

OK



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-99744

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Tercera en la que se otorgan Premios
al 1-er año Catorceavo por el título de la
Patente de Concreto Asociados. en la especial
de Aluminio

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 K 3/13

71. SOLICITANTE Henry Pharma GmbH & Co KGAA

DOMICILIO Frankfurt am Main, Alemania

74. APODERADO Dr. Ludwig P. Meyer

22. BOGOTÁ, D. C., Octubre 3/06

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-10-06

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA Dirección: Eckenheimer Landstrasse 100, 60318 Frankfurt am Main, Alemania Nacionalidad o domicilio: Frankfurt am Main, Alemania Lugar de constitución: Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654 882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. MOEBIUS, Hans-Joerg; 2. STÖFFLER, Albrecht; 3) McDONALD, Scott; 4. REISBERG, Barry; 5. FERRIS, Steven A. Dirección: 1. Im Trutz Frankfurt 13, 60322 Frankfurt Am Main, Alemania; 2. Sophienstrasse 58, 60487 Frankfurt am Main, Alemania; 3. 84 Coleman Avenue, Chatham, NJ 07928, USA; 4. 20 Waterside Plaza #7K, New York, NY 10010 USA; 5. 564 First Avenue, Apt. 23ª, New York, NY 10016, USA Nacionalidad o Domicilio: 1. Alemán; 2. Alemán; 3. 4. 5. Estadounidenses		
5) PCT (86)			
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/007244 Fecha. Marzo 3, 2005			
Publicación Internacional No. WO 2005/084655 A1 Fecha: September 15, 2005			
6) Título (54) TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER			
7) Clasificación Internacional: A61K 31/13, 31/445, A61P 25/00			
8) PRIORIDAD		33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		Estados Unidos	Marzo 3, 2004
		(31) Número de Solicitud	
		60/550,171	
9) Comprobante de pago N°. 06-73722 Fecha: sept. 25/06			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina			

9

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
R80-06-099744-00000-0000
Fec 2006-10-03 16:49 10 Dep 2020 NUECREACIONES
1ra. 11. PATENTE IYII
Eve. 379. FASE NACIONAL II
Act 411. REPRESENTACION
Folios 261

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 73.722
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2006

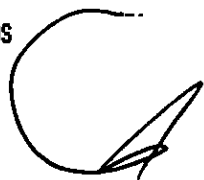
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53267312	25/09/2006	12,981,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE PAGO DEL PAGO AL EXPEDIENTE No.

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros
 - 1 Reporte internacional de búsqueda
 - 2 Opinión escrita

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

P. 821

11/2

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/084655 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/13, 31/445, A61P 25/00
- (21) International Application Number: PCT/US2005/007244
- (22) International Filing Date: 3 March 2005 (03 03 2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/550,171 3 March 2004 (03 03 2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA [DE/DE]; Eckenheimer Landstrasse 100, 60318 Frankfurt am Main (DE)
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): MOEBIUS, Hans-Joerg [DE/DE], Im Trutz Frankfurt 13, 60322 Frankfurt am Main (DE) STÖFFLER, Albrecht [DE/DE], Sophienstrasse 58, 60487 Frankfurt am Main (DE) McDONALD, Scott [US/US], 84 Coleman Avenue, Chatham, NJ 07928 (US) REISBERG, Barry [US/US], 20 Waterside Plaza, #7K, New York, NY 10010 (US) FERRIS, Steven A. [US/US], 564 First Avenue, Apt 23A, New York, NY 10016 (US)
- (74) Agents: SAGE, Patrick, G. et al., The Firm of Hueschen and Sage, 500 Columbia Plaza, 350 East Michigan Avenue, Kalamazoo, MI 49007 (US)
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 2005/084655 A1

(54) Title: 1-AMINOCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF AGITATION AND OTHER BEHAVIORAL DISORDERS, ESPECIALLY THOSE ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE

(57) Abstract: The present invention relates to the treatment of behavioral disorders, especially agitation, associated with a central nervous system (CNS) disorder, especially Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease (VaD), or Down's Syndrome, in a mammal, comprising administering to said mammal an 1-aminocyclohexane, alone or in combination with a acetylcholinesterase inhibitor. In one embodiment, the 1-aminocyclohexane is memantine.

**1-AMINOCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF AGITATION AND OTHER
BEHAVIORAL DISORDERS, ESPECIALLY THOSE ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE**

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to the treatment of behavioral disorders associated with a central nervous system (CNS) disorder, especially Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease (VaD), or Down's Syndrome, in a mammal, comprising administering to said mammal an 1-aminocyclohexane, alone or in combination with a acetylcholinesterase inhibitor.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Alzheimer's Disease

[0002] Dementia is a serious disorder affecting as many as 10% of Individuals older than 65 years and more than 24% of those older than 85 years (Hofman *et al.*, Int. J. Epidemiol., 1991, 20:736-748; Jorm and Jolley, Neurology, 1998, 51:728-733; Lobo *et al.*, Neurology, 2000, 54(Suppl. 5):S4-S9). Alzheimer's disease (AD) is an increasingly prevalent form of neurodegeneration that accounts for approximately 50 % - 60 % of the overall cases of dementia among people over 65 years of age. AD is characterized clinically by progressive loss of memory, cognition, reasoning, judgement, and emotional stability that gradually leads to profound mental deterioration and ultimately death. AD is a progressive disorder with a mean duration of around 8.5 years between onset of clinical symptoms and death. AD is believed to represent the fourth most common medical cause of death and affects about 4-5 million people in the United States. Prevalence of AD doubles every 5 years beyond age 65 (National Institute on Aging: Prevalence and costs of Alzheimer's disease.

Progress Report on Alzheimer's Disease. NIH Publication No. 99 3616, November 1998; Polvikoski *et al.*, *Neurology*, 2001, 56:1690-1696). AD currently affects about 15 million people world-wide (including all races and ethnic groups) and owing to the relative increase of elderly people in the population, its prevalence is likely to increase over the next two to three decades. AD is at present incurable. No treatment that effectively prevents AD or completely reverses its symptoms and course is currently known.

[0003] AD is associated with death of pyramidal neurons and loss of neuronal synapses in brain regions associated with higher mental functions (Francis *et al.*, 1999, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 66:137-147). The brains of individuals with AD exhibit characteristic lesions termed senile (or amyloid) plaques, amyloid angiopathy (amyloid deposits in blood vessels) and neurofibrillary tangles. Approved treatments for AD include acetylcholinesterase inhibitors or NMDA receptor antagonists.

Acetylcholinesterase Inhibitors

[0004] AD is associated with a profound loss of cholinergic neurons within the nucleus basalis of Meynert (Perry *et al.*, *Br. Med. J.*, 1978, 2:1456-1459; Geula and Mesulam, Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. In: *Alzheimer's Disease*. Terry *et al.* eds.; New York: Raven Press; 1994, pp. 263-291). The signaling in these neurons is mediated by the extracellularly released neurotransmitter acetylcholine (ACh). Recognition of the role of dysfunction of ACh signaling system in the cognitive impairments associated with AD as well as a number of other neurological and psychiatric disorders, including Parkinson's disease, schizophrenia, epilepsy, depression, obsessive compulsive disorders, and bipolar disorders, has led to the development of drugs that selectively enhance cholinergic function by inhibition of the cholinergic catabolic enzyme acetylcholinesterase (AChE). AChE destroys ACh after the latter has been

secreted into the synaptic clefts (Goff and Coyle, Am. J. Psychiatry, 2001, 158: 1367-1377).

[0005] At present, the most widely clinically used acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) are tacrine (THA; 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridine hydrochloride), DFP (diisopropylfluorophosphate), physostigmine, donepezil, galantamine, and rivastigmine. Many of AChEI selectively inhibit AChE, but agents that also target butyrylcholinesterase (BuChE) may provide added benefits as AD progresses and ACh regulation may become increasingly dependent on BuChE. Dual inhibition may also help to slow the formation of amyloidogenic compounds (Ballard, Eur. Neurol., 2002, 47:64-70).

[0006] Donepezil ([[(R,S)-1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2yl]-methyl]piperidine hydrochloride]; ARICEPT, previously E-2020) is a reversible, noncompetitive, piperidine-type AChEI, which is selective for AChE rather than BuChE (Sugimoto *et al.*, Curr. Med. Chem., 2000, 7:303-39). Dooley *et al.* (Drugs Aging, 2000, 16:199-226) have demonstrated that donepezil administered at doses of 5 and 10 mg/day significantly improved cognition and global clinical function compared with placebo in short term trials (14 to 30 weeks) in 161 to 818 patients with mild to moderate AD (see also Rogers *et al.*, Arch. Int. Med., 1998; 158:1021-1031). Long-term efficacy data obtained in these studies suggest that improvements in cognition, global function or activities of daily living (ADL) are maintained for about 21 to 81 weeks

[0007] Galantamine (REMINYL) is a reversible, competitive, tertiary alkaloid AChEI, which is selective for AChE rather than BuChE. As demonstrated by Scott *et al.* (Drugs, 2000; 60:1095-122), 285 to 978 patients with mild to moderate AD receiving galantamine at doses 16 or 24 mg/day achieved significant improvements in cognitive and global symptoms relative to placebo recipients in trials of 3 to 6 months' duration.

[0008] Rivastigmine (EXELON) is a dual inhibitor of AChE and BuChE that has demonstrated benefits across the spectrum of AD severity (Ballard, Eur. Neurol., 2002, 47:64-70). Unlike tacrine and donepezil, which are classified as short-acting or reversible agents, rivastigmine is an intermediate-acting or pseudo-irreversible agent, which inhibits AChE for up to 10 hours. Preclinical biochemical studies indicated that rivastigmine has central nervous system (CNS) selectivity over peripheral inhibition. Rivastigmine was shown to ameliorate memory impairment in rats with forebrain lesions; and in the two large multicenter clinical trials (total 1324 patients) at doses 6-12 mg/day it was superior to placebo on three cognitive and functioning scales (Jann, Pharmacotherapy, 2000, 20:1-12).

NMDA Receptor Antagonists

[0009] The excessive or pathological activation of glutamate receptors, particularly those that are selectively activated by N-methyl-D-aspartate (NMDA), has also been implicated in the processes that underlie the degeneration of cholinergic cells in the brains of AD patients (Greenamyre *et al.*, Neurobiol. Aging, 1989, 10:593-602; Francis *et al.*, J. Neurochem., 1993, 60:263-291; Li *et al.*, J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1997, 56:901-911; Wu and Rowan, Neuroreport, 1995, 6:2409-2413). The NMDA receptor is very well established to be pivotal for several physiologic synaptic plasticity processes, *e.g.*, memory and learning (Collinridge and Singer, Trends Pharmacol. Sci., 1990, 11: 290-296). The functioning of the NMDA receptor requires the activation of both the agonist binding site for glutamate and the allosteric co-agonist site which is activated by glycine and D-serine (Kleckner and Dingledine, Science, 1988, 241:835-837; McBain *et al.*, Mol. Pharmacol., 1989, 36:556-565; Danysz and Parsons, Pharmacol. Rev., 1998, 50:597-664). Activation of the D-serine-sensitive modulatory site on the NMDA receptor has been shown to be a prerequisite for induction of long-term potentiation (Bashir *et al.*, Neurosci Lett., 1990, 108:261-266), an *in vitro* correlate of memory and learning. Further, the cognitive deficits associated with psychiatric disorders such as schizophrenia have been shown to

be alleviated by oral treatment with D-serine (Tsal *et al.*, Biol Psychiatry, 1998, 44:1081-1089).

[0010] Even though NMDA receptor activation is critical for learning, moderate affinity uncompetitive NMDA receptor antagonists have been found to correct/reverse cognitive impairment in both human AD and animal models of Alzheimer's dementia. To the degree that excessive glutamatergic function is a contributor in AD, effective pharmacological antagonism of the NMDA receptor, particularly by open channel blockers, may be able to slow the progression of AD (Parsons *et al.*, Neuropharmacol., 1999, 38:735-767; Danysz and Möbius, 2002, Alzheimer's Disease Neuroprotection - Therapeutic Potential of Ionotropic Glutamate Receptor Antagonists and Modulators, In: *Therapeutic Potential of Ionotropic Glutamate Receptor Antagonists and Modulators*, Lodge *et al.* eds., 2002, in press, F.P. Graham Publishing Co., New York).

[0011] NMDA receptor antagonists potentially have a wide range of therapeutic applications in numerous CNS disorders such as acute neurodegeneration (e.g., associated with stroke and trauma), chronic neurodegeneration (e.g., associated with Parkinson's disease, AD, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis [ALS]), epilepsy, drug dependence, depression, anxiety, and chronic pain (for reviews see: Parsons *et al.*, Drug News Perspect., 1998, 11:523-533; Parsons *et al.*, 1999, *supra*; Jentsch and Roth, Neuropsychopharmacology, 1999, 20: 201-205; Doble, Therapie, 1995, 50: 319-337). Functional inhibition of NMDA receptors can be achieved through actions at different recognition sites within the NMDA receptor complex, such as: the primary transmitter site (competitive), the phencyclidine site located inside the cation channel (uncompetitive), the polyamine modulatory site and the strychnine-insensitive, co-agonistic glycine site (glycine B) (Parsons *et al.*, 1999, *supra*).

[0012] NMDA receptor inhibitors are likely to impair normal synaptic transmission and thereby cause numerous side effects. Indeed, many NMDA receptor antagonists identified to date produce highly undesirable side effects at doses within their putative therapeutic range. Supporting this, clinical trials failed to support good therapeutic utility due to numerous side effects for such NMDA receptor antagonists as Dizocilpine ((+)-MK-801; (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzocyclohepten-5,10-imine maleate), Cerestat (CNS-1102), Licostinel (ACEA 1021), Selfotel (CGS-19755), and D-CPP-ene (Leppik, *Epilepsia*, 1998, 39 (Suppl 5):2-6; Sveinbjornsdottir *et al.*, *Epilepsia*, 1993, 34:493-521; *SCRIP* 2229/30, 1997, p. 21). The challenge in the field has therefore been to develop NMDA receptor antagonists that prevent the pathological activation of NMDA receptors but allow their physiological activity.

[0013] Memantine and Neramexane (1-amino-3,5-dimethyl adamantine, and pharmaceutically acceptable salts thereof) is an analog of 1-amino-cyclohexane (disclosed, e.g., in U.S. Patents No. 4,122,193; 4,273,774; 5,061,703). Neramexane (1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane) is also a derivative of 1-aminocyclohexane (disclosed, e.g., in U.S. Patent No. 6,034,134). Memantine, neramexane as well as some other 1-aminoalkyl-cyclohexanes are systemically-active noncompetitive NMDA receptor antagonists having moderate affinity for the receptor. They exhibit strong voltage dependent characteristics and fast blocking/unblocking kinetics (Parsons *et al.*, 1999, *supra*; Görtelmeyer *et al.*, *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1992, 42:904-913; Winblad *et al.*, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Rogawski, *Amino Acids*, 2000, 19: 133-49; Danysz *et al.*, *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-43; Jirgensons *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35: 555-565). These compounds dissociate from the NMDA receptor channels much more rapidly than the high affinity NMDA receptor antagonists such as (+)-MK-801 and attenuate disruption of neuronal plasticity produced by tonic overstimulation of NMDA receptors probably by causing an increase of the signal-to-noise ratio. Due to their relatively low affinity for the receptor, strong voltage dependency and fast receptor unblocking kinetics, these

compounds are essentially devoid of the side effects of other NMDA receptor antagonists at doses within the therapeutic range (Kornhuber *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 1991, 206:297-311). Indeed, memantine has been applied clinically for over 20 years showing good tolerability with approximately 700,000 patient-years exposure.

