733  
 10 <151> 22-11-2006  
 <160> 3  
 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0  
 15 <210> 1  
 <211> 24  
 <212> ARN  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> Cebador  
 <400> 1  
 25 ggggtagct aaagtgagga tgat 24  
 <210> 2  
 <211> 24  
 30 <212> ARN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Cebador  
 35 <400> 2  
 caggttggt gggattaaca gatc 24  
 40 <210> 3  
 <211> 19  
 <212> ARN  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> Cebador  
 <400> 3  
 50 tgggctctat ggctctga 19

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una composición para su uso para mejorar al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un dominio social y un dominio de comunicación en un ser humano que presenta autismo, en la que la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista del ácido gamma-aminobutírico.
- 5 2.- Una composición para su uso para mejorar al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un dominio social y un dominio de comunicación en un ser humano que presenta un trastorno del espectro del autismo, en la que la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista del ácido gamma-aminobutírico.
- 10 3.- Una composición para su uso para tratar a un ser humano que presenta el síndrome del cromosoma X frágil, en la que la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista del ácido gamma-aminobutírico.
- 4.- Una composición para su uso para tratar a un ser humano que presenta el síndrome de Down, en la que la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista del ácido gamma-aminobutírico.
- 15 5.- Una composición para su uso para mejorar un dominio social en un ser humano que presenta autismo, en la que la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista del ácido gamma-aminobutírico.
- 6.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agonista del ácido gamma-aminobutírico (GABA) incluye un agonista de GABA(B).
- 20 7.- Una composición para su uso según la reivindicación 3 o la reivindicación 6, en la que el agonista de GABA(B) incluye baclofeno, preferiblemente R-baclofeno.
- 8.- Una composición para su uso según la reivindicación 7, en la que el baclofeno es al menos aproximadamente 80% molar R-baclofeno, al menos aproximadamente 85% molar R-baclofeno, al menos aproximadamente 90% molar R-baclofeno, al menos aproximadamente 95% molar R-baclofeno o al menos aproximadamente 99% molar R-baclofeno.
- 25 9.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además administrar al ser humano al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un antidepresivo, un agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico, un anticonvulsivo, un agonista del receptor nicotínico, un agonista del receptor de endocannabinoides, un anticonvulsivo, un antipsicótico, un agonista de AMPA y un antagonista del receptor M1 muscarínico.
- 30 10.- Una composición para su uso según la reivindicación 2 o la reivindicación 5, en la que el ser humano presenta además el síndrome del cromosoma X frágil.
- 11.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además administrar al menos un antagonista de mGluR del grupo I al ser humano.
- 35 12.- Una composición para su uso según la reivindicación 11, en la que el antagonista de mGluR del grupo I es un antagonista de mGluR5 o un antagonista de mGluR1.
- 13.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además una mejoría en una función cognitiva en el ser humano.
- 40 14.- Una composición para su uso según la reivindicación 13, en la que una mejoría en la función cognitiva es una mejoría en al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en la memoria, el aprendizaje, la atención, la función ejecutiva, el procesamiento de información, la conceptualización, la agilidad mental y la resolución de problemas.
- 15.- Una composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos aproximadamente 90% molar de R-baclofeno con relación al total de R-baclofeno y S-baclofeno en la composición.
- 45 16.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mejoría en el dominio social en el ser humano incluye además una disminución en al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno de hiperexcitación sensorial, un trastorno de ansiedad, un trastorno de ataques, irritabilidad, agresividad, temblores de sobresalto, comportamiento repetitivo/autoestimulante, desviación de la mirada, morderse la mano, darse golpes en la cabeza y golpear a otros.
- 50 17.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mejoría en el dominio social en el ser humano incluye un aumento en al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste

en la socialización, una respuesta apropiada al lenguaje hablado, intentos espontáneos de interactuar, contacto visual, estado de ánimo, motivación y tranquilidad.

18.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 5 o las reivindicaciones que dependen de estas, que incluye además una mejoría en un dominio de comunicación en el ser humano.

5 19.- Una composición para su uso según la reivindicación 18, en la que la mejoría en el dominio de comunicación incluye una mejoría en el lenguaje verbal.