[0014] Memantine, neramexane as well as other 1-aminoalkylcyclohexanes have been suggested to be useful in alleviation of various progressive neurodegenerative disorders such as dementia in AD, Parkinson's disease, and spasticity (see, e.g., U. S. Patents No. 5,061,703; 5,614,560, and 6,034,134; Parsons *et al.*, 1999, *supra*; Möbius, ADAD, 1999,13:S172-178; Danysz *et al.*, Neurotox. Res., 2000, 2:85-97; Winblad and Poritis, Int. J. Geriatr. Psychiatry, 1999, 14:135-148; Görtelmeyer *et al.*, 1992, *supra*; Danysz *et al.*, Curr. Pharm. Des., 2002, 8:835-843; Jirgensons *et al.*, Eur. J. Med. Chem., 2000, 35: 555-565). These diseases result from disturbances of glutamatergic transmission, *i.e.*, the excessive influx of calcium through NMDA receptor channels, leading to the destruction of brain cells in specific brain areas (Choi, J. Neurobiol., 23: 1261-1276, 1992; Rothman and Olney, Trends Neurosci., 10: 299, 1987; Kemp *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., 8: 414, 1987). Chronic treatment of adult rats with memantine has been shown to enhance the formation of hippocampal long-term potentiation, increase the durability of synaptic plasticity, improve spatial memory abilities, and reverse the memory impairment produced by NMDA receptor agonists (Barnes *et al.*, Eur. J. Neurosci., 1996; 8:65-571; Zajączkowski *et al.*, Neuropharm, 1997, 36:961-971).

[0015] 1-Aminocyclohexane derivatives, and specifically memantine, have also been suggested to be useful in the treatment of AIDS dementia (U.S. Patent No. 5,506,231), neuropathic pain (U.S. Patent No. 5,334,618), cerebral ischemia (U.S. Patent No. 5,061,703), epilepsy, glaucoma, hepatic encephalopathy, multiple sclerosis, stroke, and tardive dyskinesia (Parsons *et al.*, 1999, *supra*). Relatively high doses of memantine and neramexane also were shown to

selectively block thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in some models of chronic and neuropathic pain without obvious effects on motor reflexes. 1-Aminocyclohexane derivatives were also demonstrated to possess immunomodulatory, antimalarial, anti-Borna virus, and anti-Hepatitis C activities (see, e.g., U.S. Patent No. 6,034,134 and references cited therein).

[0016] 1-Aminocyclohexane derivatives such as memantine and neramexane have also been suggested to function via non-NMDA-mediated pathways (see U.S. Patent Application No. 09/597,102 and its corresponding international patent application PCT EP 01/06964 published as WO 01/98253 on December 27, 2001; U.S. Patent No. 6,034,134). Memantine was shown to inhibit 5HT₃-mediated current (in the native N1E-115 and heterologous HEK-293 cells) and NMDA receptor-mediated currents (in rat hippocampal slices) with approximately equal affinity (Parsons *et al.*, 1999, *supra*; Rammes *et al.*, 2001, *Neurosci. Lett.*, 306:81-84). 5HT₃ receptor antagonists are known to improve learning and memory in animals (Carl *et al.*, 1997, *Behav. Brain Res.*, 82:185-194; Reznik and Staubli, 1997, *J. Neurophysiol.*, 77:517-521).

[0017] As disclosed above, the loss of cholinergic neurons within the basal forebrain, which underlies various aspects of dementia, may result from the disruption in ACh-mediated signalling and/or excessive activation of NMDA receptors. Accumulating experimental evidence indicates that ACh and NMDA receptor-mediated signalling systems are interconnected, i.e., that blockade of NMDA receptors can increase the extracellular release of ACh. It has been demonstrated that systemic administration of the NMDA receptor antagonist, (+)MK-801, produces a dose-dependent increase in the extracellular release of ACh in rat parietal and frontal cortices (Hasegawa *et al.*, 1993, *Neurosci. Lett.*, 150:53-56; Aquas *et al.*, 1998, *Neuroscience*, 85:73-83). Similarly, intracerebroventricular (i.c.v.) administration of another NMDA receptor antagonist, CPP, has been shown to increase ACh release in the rat parietal cortex and hippocampus (Giovannini *et al.*, 1994, *Neurochem. Intl.*, 25:23-26;

Giovannini *et al.*, 1994, J. Neurosci., 14:1358-1365). It has been proposed that glutamate, by acting through the NMDA receptors on GABAergic and noradrenergic neurons, maintains a tonic inhibitory control over the basal forebrain cholinergic neurons projecting to the cerebral cortex (Kim *et al.*, 1999, Mol. Psychiat., 4:344-352). Based on this circuit, in addition to possible blocking of NMDA overactivation, systemic administration of an NMDA receptor antagonist would be expected to decrease the inhibitory control of GABA on ACh neurons resulting in the increased release of ACh in the cortex.

Agitation

[0018] Agitation is an umbrella term that can refer to a range of behavioral disturbances or disorders, including aggression, combativeness, hyperactivity, and disinhibition. Agitation is a nonspecific constellation of relatively unrelated behaviors that can be seen in a number of different clinical conditions, usually presenting a fluctuating course. Agitation may be caused by a number of different medical conditions and drug interactions or by any circumstances that worsen the person's ability to think.

[0019] Multiple underlying pathophysiologic abnormalities are mediated by dysregulations of dopaminergic, serotonergic, noradrenergic, and GABAergic systems. Agitation is characterized by non-productive, diffuse and excessive overactivity—both motor (akathisia) and cognitive, and accompanied by an inner unpleasant tension.

[0020] Common medications used to treat agitation include beta blockers such as propranolol and pindolol, anxiety medications such as buspirone, anti-convulsants such as valproate and lamotrigine, anti-psychotics such as haloperidol and other high-potency dopamine-blocking agents and atypical antipsychotics.

[0021] ***Agitation and dementia.*** Agitation in elderly patients with dementia, such as senile dementia associated with Alzheimer's Disease (SDAT) and vascular dementia, contributes to additional stress for caregivers and often requires additional treatment with medication. Specific subtypes of agitation include that associated with delirium, psychosis, depression (with or without psychosis), anxiety, insomnia, sundowning (progression of agitation in the evening hours), aggression and anger, and pain (e.g., osteoarthritis). The foregoing subtypes of agitation can be caused from conditions such as urinary tract infections, poor nutrition, respiratory infection, recent stroke, occult head trauma, e.g., from a recent fall, pain, constipation, congestive heart failure, orthostatic hypotension, chronic obstructive pulmonary disease, hypothyroidism, diabetes, alcohol or other substance abuse, substance abuse-withdrawal, long bone fracture, e.g., from a recent fall. Agitation can also be caused by medication or other substances used to treat the underlying syndrome associated with agitation.

[0022] A panel of expert consensus guidelines suggests the following drug therapy as first line treatment for the above-referenced sub-types of agitation:

[0023] Delirium-conventional high potency antipsychotics , e.g., haloperidol

[0024] Psychosis-risperidone and conventional high potency antipsychotics, olanzapine, divalproex and trazodone

[0025] Depression-antidepressants

[0026] Anxiety-buspirone, trazodone and SSRIs

[0027] Insomnia-trazodone and benzodiazepines for acute management

[0028] Sundowning-trazodone, risperidone, olanzapine, and conventional high potency antipsychotics

[0029] Aggression and anger-trazodone, divalproex, SSRIs, and buspirone

[0030] Pain-tricyclic antidepressants, SSRIs, and trazodone

[0031] (Treatment of Agitation in Dementia, A Postgraduate Medicine Special Report, March 1998; Eds. Alexopoulos et al., The McGraw-Hill Companies, Inc.)

[0032] ***Agitation and depression.*** Frequently, patients with severe depression may develop agitation that cannot be controlled by drug treatment such as benzodiazepines. Benazzi has also characterized a sub-population of depressed patients who exhibit racing thoughts and psychomotor agitation (Psychiatry Res. 2003;120(3):273-82).

[0033] ***Agitation associated with SSRI withdrawal.*** When SSRI antidepressants are abruptly discontinued, withdrawal symptoms such as anxiety, agitation, sleep disturbances, movement disorders, restlessness and delirium often present (Rosenbaum et al., J. Clin. Psychiatry 1997; 58(suppl.7): 37-40).

[0034] ***Agitation in pediatric populations.*** In addition to agitation associated with dementia, agitation is also common in syndromes affecting children such as depression, attention deficit disorder (with and without hyperactivity), conduct disorder, oppositional defiant disorder, and separation anxiety disorder. There is also evidence that the pediatric population becomes agitated following anesthesia, especially sevoflurane (Voepel-Lewis et al., Anesth Analg. 2003;96(6):1625-30).

[0035] ***Agitation associated with mood disorders.*** Agitation is frequently associated with mood disorders such as bipolar disorder and

schizophrenia. In bipolar disorder, agitation usually presents during acute manic states, but can also present during mixed depressive states. Agitation is also associated with schizophrenia, and acute forms of agitation are typically treated with intra-muscular ziprasidone and olanzapine, but it has recently been shown that oral olanzapine, when administered in a rapid initial dose escalation (40 mg on days 1 and 2, 30 mg on days 3 and 4, 5-20 mg thereafter) exhibited superior improvement (J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23: 342-348).

[0036] **Post-operative agitation.** The average incidence of post-operative agitation is about 11-40% and can result in increase in the incidence of major complications, increases in admission to rehabilitation centers, increased duration of hospital stays, and is predictive of mortality. Agitation following cardiac surgery, such as coronary artery bypass graft (CABG) surgery, is especially common. Post-operative agitation can be caused by factors such as hypoxemia, hypotension, metabolic disorders, residual effects of anesthetics, sepsis, or cerebral embolism.

[0037] **ICU agitation.** Agitation is a commonly encountered problem in the ICU. Agitated patients have the potential to jeopardize their own care by disconnecting various life-sustaining modalities. Additionally, these patients pose a risk to the nurse and physician care providers and compromise the care of other ICU patients by monopolizing limited provider care time. In a recent study, nurses and physicians described agitated behavior in 71% of patients occurring during 58% of total patient days; the behavior was severe or dangerous in 46% of patients during 30% of total patient days. (Fraser et al. Pharmacotherapy 2000; 20:75-82). Pain and anxiety are typical causes of ICU agitation.

[0038] **Agitation due to substance-abuse withdrawal.** Agitation, especially manifesting as psychomotor agitation, is a symptom of alcohol and drug (including narcotics) withdrawal. For alcohol withdrawal that cannot be managed with supportive care, benzodiazepines, especially diazepam and

chlordiazepoxide, are the drugs of choice. Barbiturates, beta-blockers, and antipsychotics are generally not recommended as first-line therapy. Several drugs in other classes, including carbamazepine and clonidine, have been shown to be about as effective as benzodiazepines in a few studies, but the studies were small, the patients were usually in mild withdrawal, and validated instruments for assessing withdrawal were often not used. Some agents, such as beta-blockers, may play a role as adjuncts to, not replacements for, benzodiazepine therapy.

[0039] Psychomotor agitation as a symptom is also associated with withdrawal from cocaine, nicotine, naltrexone-associated detoxification (Armstrong et al., Acad Emerg Med. 2003;10(8):860-6), opioids (Puntillo et al., Heart Lung. 1997;26(4):317-24), benzodiazepines, gabapentin (Norton et al., Clin Neuropharmacol. 2001;24(4):245-6) and gamma-hydroxybutyrate (Craig et al., J Emerg Med. 2000;18(1):65-70).

[0040] ***Agitation resulting from traumatic brain injury.*** Traumatically brain-injured (TBI) patients compose a large portion of the population treated in rehabilitation programs. There has been an increase in the number and acuity of agitated clients in this population (Herbel et al., Rehabil Nurs. 1990;15(2):66-9). Pharmacological management of TBI includes beta-blockers, anti-convulsants, dopaminergic drugs, and anti-psychotics (Fleminger et al., Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD003299).

[0041] ***Agitation in terminally ill patients.*** Communication capacity impairment and agitated delirium are frequently observed in terminally ill cancer patients, and are significantly correlated with a higher dose requirement of opioids and the presence of icterus (Morita et al., J Pain Symptom Manage. 2003; 26(3):827-34).

[0042] The present inventors have conceived and demonstrated for the first time that the clinical administration of an 1-aminocyclohexane derivative such as memantine or neramexane, alone or in combination with an AChEI such as galantamine, tacrine, donepezil, or rivastigmine, is an unexpectedly valuable pharmacotherapeutic approach to the treatment of behavioral disorders associated with a central nervous system (CNS) disorder, especially Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease (VaD), or Down's Syndrome. The present invention demonstrates that, when administered alone or in combination with AChEIs, to subjects with AD, the effects of 1-aminocyclohexane derivatives unexpectedly relieved associated behavioral symptoms such as agitation. This positive effect on behavioral symptoms was shown in the absence of co-therapy with sedatives such as antipsychotics.

[0043] Memantine is currently approved in Europe and the United States for the treatment of moderate-to-severe AD. Memantine has also unexpectedly proven useful for treatment of mild-to-moderate AD (see U.S. patent application serial no. 11/030,584, filed January 5, 2005, incorporated by reference herein in its entirety). The present invention unexpectedly demonstrates that in patients with AD, memantine reduces agitation. This finding is expanded to other behavioral disorder for which agitation presents.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0044] The present invention relates to the treatment of behavioral disorders, particularly those associated with underlying conditions such as a central nervous system (CNS) disorder, especially Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease (VaD), or Down's Syndrome, or with a traumatic brain injury, in a mammal comprising administering to said mammal an 1-aminocyclohexane, alone or in combination with a acetylcholinesterase inhibitor.

[0045] In one embodiment, the behavioral disorder includes, for example, delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression/dysphoria, anxiety, elation/euphoria, apathy/indifference, disinhibition, irritability/lability, aberrant motor activity, nighttime behavior, and appetite/eating changes.

[0046] More specifically, the behavioral disorder treated according to the instant invention is agitation; in a particular embodiment the agitation is associated with depression;

[0047] In another embodiment the agitation is associated with withdrawal of a selective serotonin reuptake inhibitor;

[0048] In a further embodiment, the agitation is associated with a mood disorder, e.g., schizophrenia or bipolar disorder;

[0049] In yet another embodiment, the agitation is associated with substance abuse withdrawal;

[0050] In another embodiment, the agitation is associated with traumatic brain injury;

[0051] in a further embodiment, the agitation is associated with terminal illness;

[0052] The present invention also provides a method for treating agitation associated with a pediatric disorder;

[0053] in one embodiment, the pediatric disorder is depression, attention deficit disorder (with and without hyperactivity), conduct disorder, oppositional defiant disorder, or separation anxiety disorder.

[0054] The present invention also provides a method for treating agitation that presents in the intensive care unit, or that arises post-operatively, such as from anesthesia.

[0055] The present invention also provides a method for treating agitation associated with a CNS disorder or traumatic injury.

[0056] The present invention provides a method of treating agitation associated with Alzheimer's disease, including without limitation, moderate to severe Alzheimer's disease

[0057] In one embodiment, the agitation is severe, e.g., as determined by a patient having an NPI agitation score of greater than or equal to 4, including but not limited to those determined to be top 25% highest scoring population according to the NPI scale.

[0058] The present invention also provides a method of treating a behavioral disorder comprising administering to a patient an antipsychotic, in addition to memantine and other aminocyclohexane derivatives and their pharmaceutically acceptable salts.

[0059] Further aspects of the invention include pharmaceutical compositions comprising therapeutically effective amounts of 1-aminocyclohexanes, alone or in combination with acetylcholinesterase inhibitors and, optionally, at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

[0060] In one embodiment, the 1-aminocyclohexane is administered in an amount from 5-200 mg/kg per day.

[0061] In another embodiment, the 1-aminocyclohexane is administered in an amount from 5-200 mg/kg per day along with a acetylcholinesterase inhibitor at a does of 5-200 mg/kg per day.