20.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es para disminuir al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en irritabilidad y agresividad en un ser humano que presenta autismo.

10 21.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agonista del ácido gamma-aminobutírico, el agonista de GABA(B), el baclofeno o el R-baclofeno se administran por vía oral al ser humano.

15 22.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agonista del ácido gamma-aminobutírico, el baclofeno o el R-baclofeno se administra al ser humano en una dosis de aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg.

20 23.- La composición para su uso según la reivindicación 22, en la que el agonista del ácido gamma-aminobutírico, el baclofeno o el R-baclofeno se administra en una única dosis diaria, o en dos dosis diarias, o en tres dosis diarias, o en cuatro dosis diarias o en cinco dosis diarias, o en múltiples dosis diarias.

24.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que al menos uno de un dominio social, un dominio de comunicación y un dominio cognitivo se mejoran en el ser humano después de un tratamiento con el agonista del ácido gamma-aminobutírico.

25 25.- Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que se mejora el dominio social en el ser humano.

26.- Una composición para su uso según la reivindicación 24, en la que se mejora el dominio de comunicación en el ser humano.

27.- Una composición para su uso según la reivindicación 24, en la que se mejora la función cognitiva en el ser humano.

30 28.- Una composición para su uso para disminuir al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en irritabilidad y agresividad en un ser humano que presenta el síndrome del cromosoma X frágil, en la que la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista del ácido gamma-aminobutírico.

35 29.- Una composición para su uso para mejorar al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un dominio social y un dominio de comunicación en un ser humano que presenta el síndrome del cromosoma X frágil, en la que la composición es una composición oral que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos aproximadamente 99% molar de R-baclofeno con relación al total de R-baclofeno y S-baclofeno.

40 30.- Una composición para su uso para disminuir al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en irritabilidad y agresividad en un ser humano que presenta el síndrome del cromosoma X frágil, en la que la composición es una composición oral que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos aproximadamente 99% molar de R-baclofeno con relación al total de R-baclofeno y S-baclofeno.