[0062] In a further embodiment, the present invention provides pharmaceutical dosage form for treatment of behavioral disorders associated with a central nervous system (CNS) disorder, especially Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease (VaD), or Down's Syndrome, comprising a therapeutically effective amount of an 1-aminocyclohexane according to the

instant invention and, optionally, an acetylcholinesterase inhibitor and, optionally, a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

[0063] In a specific embodiment of the instant invention, the 1-aminocyclohexane is selected from memantine, neramexane, or derivatives thereof, with the terms including pharmaceutically acceptable salts of these active agents.

[0064] In yet a further specific embodiment of the instant invention, when an acetylcholinesterase inhibitors used, it is selected from tacrine (THA; 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridine hydrochloride), DFP (diisopropylfluorophosphate), physostigmine, donepezil, galantamine, and rivastigmine.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0065] As specified above, in one aspect, the instant invention provides a novel method for treating, preventing, arresting, delaying the onset of and/or reducing the risk of developing, or reversing behavioral disorders associated with a central nervous system (CNS) disorder, especially Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease (VaD), or Down's Syndrome, in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a 1-aminocyclohexane, alone or in combination with an acetylcholinesterase inhibitor (AChEI).

[0066] The following neuropsychiatric scales were used to assess selected behavioral disorders associated with Alzheimer's diseases for treatment according to the methods of the present invention.

Cognitive, functional, and global scales

[0067] The Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, or ADAS-cog, comprises an 11-item scale that is used to assess the severity of selected areas of cognitive impairment (memory, language, orientation, reason

and praxis). Scores range from 0 to 70 with lower scores indicating lesser severity and a score of 70 representing the worst cognitive impairment. Its use in assessing and following changes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease has been extensively validated. The ADAS-cog is administered at each clinic visit starting with the Baseline visit.

[0068] The Clinician's Interview-Based Impression of Change including caregiver information, or CIBIC-Plus, is a global rating that was derived through an independent, comprehensive interview with the patient and caregiver by an experienced rater/clinician who was blinded from knowledge of all other psychometric test scores (after Baseline visit) conducted as part of this protocol and who is not otherwise familiar with the patient (Reisberg et al., Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1997; 11(Suppl.3): 8-18). Scores 1-3 indicate improvement; Score 4 indicates no change (as compared to baseline); Scores 5-7 indicate worsening. The CIBIC-rater assesses disease severity at Baseline. Using the results from Baseline for reference, the rater then interviews the patient and caregiver at the end of e.g., Weeks 4, 8, 12, 18 and 24 (or upon early termination), to obtain an "Impression of Change" rating. The format for this scale was derived from the Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change scale (ADCS-CGIC) (Schnelder, L. et al, 1997). The CIBIC-plus is administered at each clinic visit starting with the Baseline visit.

[0069] The Alzheimer's disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, or ADCS-ADL, inventory consists of 23 questions used to measure the functional capabilities of patients with dementia (Galasko et al., Neurobiol. Aging 2000; 21(Suppl.1): 168). These questions are selected from a larger set of 49 questions in the original ADL scale. A more common selection is of 19 questions from the same 49 question group (ADCL-ADL19). Each ADL item comprises a series of hierarchical sub-questions, ranging from the highest level of independent performance of each ADL to complete loss. The ADSC-ADL Inventory total score ranges from 0 (lower functioning status) to 78 (higher

functioning status). A higher score indicates a better functioning status. The inventory is performed by interviewing a person who is in close contact with the patient and covers the most usual and consistent performance of the patient over the preceding four weeks (Galasko et al., 1997). The ADCS-ADL is administered at each clinic visit starting with the Baseline visit.

[0070] The Severe Impairment Battery, or SIB, was developed to assess a range of cognitive functioning in individuals who are too impaired to complete standard neuro-psychological tests. The SIB focuses on the gap left by other instruments by providing an opportunity to gather direct performance-based data on a wide variety of low level tasks which take into account the specific behavioral and cognitive deficits associated with severe dementia. The SIB evaluates cognitive abilities at the lower end of the range. It is composed of very simple one-step commands which are presented in conjunction with gestural cues, and it allows for non-verbal and partially correct responses as well as for simpler response modes such as matching. The SIB is designed to be psychometrically reliable and allows for repeated assessments. Each subscale yields scores that are downward extensions of instruments used to assess mild to moderate dementia. The six major subscales are: attention; orientation; language; memory; visuo-spatial ability; construction. In addition, there are also brief evaluations of praxis, social interaction and orienting to name.

[0071] The Neuropsychiatric Inventory, or NPI, is a validated scale that assesses behavioral disturbances in patients with dementia (Cummings et al., 1994). It provides both a total score (sum of 12 domain scores) as well as scores for a number of subscales (delusions or paranoia; visual and auditory hallucinations; agitation or aggression; depressed mood or dysphoria; anxiety; elation or euphoria; apathy or indifference; impulsive disinhibition; irritability or lability (decreased coping); motor disturbance; nighttime behaviors; appetite or eating (e.g. weight loss). The NPI total score ranges from 0 (higher functioning status) to 144 (lower functioning status). For each subscale, both the frequency

and the severity of each behavior is measured. Severity (1-mild to 3-severe); distress (0-no distress to 5-extremely distressing). The NPI is based upon responses from the caregiver. The NPI is administered at Baseline and at designated time points, e.g., the end of Weeks 12 and 24 (or upon early termination).

Definitions

[0072] The term "treat" is used herein to mean to relieve or alleviate at least one symptom of a disease in a subject. For example, in relation to behavioral disorders, the term "treat" may mean to relieve or alleviate delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression/dysphoria, anxiety, elation/euphoria, apathy/indifference, disinhibition, irritability/lability, aberrant motor activity, nighttime behavior, and appetite/eating changes. Within the meaning of the present invention, the term "treat" also denote to arrest, delay the onset (i.e., the period prior to clinical manifestation of a disease) and/or reduce the risk of developing or worsening a disease. The term "protect" is used herein to mean prevent delay or treat, or all, as appropriate, development or continuance or aggravation of a disease in a subject. Within the meaning of the present invention, the behavioral disorder is associated with a CNS disorder, including without limitation neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), Down's Syndrome and cerebrovascular dementia (VaD). Preferably, the behavioral disorder is associated with Alzheimer's disease (AD).

[0073] For example, as disclosed herein, a prophylactic administration of an 1-aminocyclohexane derivative can prevent or delay the onset of a behavioral disorder in a recipient subject at risk of developing such behavioral disorders associated with Alzheimer's disease as described in Example 1, *infra*. Similarly, according to the present invention, a therapeutic administration of an 1-aminocyclohexane derivative in combination with an AChEI, can prevent or delay the onset of development of clinical symptoms of behavioral disorders associated

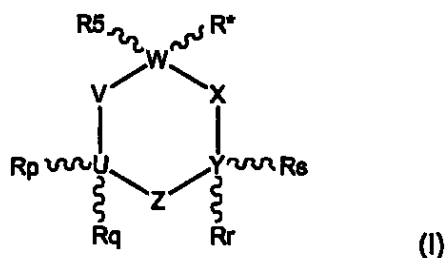
with Alzheimer's disease or even regression of symptoms as described in Example 2, *infra*.

[0074] Within the meaning of the present invention, the term "NMDA antagonist drugs" is used to refer to drugs that can suppress the triggering of NMDA receptor-mediated neuronal firings. Preferred NMDA antagonist drugs of the invention are 1-aminocyclohexane derivatives such as memantine and neramexane. These two exemplary compounds also have 5HT₃ antagonist activity and/or neuronal nicotinic receptor antagonist activity.

[0075] The term "analog" or "derivative" is used herein in the conventional pharmaceutical sense, to refer to a molecule that structurally resembles a reference molecule (such as 1-aminocyclohexane), but has been modified in a targeted and controlled manner to replace one or more specific substituents of the referent molecule with an alternate substituent, thereby generating a molecule which is structurally similar to the reference molecule. Synthesis and screening of analogs (e.g., using structural and/or biochemical analysis), to identify slightly modified versions of a known compound which may have improved or biased traits (such as higher potency and/or selectivity at a specific targeted receptor type, greater ability to penetrate mammalian blood-brain barriers, fewer side effects, etc.) is a drug design approach that is well known in pharmaceutical chemistry.

[0076] The term "1-aminocyclohexane derivative" is used herein to describe a compound which is derived from 1-aminocyclohexane (or an available derivative thereof, such as neramexane or memantine) in the process used to create a similar but slightly different drug.

[0077] The 1-aminocyclohexane derivatives of the present invention can be represented by the general formula (I):



wherein:

- R^+ is $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

$n+m = 0, 1, \text{ or } 2$,

A is selected from the group consisting of linear or branched lower alkyl (C_1-C_6), linear or branched lower alkenyl (C_2-C_6), and linear or branched lower alkynyl (C_2-C_6),

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched lower alkyl (C_1-C_6), linear or branched lower alkenyl (C_2-C_6), linear or branched lower alkynyl (C_2-C_6), aryl, substituted aryl and arylalkyl,

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched lower alkyl (C_1-C_6), linear or branched lower alkenyl (C_2-C_6), and linear or branched lower alkynyl (C_2-C_6), or together form alkylene (C_2-C_{10}) or alkenylene (C_2-C_{10}) or together with the N form a 3-7-membered azacycloalkane or azacycloalkene, including substituted (alkyl (C_1-C_6), alkenyl (C_2-C_6)) 3-7-membered azacycloalkane or azacycloalkene; or independently R^3 or R^4 may join with R^p , R^q , R^r , or R^s to form an alkylene chain $-\text{CH}(R^6)-(\text{CH}_2)_t-$,

wherein $t = 0$ or 1 and the left side of the alkylene chain is attached to U or Y and the right side of the alkylene chain is attached to N and R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched lower alkyl (C_1-C_6), linear or branched lower alkenyl (C_2-C_6), linear or branched lower alkynyl (C_2-C_6), aryl, substituted aryl

and arylalkyl; or independently R^3 or R^4 may join with R^5 to form an alkylene chain represented by the formula $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_t-$, or an alkenylene chain represented by the formulae $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_t-$, $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_t-$ or $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_t-$, wherein $t=0$ or 1 , and the left side of the alkylene or alkenylene chain is attached to W and the right side of the alkylene ring is attached to N ;

- R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched lower alkyl (C_1-C_6), linear or branched lower alkenyl (C_2-C_6), and linear or branched lower alkynyl (C_2-C_6), or R^5 combines with the carbon to which it is attached and the next adjacent ring carbon to form a double bond,
 - R^p , R^q , R^r , and R^s , are independently selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched lower alkyl (C_1-C_6), linear or branched lower alkenyl (C_2-C_6), linear or branched lower alkynyl (C_2-C_6), cycloalkyl (C_3-C_6) and aryl, substituted aryl and arylalkyl or R^p , R^q , R^r , and R^s independently may form a double bond with U or with Y or to which it is attached, or R^p , R^q , R^r , and R^s may combine together to represent a lower alkylene $-(\text{CH}_2)_x-$ or a lower alkenylene bridge wherein x is 2-5, inclusive, which alkylene bridge may, in turn, combine with R^5 to form an additional lower alkylene $-(\text{CH}_2)_y-$ or a lower alkenylene bridge, wherein y is 1-3, inclusive,
 - the symbols U , V , W , X , Y , Z represent carbon atoms,
- and include optical isomers, diastereomers, polymorphs, enantiomers, hydrates, pharmaceutically acceptable salts, and mixtures of compounds within formula (I).

[0078] The ring defined by $U-V-W-X-Y-Z$ is preferably selected from the group consisting of cyclohexane, cyclohex-2-ene, cyclohex-3-ene, cyclohex-1,4-diene, cyclohex-1,5-diene, cyclohex-2,4-diene, and cyclohex-2,5-diene.

[0079] Various salts and isomers (including stereoisomers and enantiomers) of memantine can be used. The term "salts" can include acid addition salts or addition salts of free bases. Examples of acids which may be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include inorganic acids such as hydrochloric, sulfuric, or phosphoric acid, and organic acids such as acetic, maleic, succinic, or citric acid, etc.. All of these salts (or other similar salts) may be prepared by conventional means. The nature of the salt or isomer is not critical, provided that it is non-toxic and does not substantially interfere with the desired pharmacological activity. A preferred salt for the method of the present invention is memantine hydrochloride.

[0080] Non-limiting examples of 1-aminocyclohexane derivatives used according to the invention include the 1-aminoalkylcyclohexane derivatives selected from the group consisting of:

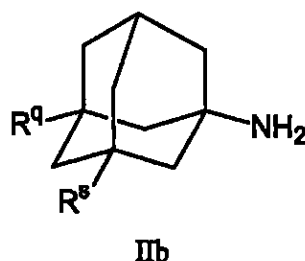
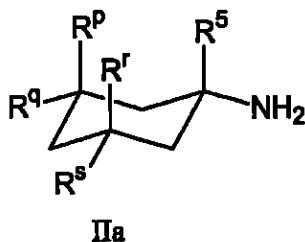
1-amino-1,3,5-trimethylcyclohexane,
 1-amino-1(trans),3(trans),5-trimethylcyclohexane,
 1-amino-1(cis),3(cis),5-trimethylcyclohexane,
 1-amino-1,3,3,5-tetramethylcyclohexane,
 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane (neramexane),
 1-amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyclohexane,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyclohexane,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-cis-3-ethylcyclohexane,
 1-amino-(1S,5S)cis-3-ethyl-1,5,5-trimethylcyclohexane,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-trans-3-ethylcyclohexane,
 1-amino-(1R,5S)trans-3-ethyl-1,5,5-trimethylcyclohexane,
 1-amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,
 1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,
 N-methyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,
 N-ethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethyl-cyclohexane,
 N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl) pyrrolidine,
 3,3,5,5-tetramethylcyclohexylmethanamine,

1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,
 1-amino-1,3,3,5(trans)-tetramethylcyclohexane (axial amino group),
 3-propyl-1,3,5,5-tetramethylcyclohexylamine semihydrate,
 1-amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyclohexane,
 1-amino-1,3,5-trimethylcyclohexane,
 1-amino-1,3-dimethyl-3-propylcyclohexane,
 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimethyl-3(cis)-propylcyclohexane,
 1-amino-1,3-dimethyl-3-ethylcyclohexane,
 1-amino-1,3,3-trimethylcyclohexane,
 cis-3-ethyl-1(trans)-3(trans)-5-trimethylcyclohexylamine,
 1-amino-1,3(trans)-dimethylcyclohexane,
 1,3,3-trimethyl-5,5-dipropylcyclohexylamine,
 1-amino-1-methyl-3(trans)-propylcyclohexane,
 1-methyl-3(cis)-propylcyclohexylamine,
 1-amino-1-methyl-3(trans)-ethylcyclohexane,
 1-amino-1,3,3-trimethyl-5(cis)-ethylcyclohexane,
 1-amino-1,3,3-trimethyl-5(trans)-ethylcyclohexane,
 cis-3-propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine,
 trans-3-propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine,
 N-ethyl-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexylamine,
 N-methyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,
 1-amino-1-methylcyclohexane,
 N,N-dimethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,
 2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)ethylamine,
 2-methyl-1-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)propyl-2-amine,
 2-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl)-ethylamine semihydrate,
 N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl)-pyrrolidine,
 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimethylcyclohexane,
 1-amino-1,3(cis),5(cis)-trimethylcyclohexane,
 1-amino-(1R,SS)trans-5-ethyl-1,3,3-trimethylcyclohexane,
 1-amino-(1S,SS)cis-5-ethyl-1,3,3-trimethylcyclohexane,

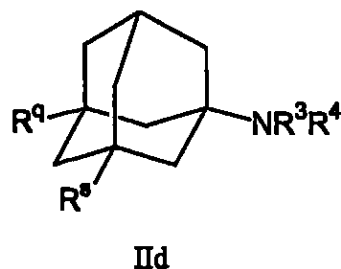
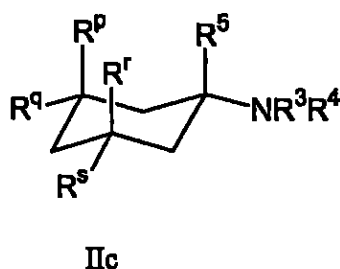
1-amino-1,5, 5-trimethyl-3(cis)-isopropyl-cyclohexane,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-3(trans)-isopropyl-cyclohexane,
 1-amino-1-methyl-3(cis)-ethyl-cyclohexane,
 1-amino-1-methyl-3(cis)-methyl-cyclohexane,
 1-amino-5,5-diethyl-1,3,3-trimethyl-cyclohexane,
 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,
 1-amino-1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyclohexane,
 1-amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,
 N-ethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,
 N-(1,3,5-trimethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-[1,3(trans),5(trans)-trimethylcyclohexyl]pyrrolidine or piperidine,
 N-[1,3(cis),5(cis)-trimethylcyclohexyl]pyrrolidine or piperidine,
 N-(1,3,3,5-tetramethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-(1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-(1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-(1,3,3-trimethyl-cis-5-ethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-[(1S,SS)cis-5-ethyl-1,3,3-trimethylcyclohexyl]pyrrolidine or piperidine,
 N-(1,3,3-trimethyl-trans-5-ethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-[(1R,SS)trans-5-ethyl,3,3-trimethylcyclohexyl]pyrrolidine or piperidine,
 N-(1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-(1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,
 N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl)pyrrolidine,
 their optical isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, their
 pharmaceutically acceptable salts, and mixtures thereof.

[0081] Neramexane (1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane) is
 disclosed, e.g., in U.S. Patent Application No. 09/597,102 and U.S. Patent No.
 6,034,134.

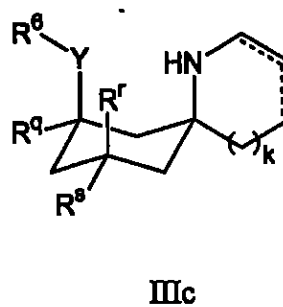
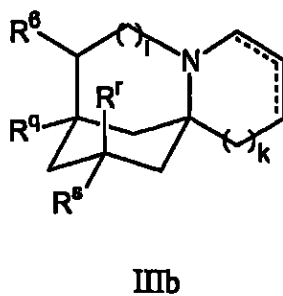
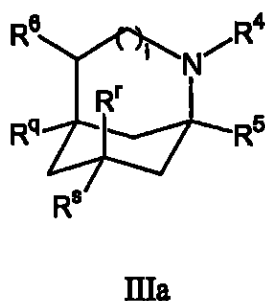
[0082] Certain 1-aminocyclohexane derivatives of general formula (I) including the case where three axial alkyl substituent, e.g., R^p , R^r and R^s all together form a bridgehead to yield compounds (so called 1-aminoadamantanes) illustrated by the formulae IIb - IIId below:



or



[0083] Certain 1-aminocyclohexane derivatives of formula (I) wherein $n + m = 0$, U, V, W, X, Y and Z form a cyclohexane ring, and one or both of R^3 and R^4 are independently joined to said cyclohexane ring via alkylene bridges formed through R^p , R^q , R^r , R^s or R^5 are represented by the following formulae IIIa-IIIc:



where R^4 , R^7 , R^8 , R^9 and R^5 are as defined above for formula (I), R^6 is hydrogen, linear or branched lower alkyl (C_1-C_6), linear or branched lower alkenyl (C_2-C_6), linear or branched lower alkynyl (C_2-C_6), aryl, substituted aryl or arylalkyl Y is saturated or may combine with R^6 to form a carbon-hydrogen bond with the ring carbon to which it is attached, $l = 0$ or 1 and $k = 0, 1$ or 2 and — represents a single or double bond.

[0084] Non-limiting examples of 1-aminocyclohexane derivatives used according to the invention include 1-amino adamantane and its derivatives selected from the group consisting of:

1-amino-3-phenyl adamantane,
 1-amino-methyl adamantane,
 1-amino-3,5-dimethyl adamantane (memantine),
 1-amino-3-ethyl adamantane,
 1-amino-3-isopropyl adamantane,
 1-amino-3-n-butyl adamantane,
 1-amino-3,5-diethyl adamantane,
 1-amino-3,5-diisopropyl adamantane,
 1-amino-3,5-di-n-butyl adamantane,
 1-amino-3-methyl-5-ethyl adamantane,
 1-N-methylamino-3,5-dimethyl adamantane,
 1-N-ethylamino-3,5-dimethyl adamantane,
 1-N-isopropyl-amino-3,5-dimethyl adamantane,
 1-N,N-dimethyl-amino-3,5-dimethyl adamantane,
 1-N-methyl-N-isopropyl-amino-3-methyl-5-ethyl adamantane,
 1-amino-3-butyl-5-phenyl adamantane,
 1-amino-3-pentyl adamantane,
 1-amino-3,5-dipentyl adamantane,
 1-amino-3-pentyl-5-hexyl adamantane,
 1-amino-3-pentyl-5-cyclohexyl adamantane,

1-amino-3-pentyl-5-phenyl adamantane,
1-amino-3-hexyl adamantane,
1-amino-3,5-dihexyl adamantane,
1-amino-3-hexyl-5-cyclohexyl adamantane,
1-amino-3-hexyl-5-phenyl adamantane,
1-amino-3-cyclohexyl adamantane,
1-amino-3,5-dicyclohexyl adamantane,
1-amino-3-cyclohexyl-5-phenyl adamantane,
1-amino-3,5-diphenyl adamantane,
1-amino-3,5,7-trimethyl adamantane,
1-amino-3,5-dimethyl-7-ethyl adamantane,
1-amino-3,5-diethyl-7-methyl adamantane,
1-N-pyrrolidino and 1-N-piperidine derivatives,
1-amino-3-methyl-5-propyl adamantane,
1-amino-3-methyl-5-butyl adamantane,
1-amino-3-methyl-5-pentyl adamantane,
1-amino-3-methyl-5-hexyl adamantane,
1-amino-3-methyl-5-cyclohexyl adamantane,
1-amino-3-methyl-5-phenyl adamantane,
1-amino-3-ethyl-5-propyl adamantane,
1-amino-3-ethyl-5-butyl adamantane,
1-amino-3-ethyl-5-pentyl adamantane,
1-amino-3-ethyl-5-hexyl adamantane,
1-amino-3-ethyl-5-cyclohexyl adamantane,
1-amino-3-ethyl-5-phenyl adamantane,
1-amino-3-propyl-5-butyl adamantane,
1-amino-3-propyl-5-pentyl adamantane,
1-amino-3-propyl-5-hexyl adamantane,
1-amino-3-propyl-5-cyclohexyl adamantane,
1-amino-3-propyl-5-phenyl adamantane,
1-amino-3-butyl-5-pentyl adamantane,

1-amino-3-butyl-5-hexyl adamantane,
 1-amino-3-butyl-5-cyclohexyl adamantane,
 their optical isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, N-methyl, N,N-dimethyl, N-ethyl, N-propyl derivatives, their pharmaceutically acceptable salts, and mixtures thereof.

[0085] Memantine (1-amino-3,5-dimethyl adamantane), and pharmaceutically acceptable salts thereof, for example, is the subject matter of U.S. Patents No. 4,122,193 and 4,273,774.

[0086] The 1-amino adamantane derivatives of formulae IIb and IIc, including memantine, are generally prepared by alkylation of halogenated adamantanes, preferably bromo- or chloroadamantanes. The di- or tri-substituted adamantanes are obtained by additional halogenation and alkylation procedures. The amino group is introduced either by oxidation with chromyltrioxide and bromination with HBr or bromination with bromine and reaction with formamide followed by hydrolysis. The amino function can be alkylated according to generally-accepted methods. Methylation can, for example, be effected by reaction with chloromethyl formate and subsequent reduction. The ethyl group can be introduced by reduction of the respective acetamide. For more details on synthesis see, e.g., U.S. Patents No. 5,061,703 and 6,034,134. Additional synthetic techniques for the foregoing compounds can be found in provisional applications Ser. No. 60/350,974 filed November 7, 2001, Ser. No. 60/337,858 filed November 8, 2001, and Ser. No. 60/366,386 filed March 21, 2002, all incorporated by reference, as well as in the Synthesis Examples below.

[0087] According to the invention, the 1-aminocyclohexane derivatives of formula (I) may be applied as such or used in the form of their pharmaceutically-acceptable salts including, for example, the acid addition salts such as

hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, acetates, succinates or tartrates, or their acid addition salts with fumaric, maleic, citric, or phosphoric acids.

[0088] In addition, using methods known to those skilled in the art, analogs and derivatives of the compounds of the invention can be created which have improved therapeutic efficacy, *i.e.*, higher potency and/or selectivity at a specific targeted receptor type, either greater or lower ability to penetrate mammalian blood-brain barriers (*e.g.*, either higher or lower blood-brain barrier permeation rate), fewer side effects, etc.

[0089] Various salts and isomers (including stereoisomers and enantiomers) of the drugs listed herein can be used. The term "salts" can include addition salts of free acids or free bases. Examples of acids which may be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include inorganic acids such as hydrochloric, sulfuric, or phosphoric acid, and organic acids such as acetic, maleic, succinic, or citric acid, etc.. All of these salts (or other similar salts) may be prepared by conventional means. The nature of the salt or isomer is not critical, provided that it is non-toxic and does not substantially interfere with the desired pharmacological activity.

[0090] The term "acetylcholinesterase inhibitor" or "AChEI" is used herein to refer to a drug that enhances function of cholinergic neurons by inhibiting the catabolic enzyme acetylcholinesterase (AChE). The term encompasses reversible, pseudo-reversible and irreversible AChEIs as well as AChEIs that selectively inhibit AChE, and AChEIs, that are less selective (*e.g.*, also target butyrylcholinesterase, BuChE). Preferably, AChEIs useful in the methods and compositions of the present invention are reversible or pseudo-reversible. Specific examples of AChEIs useful in the methods and compositions of the present invention include, but are not limited to, tacrine (THA; 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridine hydrochloride), donepezil, galantamine, rivastigmine, huperzine A, zanapezil, ganstigmine, phenserine, phenethylnorcymserine (PENC),

cymserine, thiacymsérine, SPH 1371 (galantamine plus), ER 127528, RS 1259, and F3796.

[0091] The term "combination" applied to active ingredients is used herein to define a single pharmaceutical composition (formulation) comprising both drugs of the invention (*i.e.*, an 1-aminocyclohexane derivative and an AChEI) or two separate pharmaceutical compositions (formulations), each comprising a single drug of the invention (*i.e.*, an 1-aminocyclohexane derivative or an AChEI), to be administered conjointly.

[0092] Within the meaning of the present invention, the term "conjoint administration" is used to refer to administration of the 1-aminocyclohexane derivative and AChEI simultaneously in one composition, or simultaneously in different compositions, or sequentially. For the sequential administration to be considered "conjoint", however, the 1-aminocyclohexane derivative and AChEI must be administered separated by a time interval that still permits the resultant beneficial effect for treating, preventing, arresting, delaying the onset of and/or reducing the risk of developing a behavioral disorder associated with a central nervous system (CNS) disorder in a mammal. For example, the 1-aminocyclohexane derivative and AChEI must be administered on the same day (*e.g.*, each - once or twice daily), preferably within an hour of each other, and most preferably simultaneously.

[0093] The term "therapeutically effective" applied to dose or amount refers to that quantity of a compound or pharmaceutical composition that is sufficient to result in a desired activity upon administration to a mammal in need thereof. As used herein with respect to the pharmaceutical compositions comprising an 1-aminocyclohexane derivative, the term "therapeutically effective amount/dose" is used interchangeably with the term "neurologically effective amount/dose" and refers to the amount/dose of a compound or pharmaceutical composition that is sufficient to produce an effective neurological response, *i.e.*,

improvement of a behavioral disorder associated with a CNS disorder, upon administration to a mammal.

[0094] The term "subthreshold", referring to the amount of an active ingredient, means an amount inadequate to produce a response, *i.e.*, an amount below the minimum effective amount. The term "suboptimal" in the same context means an amount of an active ingredient that produces a response but not to its full extent, which would be achieved with a higher amount.

[0095] The phrase "pharmaceutically acceptable", as used in connection with compositions of the invention, refers to molecular entities and other ingredients of such compositions that are physiologically tolerable and do not typically produce untoward reactions when administered to a mammal (e.g., human). Preferably, as used herein, the term "pharmaceutically acceptable" means approved by a regulatory agency of the Federal or a state government or listed in the U.S. Pharmacopoeia or other generally recognized pharmacopeia for use in mammals, and more particularly in humans.

[0096] The term "carrier" applied to pharmaceutical compositions of the invention refers to a diluent, excipient, or vehicle with which an active compound (e.g., an 1-aminocyclohexane derivative) is administered. Such pharmaceutical carriers can be sterile liquids, such as water, saline solutions, aqueous dextrose solutions, aqueous glycerol solutions, and oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like. Suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 18th Edition.

[0097] The term "subject" as used herein refers to a mammal (e.g., rodent such as mouse or rat). In particular, the term refers to humans presenting with a behavioral disorder associated with a CNS disorder or brain injury, or one of the

foregoing underlying conditions discussed in connection with agitation, in the Background Section, above.

[0098] A "responder" is defined as a patient for whom the change from baseline (no treatment) on a clinical subscale, e.g., NPI scale, improves. For instance, a patient having a baseline NPI of greater than 4, which decreases upon memantine administration to a significantly lower number, or to a 4 or below, is a responder. A responder in terms of SIB scale means a subject for whom the score increases with memantine relative to a patient not being administered memantine. A responder in terms of the ADCS-ADL scale refers to a patient for whom the score increases with memantine relative to a patient not being administered memantine, or who demonstrates an improvement of any symptom or behavior. The modified ADCS-ADL₁₉ scale, has a scoring range of 0 to 54, with the lower scores indicating greater functional impairment. A responder in terms of CIBIC-plus scale is defined as a patient for whom CIBIC-plus equals to "Markedly improved", or "Moderately improved", or "Minimally improved", or "no change" after memantine administration. A score of 1-3 indicates improvement, a score of 4 indicates no change, and scores of 5-7 indicate worsening of impairment.

[0099] In a preferred embodiment, a responder according to the present invention is a patient for whom the behavioral symptoms improve with treatment of a 1-aminocyclohexane compared with an untreated control population. For example, a responder would be a patient exhibiting a reduction in the number of incidents, a reduction in the degree of severity, or an absence, of delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression/dysphoria, anxiety, elation/euphoria, apathy/indifference, disinhibition, irritability/lability, aberrant motor activity, nighttime behavior, and appetite/eating changes.

[00100] The term "about" or "approximately" usually means within 20%, more preferably within 10%, and most preferably still within 5% of a given value

or range. Alternatively, especially in biological systems, the term "about" means within about a log (i.e., an order of magnitude) preferably within a factor of two of a given value.