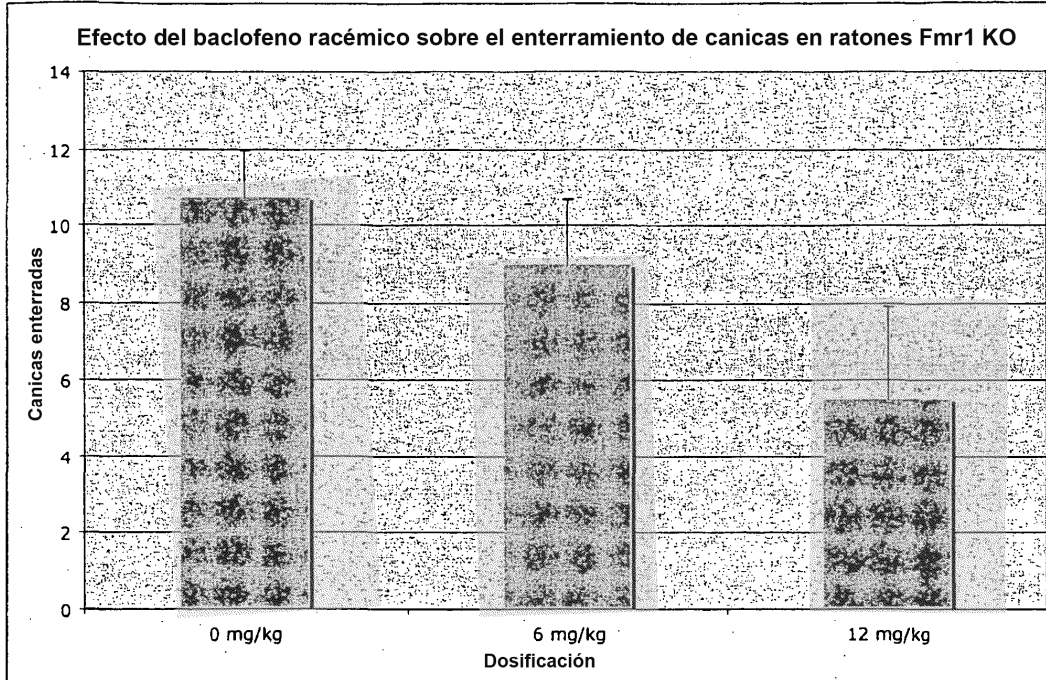


Figura 1

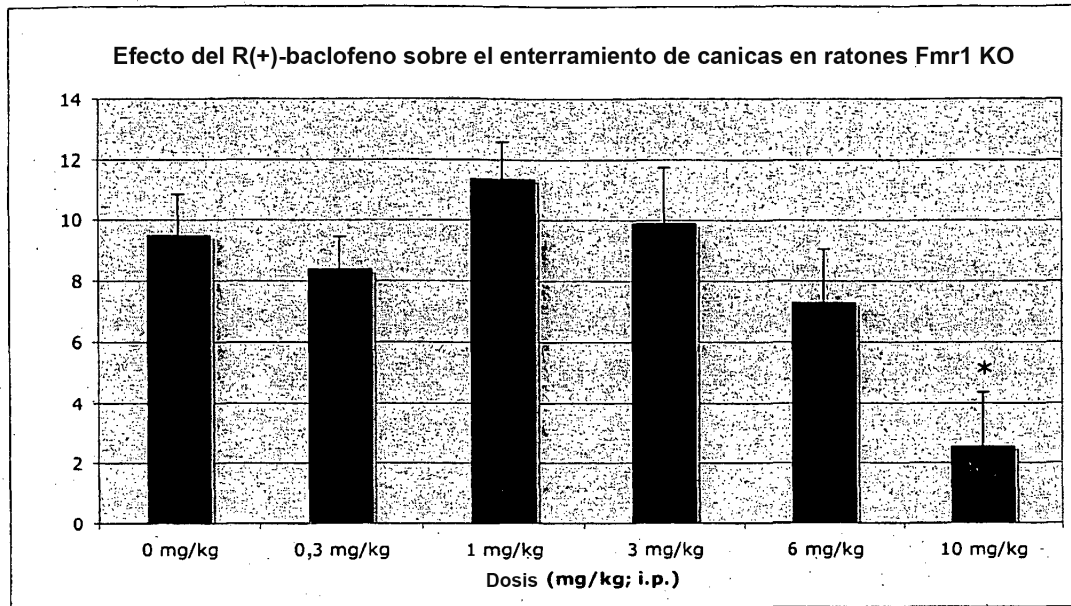


Figura 2