Pharmaceutical Formulations and Administration

[00101] In conjunction with the methods of the present invention, also provided are pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of an 1-aminocyclohexane derivative (such as memantine or neramexane) alone or in combination with a therapeutically effective amount of an acetylcholinesterase inhibitor (AChEI) (such as galantamine, tacrine, donepezil, or rivastigmine) and/or further in combination with an additional active ingredient, e.g., an antipsychotic in the event the behavioral disorder is agitation. The compositions of the invention further can comprise a carrier or excipient (all pharmaceutically acceptable). Said combination of 1-aminocyclohexane derivative and an AChEI or antipsychotic can be either formulated as a single composition or as two separate compositions, which can be administered conjointly. Preferably, they are administered simultaneously. The compositions can be formulated for once-a-day administration or twice-a-day administration. Thus, the aminocyclohexane derivative can be administered b-i-d and the AChEI can be administered b-i-d as one or as two different compositions for each administration. In another embodiment, the aminocyclohexane derivative can be administered b-i-d and the AChEI can be administered once a day (or vice-versa). In a further embodiment, the aminocyclohexane derivative and AChEI can each be administered once a day as one or as two different compositions.

[00102] Similar administration regimens can be used when an antipsychotic in combination with an aminocyclohexane derivative, or both an aminocyclohexane derivative and an AChEI. Antipsychotics are typically administered in various doses depending on the drug. The following are typical doses of

atypical antipsychotics: clozapine-300-600 mg/day; olanzapine-15-20 mg/day; quetiapine-400-600 mg/day; risperidone 4-8 mg/day; ziprasidone-80-160 mg/day.

[00103] In the disclosed compositions, preferably, the 1-aminocyclohexane derivative or the 1-aminocyclohexane derivative/AChEI combination are present in therapeutically effective amounts. The optimal therapeutically effective amount should be determined experimentally, taking into consideration the exact mode of administration, from in which the drug is administered, the indication toward which the administration is directed, the subject involved (e.g., body weight, health, age, sex, etc.), and the preference and experience of the physician or veterinarian in charge. As disclosed herein, for human administration, both the 1-aminocyclohexane derivatives and AChEIs are administered in suitable form in doses ranging from about 1 to 200 mg per day for each drug. More specifically, the 1-aminocyclohexane derivatives are preferably administered at doses 5-60 mg/day, and especially 10-40 mg/day; the AChEIs are preferably administered at doses 1-40 mg/day, and especially 5-24 mg/day. It may also be desirable in certain cases to administer one or the other of the active ingredients in a suboptimal or subthreshold amount, and such administration would also be within the invention.

[00104] The invention also provides a method for preparing pharmaceutical compositions comprising admixing an 1-aminocyclohexane derivative alone or in combination with an AChEI in therapeutically effective amounts, and optionally one or more physiologically acceptable carriers and/or excipients and/or auxiliary substances.

Administration

[00105] The active agents of the present invention may be administered orally, topically, parenterally, or mucosally (e.g., buccally, by inhalation, or rectally) in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers. It is usually desirable to use the oral

route. The active agents may be administered orally in the form of a capsule, a tablet, or the like, or as a semi-solid or liquid formulation (see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 5 Publishing Co., Easton, PA). The orally administered medicaments may be administered in the form of a time-controlled release vehicle, including diffusion-controlled systems, osmotic devices, dissolution-controlled matrices, and erodible/degradable matrices. Usually the 1-aminocyclohexane derivative, i.e., memantine, will constitute between 0.1 and 99% by weight of the formulation, more specifically between 0.5 and 20% by weight for formulations intended for injection and between 0.2 and 50% by weight for formulations suitable for oral administration.

[00106] For oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with a non-toxic, pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, sucrose, glucose, mannitol, sorbitol and other reducing and non-reducing sugars, microcrystalline cellulose, calcium sulfate, or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc, or silica, steric acid, sodium stearyl fumarate, glyceryl behenate, calcium stearate, and the like); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate), coloring and flavoring agents, gelatin, sweeteners, natural and synthetic gums (such as acacia, tragacanth or alginates), buffer salts, carboxymethylcellulose, polyethyleneglycol, waxes, and the like. For oral administration in liquid form, the drug components can be combined with non-toxic, pharmaceutically acceptable inert carriers (e.g., ethanol, glycerol, water), suspending agents (e.g., sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats), emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia), non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils), preservatives (e.g., methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid), and the like. Stabilizing agents such as antioxidants (BHA, BHT, propyl gallate, sodium ascorbate, citric acid) can also be added to stabilize the dosage forms.

[00107] The tablets can be coated by methods well known in the art. The cores, prepared as described above, may also be coated with a concentrated sugar solution which may contain e.g., gum arabic, gelatine, talcum, titanium dioxide, and the like. Alternatively, the tablets can be coated with a polymer known to a person skilled in the art, wherein the polymer is dissolved in a readily volatile organic solvent or mixture of organic solvents. Dyestuffs may be added to these coatings in order to readily distinguish between tablets containing different active substances or different amounts of the active compounds.

[00108] For the formulation of soft gelatin capsules, the active substances may be admixed with e.g., a vegetable oil or poly-ethylene glycol. Hard gelatin capsules may contain granules of the active substances using either the above mentioned excipients for tablets e.g., lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, starches (e.g., potato starch, corn starch or amylopectin), cellulose derivatives or gelatine. Also liquids or semisolids of the drug can be filled into hard gelatine capsules.

[00109] The compositions of the invention can be also introduced in microspheres or microcapsules, e.g., fabricated from polyglycolic acid/lactic acid (PGLA) (see, e.g., U.S. Patents No. 5,814,344; 5,100,669 and 4,849,222; PCT Publications No. WO95/11010 and WO93/07861). Liquid preparations for oral administration can take the form of, for example, solutions, syrups, emulsions or suspensions, or they can be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Preparations for oral administration can be suitably formulated to give controlled or postponed release of the active compound. A particular example of an oral time-controlled release pharmaceutical formulation is described in U.S. Patent No. 5,366,738.

[00110] Liquid formulations for oral application may be in the form of syrups or suspensions, for example, solutions containing from about 0.2% to about 20% by weight of the active substances herein described, the balance being sugar and mixture of ethanol, water, glycerol and propylene glycol. Optionally such liquid formulations may contain coloring agents, flavoring agents, saccharine and carboxymethyl-cellulose as a thickening agent or other excipients known to a person skilled in the art.

[00111] The active drugs can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines, as is well known.

[00112] Drugs of the invention may also be delivered by the use of monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. Active drugs may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinyl-pyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxy-propyl methacrylamide-phenol, polyhydroxy-ethyl-aspartamide-phenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues. Furthermore, active drug may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxybutyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polyhydropyrans, polycyanoacrylates, and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

[00113] For administration by inhalation, the therapeutics according to the present invention can be conveniently delivered in the form of an aerosol spray

presentation from pressurized packs or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, *e.g.*, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide, or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit can be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, *e.g.*, gelatin for use in an inhaler or insufflator can be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

[00114] The formulations of the invention can be delivered parenterally, *i.e.*, by intravenous (i.v.), intracerebroventricular (i.c.v.), subcutaneous (s.c.), intraperitoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subdermal (s.d.), or intradermal (i.d.) administration, by direct injection, via, for example, bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection can be presented in unit dosage form, *e.g.*, in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions can take such forms as excipients, suspensions, solutions, or emulsions in oily or aqueous vehicles, and can contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient can be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, *e.g.*, sterile pyrogen-free water, before use.

[00115] Solutions for parenteral applications by injection can be prepared in an aqueous solution of a water-soluble pharmaceutically acceptable salt of the active substances, preferably in a concentration of from about 0.5% to about 10% by weight. These solutions may also contain stabilizing agents and/or buffering agents and may conveniently be provided in various dosage unit ampoules.

[00116] Dosage units for rectal application can be solutions or suspensions or can be prepared in the form of suppositories or retention enemas comprising the active substances in a mixture with a neutral fatty base, or gelatin rectal

capsules comprising the active substances in admixture with vegetable oil or paraffin oil.

[00117] As disclosed herein, an 1-aminocyclohexane derivative, optionally with an AChEI can be mixed with excipients which are pharmaceutically acceptable and compatible with the active ingredients. In addition, if desired, the preparations may also include minor amounts of auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, and/or agents that enhance the effectiveness of the pharmaceutical composition. These auxiliary molecules can be delivered systemically or locally as proteins or by expression of a vector that codes for expression of the molecule. The techniques described above for the delivery of 1-aminocyclohexane derivatives and AChEIs can also be employed for the delivery of auxiliary molecules.

[00118] Although the active agents of the present invention may be administered in divided doses, for example, two or three times daily, a single daily dose of each of the 1-aminocyclohexane derivative and AChEI is preferred, with a single daily dose of both agents in one composition or in two separate compositions administered simultaneously being most preferred.

[00119] The instant invention also encompasses a process for preparing pharmaceutical compositions comprising combining an 1-aminocyclohexane derivative and/or an AChEI with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient.

[00120] Suitable daily doses of the memantine for the therapeutic treatment of humans are about 0.01-10 mg/kg bodyweight on peroral administration and 0.001-10 mg/kg bodyweight on parenteral administration.

[00121] Preferred specific amounts of the 1-aminocyclohexane derivative which may be used in unit dosage amounts of the invention include, for example, 5mg, 10 mg, 15 mg, and 20 mg for memantine and 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, and 40 mg for neramexane. Preferred specific amounts of the AChEI which may be used in unit dosage amounts of the invention include, for example, 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, and 6 mg for rivastigmine, 4 mg, 8 mg and 12 mg for galantamine, and 5 mg and 10 mg for donepezil.

[00122] In one embodiment, 5 or 10 mg film-coated memantine tablets can be administered twice a day for a dosage range of 10-40 mg/day. However, lower and higher dosages can be and have been administered within the range of 5-100 mg/day and the broader range of 5-200 mg/day.

[00123] The invention also provides a pharmaceutical pack or kit comprising one or more containers containing one or more of the ingredients of the formulations of the invention. In a related embodiment, the present invention provides a kit for the preparation of the pharmaceutical compositions of the invention, said kit comprising an 1-aminocyclohexane derivative in a first container, and an AChEI in a second container, and, optionally, instructions for admixing the two drugs and/or for administration of the compositions. Each container of the kit may also optionally include one or more physiologically acceptable carriers and/or excipients and/or auxiliary substances. Associated with such container(s) can be a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals or biological products, which notice reflects approval by the agency of manufacture, use or sale for human administration.

[00124] The compositions may, if desired, be presented in a pack or dispenser device which may contain one or more unit dosage forms containing the active ingredient. The pack may, for example, comprise metal or plastic foil,

such as a blister pack. The pack or dispenser device may be accompanied by instructions for administration. Compositions of the invention formulated in a compatible pharmaceutical carrier may also be prepared, placed in an appropriate container, and labeled for treatment of an indicated condition.

Effective Dose Determination and Safety Evaluations

[00125] According to the methods of the present invention, the pharmaceutical compositions described herein are administered to a patient at therapeutically effective doses, preferably, with minimal toxicity. The Section entitled "Definitions" provides definitions for the terms "neurologically effective dose" and "therapeutically effective dose". Preferably, the 1-aminocyclohexane derivative alone or in combination with the AChEI are each used at a dosage which, when combined, provide an enhanced effect, most preferably, an effect not observed upon administration of each agent alone.

[00126] The efficacy of the 1-aminocyclohexane derivatives of the invention can be determined using such *in vitro* pharmacological tests as measurements of displacement of [³H]MK-801 binding in rat or human brain tissue, blocking of NMDA receptor channels in cultured neurones and heterologous expression systems, anticonvulsive effects *in vivo*, correlation between channel-blocking and anticonvulsive action, protection against cerebral ischemia, protection against NMDA-induced mortality, etc. (see, e.g., U.S. Patent No. 5,061,703).

[00127] The efficacy of the AChEIs of the invention can be determined *in vitro* using such well-known methods as the spectrophotometric assay of AChE activity described by Ellman *et al.* (Biochem. Pharmacol., 7: 86-95, 1961; see also Wenk *et al.*, Life Sci., 2000, 66:1079-1083).

[00128] Following methodologies which are well-established in the art, effective doses and toxicity of the compounds and compositions of the instant

Invention, which performed well in *in vitro* tests, are then determined in preclinical studies using small animal models (e.g., mice or rats) in which both the 1-aminocyclohexane derivatives and AChEIs has been found to be therapeutically effective and in which these drugs can be administered by the same route proposed for the human clinical trials.

[00129] For any pharmaceutical composition used in the methods of the invention, the therapeutically effective dose can be estimated initially from animal models to achieve a circulating plasma concentration range that includes the IC₅₀ (i.e., the concentration of the test compound which achieves a half-maximal inhibition of NMDA receptor activity and/or AChE enzymatic activity in the relevant areas of the brain). Dose-response curves derived from animal systems are then used to determine testing doses for the initial clinical studies in humans. In safety determinations for each composition, the dose and frequency of administration should meet or exceed those anticipated for use in the clinical trial.

[00130] As disclosed herein, the dose of the components in the compositions of the present invention is determined to ensure that the dose administered continuously or intermittently will not exceed an amount determined after consideration of the results in test animals and the individual conditions of a patient. A specific dose naturally varies depending on the dosage procedure, the conditions of a patient or a subject animal such as age, body weight, sex, sensitivity, feed, dosage period, drugs used in combination, and seriousness of the disease. The appropriate dose and dosage times under certain conditions can be determined by the test based on the above-described indices but may be refined and ultimately decided according to the judgment of the practitioner and each patient's circumstances (age, general condition, severity of symptoms, sex, etc.) according to standard clinical techniques. As disclosed herein, an appropriate dose of an 1-aminocyclohexane derivative is generally in the range of 0.05-1.00 mg per kg of body weight, and an appropriate dose of or an AChEI is generally in the range of 0.015-0.57 mg per kg of the body weight.

[00131] Toxicity and therapeutic efficacy of the compositions of the invention can be determined by standard pharmaceutical procedures in experimental animals, *e.g.*, by determining the LD₅₀ (the dose lethal to 50% of the population) and the ED₅₀ (the dose therapeutically effective in 50% of the population). The dose ratio between therapeutic and toxic effects is the therapeutic index and it can be expressed as the ratio ED₅₀/LD₅₀. Compositions that exhibit large therapeutic indices are preferred.

[00132] The data obtained from animal studies can be used in formulating a range of doses for use in humans. The therapeutically effective doses of 1-aminocyclohexane derivatives and AChEIs in humans lay preferably within a range of circulating concentrations that include the ED₅₀ with little or no toxicity. For example, such therapeutically effective circulating concentration for memantine is 1 μ M and for tacrine (AChEI) is 8-30 nM (Roberts *et al.*, *Eur. J. Clin Pharmacol*, 1998, 54: 721-724). The dosage can vary within this range depending upon the dosage form employed and the route of administration utilized. Ideally, a single dose of each drug should be used daily.

[00133] The drug combination of the invention is not only highly effective at relatively low doses but also possesses low toxicity and produces few side effects. Indeed, the only common side effect for the AChEIs of the invention is minor gastric irritation (*e.g.*, in nausea, diarrhea, or vomiting), while the most common side effect resulting from the use of 1-aminocyclohexane derivatives of the invention is a minor motor and cognitive impairment (reflected, *e.g.*, in nausea, vomiting, dizziness, or confusion).

THERAPY EXAMPLES

[00134] The following Therapy Examples illustrate the invention without limiting its scope.

THERAPY EXAMPLE 1: Effect of Memantine on Behavioral Outcomes In Patients Suffering from Moderate to Severe Alzheimer's Disease

[00135] Patients suffering from moderate to severe AD were randomized to placebo or 20 mg memantine daily for 28 weeks. Primary efficacy variables were the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus caregiver Input (CIBIC-Plus) and the Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia (ADCS-ADL). Secondary efficacy variables included the Severe Impairment Battery (SIB) and Neuropsychiatric Inventory (NPI). Treatment differences between baseline and endpoint were assessed. Incomplete observations were imputed using the most recent previous observation (last observation carried forward – LOCF). Results were also analyzed using only the observed values, where missing values were not replaced (Observed Cases (OC) analysis). AD patients (N=252), (67 percent female, mean age = 76 years), were randomized from 32 U.S. centers. Of these, 181 completed the study (72 percent) and were evaluated at week 28. Seventy-one patients discontinued treatment prematurely (42 placebo; 29 memantine). Change on the CIBIC-Plus favored memantine over placebo (P=0.06 LOCF, P=0.03 OC). Memantine-treated patients deteriorated less than placebo treated patients on the ADCS-ADL (P=0.02 LOCF, P=0.003 OC) and the SBI (P=<0.001 LOCF, P=0.002 OC). NPI change scores at week 28 were statistically significant. Depending on the type of analysis, this benefit was found in two domains: agitation (p = 0.008 LOCF) and delusion (p = 0.04 LOCF) or for agitation, only (p = 0.023 OC). The finding for agitation also occurred in the dichotomised analyses for memantine-treated patients with and without behavioural symptoms at baseline. Memantine was not associated with significant adverse events. This study supports the anticholinergic treatment approach in moderate to severe AD, a phase associated with patient distress and

caregiver burden, for which other treatments are not available and the treatment of behavioral disorders associated therewith.

Methods

Patients

[00136] Community residing patients at least 50 years old with probable AD according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.) and National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria (McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM, Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939-44) were recruited. Eligibility criteria included: baseline Mini-Mental State Examination (MMSE) scores of 3 – 14 (Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res 1975;12:189-98.), stage 5 or 6 on the Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T, The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 1982;139:1136-9.), and a stage of 6a or greater on the Functional Assessment Staging (FAST) (Sclan SG, Reisberg B, Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. Int Psychogeriatr 1992;4 Suppl 1:55-69.) instrument, signifying the presence of dementia-related deficits in the ability to perform one or more basic activities of daily living. Patients had reliable caregivers and recent (within 12 months) computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI).

[00137] Patients with vascular dementia, dementias or significant neurological disease secondary to conditions other than AD, major depressive

disorder, or a score > 4 on the modified Hachinski Ischemic Rating Scale (HIS) (Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980;7:486-8.) were excluded. Patients with clinically significant concomitant medical co-morbidity or laboratory abnormalities were excluded as were patients receiving specific concomitant medications (anticonvulsants, anti-Parkinsonian agents, hypnotics, anxiolytics, neuroleptics, cholinomimetics, or any other investigational compounds). Patients stabilized on antidepressants for at least 2 months were eligible, and chloral hydrate could be used as a sedative/hypnotic, but not within 24 hours of an assessment.

Study Design

[00138] In this 28-week, double-blind, parallel-group study, patients were randomized to receive either memantine (20 mg/day) or identical placebo. Randomization was stratified by site using RANCODE version 3.1 and in blocks of 4, with sites blinded to the randomization process. Patients were discontinued from their randomized treatment if continuation represented a medical risk in the opinion of the study physician, or if they declined ongoing participation. Premature withdrawals were asked to complete endpoint measures at early termination and to return for a "retrieved dropout visit" at 28 weeks which included all endpoint assessments.

Efficacy Variables

[00139] Pre-specified efficacy variables were: (1) Clinician's Interview-Based Impression of Change plus caregiver input (CIBIC-Plus) global score, (2) change from baseline in the Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) modified for more severe dementia (ADCS-ADLsev), (3) the SIB (Severe Impairment Battery) and (4) the Neuropsychiatric Inventory (NPI). See above for a description of these clinical assessment scales. Assessments were conducted at baseline, mid-study (Week

12), and at the end of treatment (Week 28) or at early termination, with a 28-week retrieved drop-out visit when possible.

Statistical Procedures and Populations for Analysis

[00140] The predefined efficacy analysis was based on those randomized patients who received at least one post-baseline assessment. This analysis included both study completers and those who discontinued their randomized treatment prematurely. For the latter, the week 28 efficacy observation was imputed by the last available observation (LOCF) (Gillings D, Koch G. The application of the principle of Intent-to-treat to the analysis of clinical trials. Drug Inf J 1991;25:411-424.). Additional analyses were also performed to adjust for missing values. An observed-cases (OC) analysis was also undertaken based on all randomized patients available for evaluation at week 28. Efficacy outcomes were analyzed by the Wilcoxon-Mann-Whitney test for independent samples, using change from baseline. There were no interim analyses. The pre-specified responder group was defined as patients who improved or exhibited no deterioration on the CIBIC-Plus and who improved or did not deteriorate on either the ADCS-ADLsev or SIB. All patients were included in the safety analysis. All reported p-values are two-sided.

RESULTS

Study Population

[00141] Of 345 patients, 252 were randomized. Seventy-one of the patients (42 placebo, 29 memantine) discontinued their randomized treatment prior to week 28 and the remaining 181 completed the double-blind portion of the study. Five subjects were excluded from the ADCS-ADL (CIBIC-plus) analyses because of no post-baseline assessments. Only 5 of the 71 discontinued subjects returned for a week 28 retrieved drop-out visit. Premature discontinuations were

due to adverse events in 17 percent of placebo-treated and 10 percent of memantine-treated patients.

[00142] The mean baseline MMSE score for this study population was 7.9.

Example 1: Demographic Characteristics

Safety Population	Placebo (n=126)	Memantine (n=126)
Male/Female	47/79	35/91
Mean age, yrs	76.3	75.9
Race- Caucasian, n (%)	115 (91%)	112 (89%)
Mean MMSE score (SD)	8.05 (3.6)	7.72 (3.7)
Mean SIB score (SD)	68.3 (20.8)	65.9 (22.5)
Mean ADCS-ADL score (SD)	27.4 (10.9)	26.8 (9.2)

MMSE = Mini-Mental State Examination

SIB = Severe Impairment Battery

ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Inventory

Efficacy

[00143] Baseline scores, and results based on the LOCF and OC analyses for the efficacy variables were evaluated. The CIBIC-Plus ratings at endpoint (mean difference, 0.3, P = 0.06) and week 28 (mean difference, 0.4, P = 0.03) supported the effectiveness of memantine.

[00144] ADCS-ADL total scores at baseline were similar for both groups (27.4 for placebo and 26.8 for memantine). At endpoint and week 28, there was significantly less deterioration in the memantine group (LOCF, mean difference, -2.1, P=0.02, and OC, mean difference, -3.4, P=0.003) compared to placebo.

[00145] SIB total scores at baseline were similar for both groups (27.4 for placebo and 26.8 for memantine). At endpoint and week 28, there was significantly less deterioration in the memantine group (LOCF, mean difference, -2.1, $P=0.02$, and OC, mean difference, -3.4, $P=0.003$) compared to placebo.

[00146] NPI data were analysed by total score and domains using all patients and then dichotomised for patients with and without behavioural symptoms at baseline. The NPI total score indicated a benefit for memantine-treated patients compared to placebo-treated patients. Depending on the type of analysis, this benefit was found in two domains: agitation ($p = 0.008$ LOCF) and delusion ($p = 0.04$ LOCF), or for agitation, only ($p = 0.023$ OC, cf. Table 1). The finding for agitation also occurred in the dichotomised analyses for memantine-treated patients with and without behavioral symptoms at baseline. Consistent with the results of the agitation domain of the NPI was the observation that significantly fewer memantine-treated patients experienced an adverse event of agitation compared to placebo-treated patients (18% vs 32%, respectively; $p=0.02$), despite more memantine-treated patients than placebo-treated patients having behavioural symptoms at baseline.

Table 1: Change (baseline to week 28) in NPI by domain with Alzheimer's patients treated with memantine.

NPI by domain, ITT, OC

DOMAIN	placebo	memantine	p value for change
Delusions	0.33	-0.38	0.085410
Hallucinations	-0.04	0.47	0.252547
Agitation/Aggression	0.87	-0.01	0.023283
Depression/Dysphoria	0.63	0.00	0.398710
Anxiety	0.27	0.51	0.508252
Elation/Euphoria	0.25	0.18	0.217971
Apathy/Indifference	-0.12	-0.25	0.829020
Disinhibition	-0.11	-0.53	0.336992
Irritability/Lability	0.15	0.04	0.574638
Aberr. Mot. Behavior	0.15	0.01	0.945476
Night-time Behavior	0.46	0.05	0.586877
App./Eating Change	0.02	0.00	0.590741

ITT- intend to treat study population
OC – observed cases

DISCUSSION

[00147] This study provides evidence that NMDA receptor modulation to reduce glutamate-induced excitotoxicity alleviates behavioral symptoms in AD. This novel neurochemical approach is distinct from the cholinomimetic mechanism of all currently approved treatments for AD and the behavioral disorders associated therewith.

[00148] Responder analyses (rates of individual responders) are often performed to assess the clinical relevance of results. In the present study, a significant difference in the predefined multi-endpoint responder criterion was observed. The treatment effects seen in the areas of cognition and function seemed to translate into behavioral (less agitation in the AE reports) and caregiver (less hours spent assisting) mitigation.

Therapy Example 2: Effect of Memantine Administered in Combination with Donepezil on Behavioral Outcomes in Patients Suffering from Moderate to Severe Alzheimer's Disease

[00149] A 24 week, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in moderate to severe Alzheimer's patients (N=404) treated with ongoing donepezil therapy and randomized to memantine or placebo. Behavioral symptoms were assessed using the NPI administered at baseline, Week 12 and the final visit (Week 24). The trial already had established benefits of memantine on functional, cognitive, and global measures. The statistical analysis was based on the ITT population using the last observation carried forward (LOCF) and observed case (OC) approaches.

[00150] Therapeutic benefits of combining memantine with a stable dose of a commonly used AChEI in patients with moderate to severe Alzheimer's disease (mean MMSE of 10 at entry) were observed on behavioral (NPI) measures. Of the 12 single item behavioral domains measured by NPI, memantine treatment resulted in significant improvement in agitation/aggression, irritability/lability, and appetite/eating change compared to placebo.

Methods

Participants

[00151] This study enrolled four hundred and four patients diagnosed with probable AD according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria with moderate to severe stages of illness. Inclusion criteria were as follows: Mini-Mental State Examination (MMSE) score of 5-14 at screening and at baseline; minimum age of 50 years; a recent MRI or CT scan consistent with a diagnosis of probable AD; on AChEI therapy, which was defined by the protocol to be donepezil, for more than 6 months prior to entrance into the trial and at a stable dose (5-10 mg/day) for at least 3 months prior to entrance in the trial; a knowledgeable and reliable caregiver to accompany the patient to research visits and oversee the administration of the investigational agent during the trial; residence in the

community; ambulatory or ambulatory-aided (i.e. walker or cane) ability; and stable medical condition.

[00152] Patients were excluded for clinically significant reasons; B12 or folate deficiency; active pulmonary, gastrointestinal, renal, hepatic, endocrine, or cardiovascular disease; other psychiatric or central nervous system disorders; CT or MRI evidence of clinically significant central nervous system disorders other than probable AD; dementia complicated by other organic disease; or a modified Hachinski Ischemia Score³⁰ greater than 4 at screening.

Interventions

[00153] This was a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-arm, fixed-dose trial in which participants were assigned to double-blind treatment for 24 weeks with a 1-2 week single-blind, placebo lead-in phase prior to randomization. The initial dose of memantine was 5 mg/day with escalation to 20 mg/day over the first 3 weeks of double-blind treatment. All patients were to maintain their protocol-defined AChEI therapy at entry dose for the duration of the study. From week 3 to the end of week 8 of double-blind treatment, transient dosage adjustments for memantine treatment were permitted for patients experiencing dose-limiting adverse events. All memantine-treated patients were required to receive the target dose of 20 mg/day by the end of week 8, and patients not tolerating the target dose at that time were discontinued.

[00154] Patients were randomly allocated in permuted blocks of four to one of the two treatment. Blinded study medication was supplied to each study site for dispensation in blister packs at each visit. No unblinding occurred during the trial. Compliance monitoring was conducted via pill counts, and over 95% of both treatment groups had >75% compliance (95% for the placebo/AChEI treatment group and 96.5% for the memantine/AChEI treatment group).

Objectives

[00155] The primary objective was to compare the efficacy of memantine to placebo in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type receiving stable doses of AChEI. The secondary objectives were to examine other measures of efficacy and to evaluate the safety and tolerability of memantine in these patients.

Outcomes

[00156] Cognitive, functional, global, and behavioral outcome measures were obtained at screening, baseline, and at the end of weeks 4, 8, 12, 18, and 24. Participants who discontinued prematurely were seen for a final evaluation. The efficacy parameters were the change from baseline on the SIB, a modified ADCS-ADL Inventory score at week 24, and the NPI. The 12-item version of the NPI was used here, with a total score ranging from 0-144. Higher scores reflect greater symptomatology. The NPI was assessed at baseline, at the end of week 12, and at the final visit.

Sample size

[00157] Assuming an effect size of 0.35, a sample size of at least 170 patients in each treatment group provided a 90% power at an alpha level of .05 (two-sided), based on a two-sample t-test for change from baseline to Week 24 in both SIB and ADCS-ADL Inventory scores.

Statistical methods

[00158] Three populations were considered in the statistical analyses. The randomized population consisted of all participants randomized into the study (n=404); the safety population consisted of all randomized participants who

received at least one dose of double-blind study medication (n=403); the Intent-To-Treat (ITT) population consisted of participants in the safety population who completed at least one post-baseline SIB or ADCS-ADL assessment (n=395). All efficacy analyses were based on the ITT population. Primary efficacy analyses were conducted using the Last Observation Carried Forward (LOCF) approach for missing data imputation. Supportive analyses were performed using the Observed Case (OC) approach.

RESULTS

Participants

[00159] Of the 404 patients who entered the study, 201 were assigned placebo/AChEI and 203 were assigned memantine/AChEI. More participants in the memantine/AChEI group (n=172; 85.1%) completed the study than in the placebo/AChEI group (n=150; 74.6%; p=.011). The demographic and clinical characteristics of the two groups at baseline are summarized in Table 2.

Table 2. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline

Safety Population		
	<i>Placebo/AChEI</i>	<i>Memantine/AChEI</i>
	(n=201)	(n=202)
Male/Female	67/134	74/128
Mean age, yrs (SD)	75.5 (8.73)	75.5 (8.45)
Mean weight, lbs (SD)	146.0 (31.07)	155.5 (31.49) **
Race- Caucasian, n (%)	188 (92.5)	182 (90.1)
Other active medical conditions, n (%)	200 (99.5)	201 (99.5)
Mean MMSE score (SD)	10.2 (2.98)	9.9 (3.13)
Intent to Treat Population		
	<i>Placebo/AChEI</i>	<i>Memantine/AChEI</i>
	(n=197)	(n=198)

Mean SIB score (SD)	79.8 (14.18)	77.8 (15.48)
Mean ADCS-ADL score (SD)	36.2 (9.32)	35.9 (9.75)
Mean NPI score (SD)	13.8 (12.83)	13.7 (14.11)
Mean BGP Care Dependency score (SD)	9.2 (5.99)	8.9 (5.83)
Mean duration of AChEI treatment, weeks (SD)	129 (70.3)	126 (64.9)
Mean dose AChEI [†] , mg (SD)	9.49 (1.88)	9.25 (1.79)

**p<.01 vs. placebo/AChEI

† Donepezil

MMSE = Mini-Mental State Examination

SIB = Severe Impairment Battery

ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Inventory

NPI = Neuropsychiatric Inventory

BGP = Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients

Efficacy

[00160] Statistically significant benefits of combined treatment with memantine/AChEI over treatment with placebo/AChEI were observed on all outcome measures as presented below. Table 3 summarizes efficacy outcomes at week 24 and at endpoint, presenting results for the ITT population using both the OC and LOCF approaches.