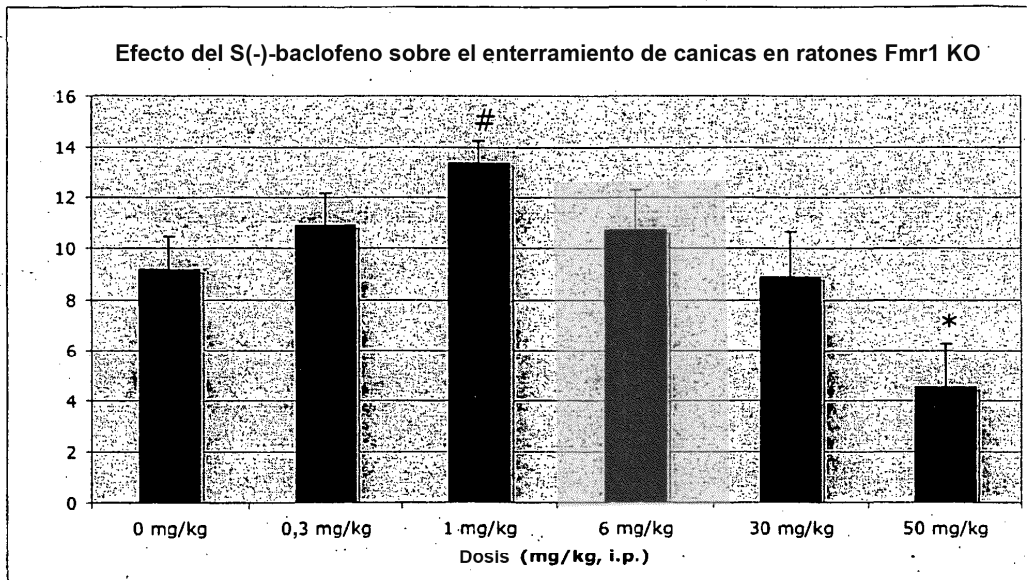


Figura 3



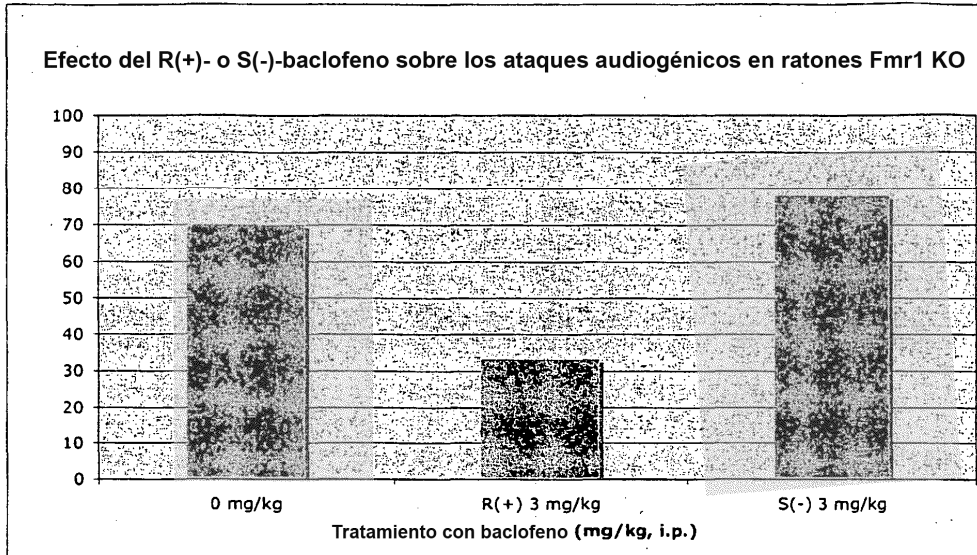


Figura 4

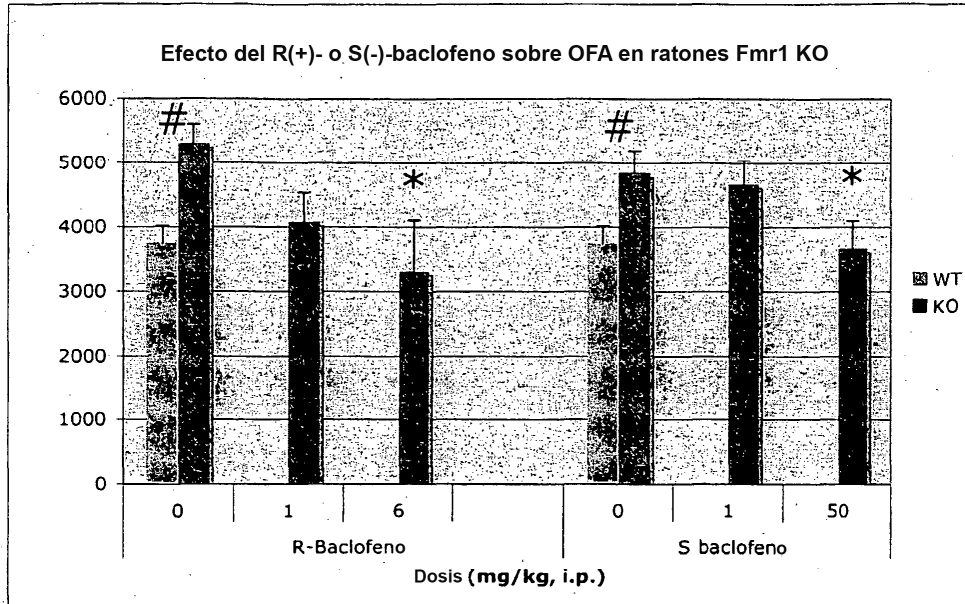