Table 3. Efficacy Outcomes at Week 24 (OC) and at Endpoint (LOCF)

Assessment: Least Squares Mean Change from Baseline	PLACEBO/ACHEI		MEMANTINE/ACHEI	
	LOCF (SE) (n)	OC (SE) (n)	LOCF (SE) (n)	OC (SE) (n)
SIB	-2.5 (0.69)(196)	-2.4 (0.74)(153)	0.9 (0.67) (198) ***	1.0 (0.70) (171) ***
ADCS-ADL	-3.4 (0.51)(197)	-3.3 (0.55)(152)	-2.0 (0.50) (198) *	-1.7 (0.51) (172) *

CIBIC-Plus†	4.66 (0.075)(186)	4.64 (0.087)(152)	4.41 (0.074) (198) *	4.38 (0.081) (172)*
NPI	3.7 (0.99)(189)	2.9 (1.08)(152)	-0.1 (0.98) (193) **	-0.5 (0.99)(171)**
BGP Care Dependency subscale	2.3 (0.38)(179)	2.2 (0.40)(151)	0.8 (0.37) (185) ***	0.6 (0.37)(172)***

*p<.05; **p< .01; ***p<.001 vs. placebo/AChEI

† arithmetic mean

ITT = Intent-to-Treat population

SE = Standard Error

OC = Observed Case approach

LOCF = Last Observation Carried Forward approach

SIB = Severe Impairment Battery

ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Inventory

CIBIC-Plus = Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input

NPI = Neuropsychiatric Inventory

BGP = Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients

[00161] Analyses using the LOCF approach showed a statistically significant benefit of memantine/AChEI over treatment with placebo/AChEI on the SIB (p<.001) and the ADCS-ADL (p=.028), as did analyses using the OC approach (p<.001 for SIB, p=.020 for ADCS-ADL).

[00162] The total NPI score was significantly lower for the memantine/AChEI group compared to the placebo/AChEI group, at week 24 (p<.01 using both OC and LOCF) representing fewer behavioral disturbances and psychiatric symptoms for patients in the memantine/AChEI group. The mean change in total NPI scores over time and demonstrates that the difference between the two groups was statistically significant at week 12 (p<.001 using

OC) and at week 24 (p=.01 using OC) as well as at endpoint (p=.002 using LOCF).

[00163] Behavioural symptoms were assessed using the NPI administered at baseline and at week 24. A statistically significant treatment difference was observed as a reduction in behavioural disturbances and psychiatric symptoms in memantine-treated patients and a worsening in placebo-treated patients. The NPI domains demonstrating statistically significant treatment differences at week 24 were agitation/aggression (p <0.001) and irritability/lability (p=0.003). See Table 4."

Table 4: Change (baseline to week 24) in NPI by domain in patients receiving memantine and donepezil

NPI by domain, ITT, OC

DOMAIN	Placebo/ AChEI	Memantine/ AChEI	p-value for change
Delusions	0.3	-0.1	0.321
Hallucinations	0.1	0.1	0.804
Agitation/Aggression	0.7	-0.2 ^a	<0.001
Depression/Dysphoria	0.0	0.1	0.888
Anxiety	0.0	-0.1	0.661
Elation/Euphoria	0.0	0.0	0.610
Apathy/Indifference	0.2	-0.4	0.090
Disinhibition	0.1	0.0	0.499
Irritability/Lability	0.6	-0.2	0.003
Aberr. Mot. Behavior	0.2	0.3	0.884
Night-time Behavior	0.4	0.0	0.073
App./Eating Change	0.1	-0.3	0.159

ITT- intend to treat study population
OC – observed cases

Discussion

[00164] This was the first prospective, double-blind, placebo-controlled study examining the benefits of the dual therapy of an NMDA receptor antagonist in AD patients on a stable dose of a protocol-defined AChEI in AD patients. Treatment with memantine/AChEI was superior to treatment with placebo/AChEI

in patients with moderate to severe AD residing in the community. Measures of cognitive function, activities of daily living, behavior, and clinical global status were all significantly improved with the combination of memantine and AChEI compared to placebo/AChEI. Treatment with memantine/AChEI resulted in improved cognitive function versus baseline values, whereas treatment with placebo/AChEI was associated with progressive cognitive decline over the 6-month trial.

Conclusion

[00165] The results from this trial confirm the safety and efficacy of memantine in the treatment of behavioral disorders in patients with moderate to severe AD and demonstrate that treatment with memantine concomitantly with the AChEI is superior to treatment with the AChEI alone in these patients.

THERAPY EXAMPLE 3

[00166] This example presents results from the five (5) clinical trials two of which are described above in Example 1 (MZ-9065) and Example 2 (MD-02). In addition, results from two additional trials, MD-01, MD-10 and MD-12, are presented.

[00167] **MD-01:** MD-01 was a trial evaluating memantine as monotherapy for the treatment of patients with moderate-to-severe AD lasting for 24 weeks. About 350 patients were enrolled. Efficacy was evaluated using the Severe Impairment Battery (SIB), the Assessment of Daily Living (ADL) and the CIBIC-plus Scales.

[00168] **MD-10:** MD-10 was a randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. The primary endpoints for MD-10

were ADAS-cog and CIBIC-plus. Other endpoints for MD-10 included ADCS-ADL, NPI, and RUD (Resource Utilization in Dementia).

[00169] **MD-12:** MD-12 was a randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type who had been on stable chronic doses of a cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, or galantamine). The primary endpoints for MD-12 were ADAS-cog and CIBIC-plus. Other endpoints for MD-12 included ADCS-ADL23, NPI, MMSE and RUD (Resource Utilization in Dementia).

[00170] The five memantine trials were evaluated using an analysis of patient for a population having an NPI agitation subscale score of >4 (less agitated) and for a population having an NPI score of <4 (more agitated). For each NPI population, changes in SIB, ADAS-cog and / or ADL were calculated using the least square (LS) mean difference for memantine and placebo-treated patients. Similarly, for each NPI population, the raw mean difference between memantine and placebo was calculated for the CIBIC-plus results.

[00171] For primary efficacy measurements the comparison between memantine and placebo was performed using two-way analysis of covariance (ANCOVA) with treatment group and center as the two factors, and the baseline scores as covariate. Both the LOCF Imputation approach and the OC approach are performed at the end of the trials.

[00172] For secondary efficacy measurements, the comparison between memantine and placebo was performed using two-way analysis of covariance (ANCOVA) with treatment group and center as the two main effects, and the baseline scores as covariate. Descriptive statistics were calculated by visit. Again, all analyses were performed using both the LOCF Imputation approach and the OC approach.

[00173] Results of ANCOVA were summarized using least square (LS) means for each treatment group with corresponding standard error (SE), the between-treatment (2-24 week) difference in the least square means with corresponding 95% confidence interval, and the between-treatment p-value corresponds to the SAS Type III sum of squares.

[00174] In data Tables 5 – 19, the Overall Memantine versus Placebo columns of studies MD-01, MD-02, MD-10 and MD-12 used an ANCOVA model with baseline total score as covariate, treatment and study center as factors for SIB, ADL or ADAS-cog; CMH test controlling for study center for CIBIC-Plus. For MZ-9605, results are based on arithmetic means and the Wilcoxon-Mann-Whitney test. The Agitation score columns / NPI / antipsychotics columns, except CIBIS-Plus, calculated the p-values and LS mean differences within the subgroups from an ANCOVA model with baseline total score as covariate, subgroup (yes/no), treatment, and treatment by subgroup interactions as factors. For CIBIS-Plus, the p-values and raw mean differences within a subgroup were calculated using the CMH test controlling for study center.

Results

[00175] **MD-02:** For MD-02, the number of patients having an agitation score of greater than or equal to 4 (more agitated) was 60, with 30 receiving placebo and 30 receiving memantine. The number of patients having an agitation score of less than 4 was 334, with approximately half receiving memantine and half receiving placebo.

[00176] **SIB (MD-02).** The treatment effect as determined by the difference between memantine and placebo between the two NPI populations was measured. The memantine-treated groups demonstrated improvement over the placebo-treated groups in both NPI ≥ 4 , and especially NPI < 4 , (LS mean 3.8, $p=0.0834$; and LS mean 3.6, $p=0.0003$, respectively), the LS mean overall of the

groups was 3.6. The combined populations showed significant improvement with memantine over placebo ($p < 0.001$). Results are presented in Table 5.

[00177] **ADCS-ADL (MD-02)** The change in ADCS-ADL reflected improvement of both NPI populations with memantine ($\text{NPI} \geq 4$ - LS mean 2.1, $p = 0.2065$, $\text{NPI} < 4$ - LS mean 1.2, $p = 0.0790$), with the difference between the two groups showing a greater difference, i.e., there was more improvement with memantine in the $\text{NPI} \geq 4$ sub-group. The LS mean overall of the groups was 1.40. The overall difference in response between the memantine-treated and placebo groups in the combined population is significant ($p = 0.028$). See Table 5.

[00178] **CIBIC-plus (MD-02)** The change in CIBIC-plus reflected a significant improvement in response for the sub-group with $\text{NPI} < 4$ with memantine v. placebo (raw mean -0.3, $p = 0.0311$), as well as improvement in the $\text{NPI} \geq 4$ population (raw mean difference -0.1, $p = 0.6875$), with the overall response of the two NPI groups being significant ($p = 0.029$) in favor of memantine over placebo (raw mean difference -0.27). See Table 5.

[00179] **MD-01:** For MD-01, the number of patients having an NPI score of greater than or equal to 4 (more agitated) was 68, with 34 receiving placebo and 34 receiving memantine. The number of patients having an NPI score of less than 4 was about 267, with approximately half receiving memantine and half receiving placebo.

[00180] **SIB (MD-01)** Similar to MD-02, the differences in SIB between the memantine and placebo-treated populations was significantly more pronounced in the more agitated $\text{NPI} \geq 4$ sub-group (LS mean 4.65, $p = 0.0602$), than in the less impaired $\text{NPI} < 4$ sub-group (LS mean -0.15, $p = 0.9017$), and for the combined sub-populations was also improved (LS mean 0.60, $p = 0.616$). Results are presented in Table 6.

[00181] **ADCS-ADL (MD-01)** The change in ADL scores sub-group with $\text{NPI} \geq 4$ was LS mean 1.18 ($p=0.4286$), with the memantine-treated group having a higher score (i.e., greater improvement, -3.2 v. -2.2 with placebo). However, the $\text{NPI} \geq 4$ group had a greater LS mean difference, e.g., improvement, with memantine over placebo than did the $\text{NPI} < 4$ (LS mean 0.36, $p=0.6299$). Overall, the combined groups demonstrated an LS mean of 0.70 ($p=0.282$). See Table 6.

[00182] **CIBIC-plus (MD-01)** There was no raw mean difference between memantine and placebo in the $\text{NPI} \geq 4$ population (raw mean 0, $p=0.1764$), and a slight difference (improvement) observed in the $\text{NPI} < 4$ sub-group (raw mean difference -0.2, $p=0.3094$). The combined populations showed improvement with a trend toward significance (raw mean difference -0.30, $p=0.182$). See Table 6.

[00183] **MD-12:** For MD-12, the number of patients having an NPI score of greater than 4 (more agitated) was about 45, with half receiving placebo and half receiving memantine. The number of patients having an NPI score of less than 4 was about 380, with approximately half receiving memantine and half receiving placebo.

[00184] **ADAS-cog (MD-12)** For this study, the ADAS-cog replaces the SIB as the cognitive endpoint. Scores range from 0 to 70 with lower scores indicating lesser severity and a score of 70 representing the worst cognitive impairment. The difference between the LS mean in the two subgroups is -0.27 in the $\text{NPI} \geq 4$ subgroup and -0.72 in the $\text{NPI} < 4$ subgroup. Overall, the difference is -0.70. See Table 7.

[00185] **ADCS-ADL(MD-12).** The LS mean in the $\text{NPI} \geq 4$ sub-population (3.54) is significantly higher than the LS mean for the $\text{NPI} < 4$ sub-population (-0.56). See Table 7.

[00186] **CIBIC-plus (MD-12).** There was no difference between memantine and placebo in the $\text{NPI} \geq 4$ group, and a very slight difference (LS mean -0.1) in the $\text{NPI} < 4$ subgroup. See Table 7.

[00187] **MZ-9605:** For MZ-9605, the number of patients having an agitation score of greater than 4 (more agitated) was about 54, with half receiving placebo and half receiving memantine. The number of patients having an NPI score of less than 4 was about 200, with approximately half receiving memantine and half receiving placebo.

[00188] **SIB (MZ-9605)** This trial demonstrated a significant improvement in the SIB in the $\text{NPI} \geq 4$ sub-group (LS mean 14.05, $p=0.0001$) between the memantine and placebo-treated patients. Similarly, a significant improvement was observed in the $\text{NPI} < 4$ sub-group (LS mean 3.75, $p=0.03250$), but not to the extent observed in the "more agitated" $\text{NPI} \geq 4$ sub-group, which latter group improved from -14.4 with placebo to -0.5 with memantine, while the $\text{NPI} < 4$ sub-group improved from -8.5 with placebo to -4.8 with memantine. Overall, the improvement between the patients treated with memantine was highly significant, mean 5.91 ($p=.0003$). See Table 8.

[00189] **ADCS-ADL (MZ-9605)** Similar to the SIB, the LS mean in the more agitated population was significant, demonstrating improvement with memantine (LS mean 4.97, $p=0.0050$). There was also improvement observed in the $\text{NPI} < 4$ sub-group (LS mean 1.18, $p=0.1983$). The $\text{NPI} \geq 4$ subgroup had an overall higher score (i.e., improvement), -1.2 (up from -8.2), when administered memantine compared with the NPI sub-group, whose score improved to -3.5 (up from -4.8). The overall combined improvement was significant (LS mean 2.06, $p=0.0217$), with an improvement from -5.08 to -3.02. See Table 8.

[00190] **CIBIC-plus (MZ-9605)** The raw mean difference between the two NPI sub-groups showed improvement with memantine. The $\text{NPI} \geq 4$ subgroup

showed a decreased score from 4.9 with placebo to 4.4 (e.g., improvement) in the CIBIC-plus (raw mean -0.5, $p=0.8330$), and the NPI ≥ 4 sub-group exhibited a decrease from 4.7 with placebo to 4.5 with memantine (raw mean -0.2, $p=0.3350$). The combined groups exhibited an overall decrease from 4.73 to 4.48 with memantine (raw mean difference -0.25), with a trend approaching significance ($p=0.0644$). See Table 8.

[00191] **MD-10:** For MD-10, the number of patients having an NPI score of greater than 4 (more agitated) was about 44, with half receiving placebo and half receiving memantine. The number of patients having an NPI score of less than 4 was about 349, with approximately half receiving memantine and half receiving placebo.

[00192] **ADAS-cog (MD-10)** For this study, the ADAS-cog replaces the SIB as the cognitive endpoint. The difference between the LS mean in the two subgroups is -1.39 in the NPI ≥ 4 subgroup and -1.87 in the NPI ≤ 4 subgroup. Overall, the LS mean difference of -1.90 is significant ($p=0.003$). See Table 9.

[00193] **ADCS-ADL (MD-10).** The ADAS-ADL showed a difference between the LS in the two subgroup as -2.66 in the NPI ≥ 4 sub-population and 0.65 in the NPI ≤ 4 sub-population. Overall, the difference was 0.10. See Table 9.

[00194] **CIBIC-plus (MD-10).** There was no difference between memantine and placebo in the NPI ≥ 4 group, but a difference (LS mean -0.36) in the NPI ≤ 4 subgroup. See Table 9.

[00195] The above results show an increased mean difference, or a more pronounced improvement, in cognitive and functional endpoints in moderate to severe AD patients having a higher NPI agitation sub-scale score. Increased mean differences in the functional endpoint was also observed in more impaired patients with mild to moderate AD (ADAS-ADL, MD-12). Taken together, these

data demonstrate that memantine is effective for mitigating agitation in patients with AD.