Figura 5

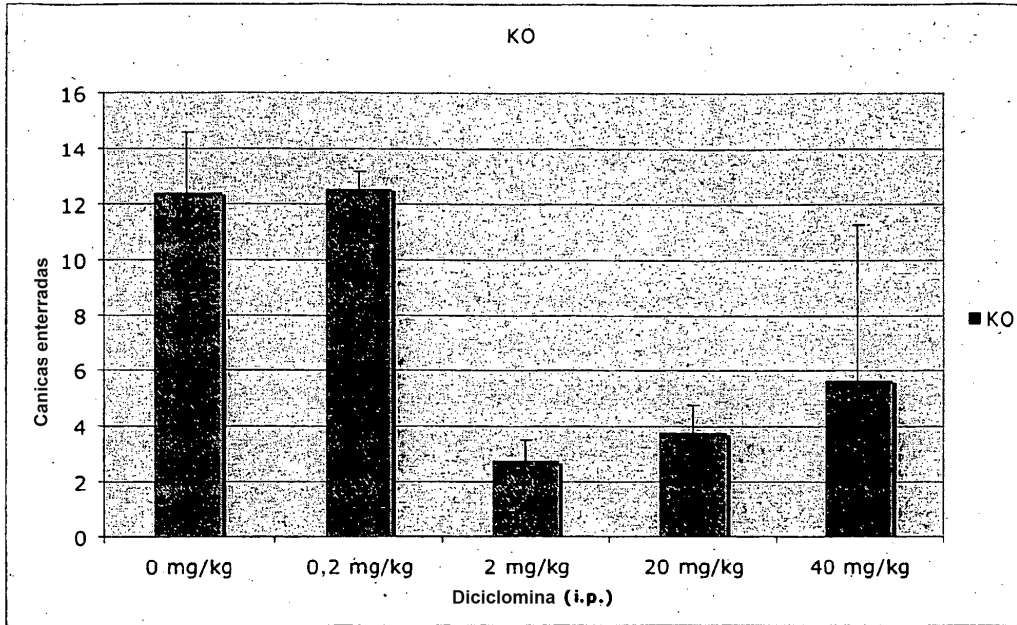


Figura 6

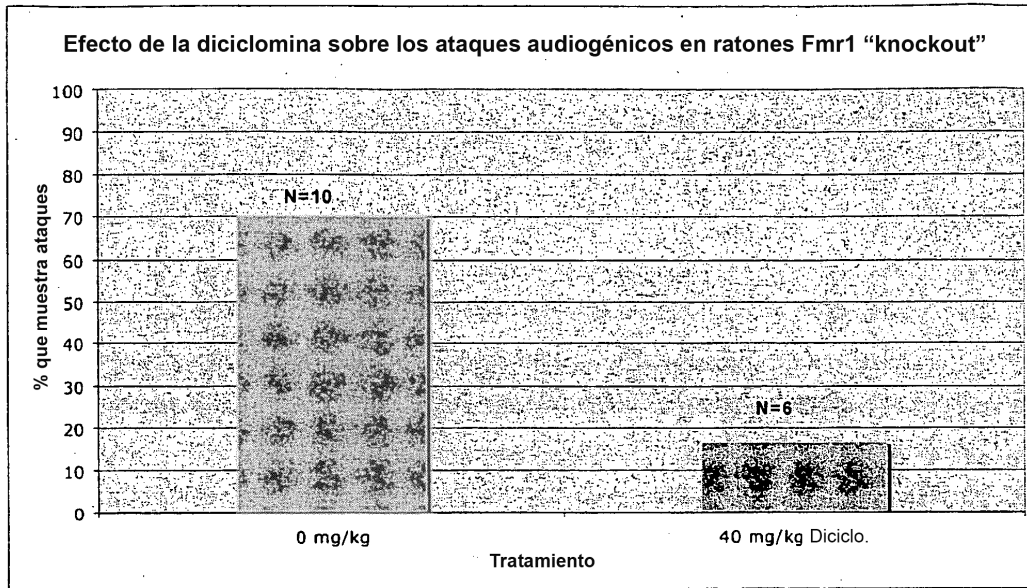


Figura 7