THERAPY EXAMPLE 4

[00196] Patients in the same five trials described above were stratified into two sub-groups in a second analysis, those with an NPI total score in the top quartile ($\geq 75\%$), or those more severely impaired at baseline, and those with an NPI total score $< 75\%$, or less severe impairment at baseline. Similar to as in Example 1, results were evaluated using the change in SIB (cognitive endpoint), and change in ADCS-ADL (functional endpoint), using the LS mean. The change in the CIBIC-plus (global endpoint) was assessed using the raw mean.

[00197] **MD-02:** For MD-02, the number of patients having an NPI score of greater than 75% (more impaired) was 102, with 52 receiving placebo and 50 receiving memantine. The number of patients having an NPI score in the $< 75\%$ quartile was 292, with approximately 148 receiving memantine and 144 receiving placebo.

[00198] **SIB (MD-02).** The treatment effect was determined by the difference between memantine and placebo between the two NPI populations. The memantine-treated groups demonstrated improvement over the placebo-treated groups in both NPI $\geq 75\%$, and especially NPI $< 75\%$ (LS mean 6.1, $p=0.0003$; and LS mean 2.5, $p=0.0108$, respectively). The LS mean overall of the combined populations was significant at -3.40 ($p<0.001$). Results are presented in Table 10.

[00199] **ADCS-ADL (MD-02).** There also was improvement of both NPI populations with memantine (NPI $\geq 75\%$ - LS mean 1.73, $p=0.1842$, NPI $< 75\%$ - LS mean 1.17, $p=0.1089$), with the greater difference being in the more impaired NPI $\geq 75\%$ population. The overall difference in response between the memantine

treated and placebo groups in the combined population was significant ($p=0.028$), with an LS mean of -1.40. See Table 10.

[00200] **CIBIC-plus (MD-02).** The change in CIBIC-plus reflected an improvement in response for the sub-group with $NPI \geq 75\%$ with memantine v. placebo (raw mean -0.3, $p=0.4857$), as well as improvement in the $NPI < 75\%$ population (raw mean difference -0.2, $p=0.0943$), with the overall response of the two NPI groups being significant ($p=0.027$) in favor of memantine over placebo (raw mean difference -0.25). See Table 10.

[00201] **MD-01:** For MD-01, the number of patients having an NPI score in the top quartile ($\geq 75\%$ -more impaired) was 90, with 35 receiving placebo and 55 receiving memantine. The number of patients having an NPI score falling in the $< 75\%$ quartile was about 245, with approximately 115 or 116 receiving memantine and 130 receiving placebo.

[00202] **SIB (MD-01).** Similar to MD-02, the differences in SIB between the memantine and placebo-treated populations was more pronounced in the more agitated $NPI \geq 75\%$ sub-group (LS mean 3.5, $p=0.1073$), than in the less agitated $NPI < 75\%$ sub-group (LS mean 0.3, $p=0.7998$). The combined LS mean difference for both sub-populations was 0.60 ($p=0.616$). Results are presented in Table 11.

[00203] **ADCS-ADL (MD-01).** The change in ADL scores sub-group with $NPI \geq 75\%$ was LS mean -0.05 ($p=0.9685$). The change in the $NPI < 75\%$ population was LS mean 0.87 ($p=0.2652$). Overall, the combined groups demonstrated an LS mean of 0.70 ($p=0.282$). See Table 11.

[00204] **CIBIC-plus (MS-01).** There was a raw mean difference between memantine and placebo in the $NPI > 75\%$ population (raw mean -0.2, $p=0.3486$) favoring memantine, and similarly, an improvement observed in the $NPI < 75\%$

sub-group (raw mean difference -0.2, $p=0.2040$). The combined populations showed a difference approaching significance (raw mean -0.30, $p=0.182$) in favor of memantine. See Table 11.

[00205] **MZ-9605:** For MZ-9605, the number of patients having an agitation score of greater than 75% (more impaired) was about 66, with 31 receiving placebo and 35 receiving memantine. The number of patients having an agitation score of less than 75% was about 186, with approximately 91 receiving memantine and 95 receiving placebo.

[00206] **SIB (MZ-9605).** This trial demonstrated a significant improvement in the SIB in the $NPI \geq 75\%$ sub-group (LS mean 13.3, $p=0.0001$) between the memantine and placebo-treated patients. Similarly, an improvement with memantine was observed in the $NPI < 75\%$ sub-group (LS mean 3.36, $p=0.0630$). Overall, the improvement between the patients in both groups treated with memantine was highly significant, mean 5.91 ($p=0.0003$). See Table 12.

[00207] **ADCS-ADL (MZ-9605).** Similar to with the SIB, the LS mean in the more impaired $NPI \geq 75\%$ population was significant, demonstrating improvement with memantine (LS mean -3.47, $p=0.0305$). Similar to the SIB, there was observed improvement observed in the $NPI < 75\%$ sub-group (as shown by a lower score, LS mean 1.48, $p=0.1200$). The overall combined improvement was significant (LS mean 2.06, $p=0.0217$), with an improvement from -5.08 with placebo to -3.02 with memantine. See Table 12.

[00208] For ADCS-ADL, a positive change from baseline signals improvement with memantine. Results for MD-02 and MZ-9605 are very consistent, with improvements with memantine, especially in MZ-9605. MD-01 also shows a trend towards improvement with memantine.

[00209] **CIBIC-plus (MZ-9605).** There was a raw mean difference between memantine and placebo in the NPI $\geq 75\%$ population (raw mean -0.4, $p=0.4720$) favoring memantine, and similarly, an improvement observed in the NPI $< 75\%$ sub-group (raw mean difference -0.2, $p=0.2510$). The combined populations showed a difference approaching significance (raw mean -0.25, $p=.0644$) in favor of memantine. See Table 12.

[00210] For CIBIC-plus, a difference between memantine and placebo less than zero, i.e., a negative number, indicates memantine is better than placebo. The general trend across the studies shows MD-9605 with the most significant result favoring memantine, followed by MD-02, then MD-01. The variation is more pronounced in the top 25% quartile (NPI $\geq 75\%$).

[00211] **MD-12:** For MD-12, the number of patients in the top 25% quartile (NPI $\geq 75\%$) was 110, with approximately half receiving memantine and half receiving placebo. For patients in the NPI $< 75\%$ group, there were about 317 patients, with about half receiving memantine and half receiving placebo.

[00212] **ADAS-cog (MD-12).** There was improvement with memantine v. placebo in the top 25% quartile (NPI $\geq 75\%$), with an LS mean of -1.53 v. a change of -0.39 in the NPI $< 75\%$ group. This change was greater than the overall change of -0.70. See Table 13.

[00213] **ADCS-ADL (MD-12).** There was significant improvement in the NPI $\geq 75\%$ group (more severe at baseline), with an LS mean of 2.0. The placebo did better than memantine in the NPI $< 75\%$ group, with a change of -0.76. Overall, there was improvement with memantine, with a positive LS mean of -0.20. See Table 13.

[00214] **CIBIC-plus (MD-12).** There was no difference in MD-12 in patients in the NPI $\geq 75\%$ receiving either placebo or memantine (LS mean 0.0). There

was only a slight change (improvement) with memantine in the NPI<75% population (LS mean -0.041). Overall, there was a change favoring memantine of -0.04. See Table 13.

[00215] **MD-10:** For MD-10, the number of patients in the top 25% quartile (NPI≥75%) was 98, with approximately half receiving memantine and half receiving placebo. For patients in the NPI <75% group, there were about 295 patients, with about half receiving memantine and half receiving placebo.

[00216] **ADAS-cog (MD-10).** There was improvement with memantine versus placebo in the top 25% quartile (NPI≥75%), with an LS mean of -2.53 versus a change of -1.59 in the NPI<75% group. The overall change was -1.90. See Table 14.

[00217] **ADCS-ADL (MD-10).** There was improvement in the NPI≥75% group (more severe at baseline), with an LS mean difference of 0.70. Additionally, there was improvement in the NPI<75% group, with an LS mean difference of 0.11. Overall, there was improvement with memantine, with a positive LS mean of 0.10. See Table 14.

[00218] **CIBIC-plus (MD-10).** There was improvement in the NPI≥75% group, with a LS mean change of -0.3. Additionally, there was an improvement in the NPI<75% population, with a LS mean change of -0.32. Overall, there was a change favoring memantine of -0.30. See Table 14.

THERAPY EXAMPLE 5

[00219] A sub-population of patients from the five trials, MD-01, MD-02, MD-10, MD-12, and MZ-9605, were concurrently taking antipsychotics. An analysis of results is presented in Tables 15-19. Results demonstrate that memantine improves cognitive (SIB), functional (ADCS-ADL) and CIBIC-Plus

endpoints in MD-02. In MZ-9605, memantine showed improvement in both the cognitive (SIB) and functional (ADCS-ADL) endpoints. Finally, in MD-10, memantine showed improvement in both the ADAS-cog and CIBIC-Plus endpoints.

TABLES
TABLE 5: BASELINE NPI AGITATION SCORE (>4 v. <4) ADJUSTED AT LAST WEEK (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	AGITATION ≥ 4			AGITATION <4			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MD-02 WEEK 24	SIB (change)	MEM	30	1.1	0.0834	168	1.0	0.0003	198	0.90	<0.001
		PLA	30	-2.6		166	-2.2		196	-2.50	
		LS Mean Diff.	60	3.8		334	3.4		394	-3.40	
	ADCS-ADL (change)	MEM	30	-2.0	0.2065	168	-1.8	0.0790	198	-2.00	0.028
		PLA	30	-4.1		167	-3.0		197	-3.40	
		LS Mean Diff.	60	2.1		335	1.2		395	-1.40	
	CIBIC-PLUS	MEM	30	-4.5	0.6875	168	4.4	0.0311	198	4.41	0.027
		PLA	30	4.7		166	4.7		196	4.66	
		Raw Mean Diff.	60	-0.1		334	-0.3		394	-0.25	

W/O 2005/084655

ICT/US2005/007144

TABLE 6: BASELINE NPI AGITATION SCORE (>4 v. <4) ADJUSTED AT LAST WEEK (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	AGITATION ≥ 4			AGITATION < 4			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MD-01 WEEK 24	SIB (change)	MEM	34	-1.0	0.0602	136	-1.9	0.9017	170	-2.00	0.616
		PLA	34	-6.00		131	-1.8		165	-2.50	
		LS Mean Diff.	68	4.65		267	-0.15		335	0.60	
	ADCS-ADL (change)	MEM	34	-2.2	0.4286	168	-1.3	0.6299	171	-2.00	0.282
		PLA	34	-3.2		167	-1.8		165	-2.70	
		LS Mean Diff.	68	1.18		335	0.36		336	0.70	
	CIBIC-PLUS	MEM	34	4.7	0.1764	137	4.3	0.3094	171	4.30	0.182
		PLA	33	4.7		130	4.5		163	4.60	
		Raw Mean Diff.	67	0.0		267	-0.2		334	-0.30	

78

79

TABLE 7: BASELINE NPI AGITATION SCORE (>4 v. <4) ADJUSTED AT LAST WEEK (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	AGITATION ≥ 4			AGITATION < 4			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=a	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MD-12 WEEK 24	ADAS-cog (change)	MEM	20	0.98	0.8791	192	0.35	0.2424	212	0.10	0.184
		PLA	25	1.19		187	1.04		212	0.80	
			45	-0.27		379	-0.72		424	-0.70	
		LS Mean Diff.									
	ADCS-ADL (change)	MEM	20	-3.7	0.1242	194	-2.8	0.4722	214	-3.00	0.816
		PLA	25	-7.2		188	-2.3		213	-2.90	
			45	3.54		382	-0.56		427	-0.20	
		LS Mean Diff.									
	CIBIC-PLUS	MEM	20	4.7	0.9050	194	4.3	0.7400	214	4.38	0.843
		PLA	25	4.7		188	4.4		213	4.42	
			45	0.0		382	-0.1		427	-0.04	
		Raw Mean Diff.									

WO 2005/084655

PC7US2005/007244

77

TABLE 8: BASELINE NPI AGITATION SCORE (>4 v. <4) ADJUSTED AT LAST WEEK (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	AGITATION ≥ 4			AGITATION < 4			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MZ-9605 WEEK 28	SIB (change)	MEM	26	-0.5	0.0001	100	-4.8	0.0325	126	-3.93	0.0003
		PLA	28	-14.4		98	-8.5		126	-9.84	
		LS Mean Diff.	54	14.05		198	3.75		252	5.91	
	ADCS-ADL (change)	MEM	26	-1.2	0.0050	100	-3.5	0.1983	126	-3.02	0.00217
		PLA	28	-6.2		98	-4.8		126	-5.08	
		LS Mean Diff.	54	-4.97		198	1.18		252	2.06	
	CIBIC-PLUS	MEM	26	4.4	0.8330	100	4.5	0.3350	126	4.48	0.0644
		PLA	28	4.9		98	4.7		126	4.73	
		Raw Mean Diff.	54	-0.5		198	-0.2		252	-0.25	

WO 2005/084655

PCT/US2005/007244

20

TABLE 9: BASELINE NPI AGITATION SCORE (>4 v. <4) ADJUSTED AT LAST WEEK (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	AGITATION ≥ 4			AGITATION < 4			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MD-10 WEEK 24	ADAS-cog (change)	MEM	22	0.86	0.4661	173	-0.49	0.0060	195	-0.80	0.003
		FLA	22	2.23		176	1.38		198	1.10	
		LS Mean Diff.	44	-1.39		349	-1.87		393	-1.90	
	ADCS-ADL (change)	MEM	22	-5.05	0.3125	174	-3	0.4846	196	-2.90	0.890
		FLA	22	-1.91		176	-3.8		198	-3.00	
		LS Mean Diff.	44	-2.66		350	0.65		394	0.10	
	CIBIC-PLUS	MEM	22	4.36	0.8702	174	4.18	0.0008	196	4.20	0.004
		FLA	22	4.36		175	4.54		197	4.50	
		Raw Mean Diff.	44	0.0		349	-0.36		393	-0.30	

WO 2005/084655

PCT/US2005/007244

TABLE 10: NPI total score (Top quartile v. others) adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	NPI ≥ 75%			NPI < 75%			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MZ-02 WEEK 24 Q75=19	SIB (change)	MEM	50	-1.4	0.0003	148	0.9	0.0108	198	0.90	<0.001
		PLA	52	-4.4		144	-1.5		196	-2.50	
		LS Mean Diff.	102	6.1		292	2.5		394	-3.40	
	ADCS-ADL (change)	MEM	50	-2.6	0.1642	100	-1.6	0.0943	198	-2.00	0.028
		PLA	52	-4.3		98	-2.8		197	-3.40	
		LS Mean Diff.	102	-1.73		198	1.17		395	-1.40	
	CIBIC-PLUS	MEM	50	4.4	0.4857	100	4.4	0.0943	198	4.41	0.027
		PLA	52	4.8		98	4.6		196	4.66	
		Raw Mean Diff.	102	-0.3		198	-0.2		394	-0.25	

WO 2005/084655

PCT/US2005/007244

TABLE 11: NPI total score (Top quartile v. others) adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	NPI ≥ 75%			NPI <75%			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MD-01 WEEK 24 Q75-27	SIB (change)	MEM	55	-2.8	0.1073	115	-1.2	0.7998	170	-2.00	0.616
		PLA	35	-6.6		130	-1.5		165	-2.50	
		LS Mean Diff.	90	3.5		245	0.3		335	0.60	
	ADCS-ADL (change)	MEM	55	-2.3	0.9685	116	-1.1	0.2652	171	-2.00	0.282
		PLA	35	-2.2		130	-2.1		165	-2.70	
		LS Mean Diff.	90	-0.05		246	0.87		336	0.70	
	CIBIC-PLUS	MEM	54	4.5	0.3486	116	4.3	0.2040	171	4.30	0.182
		PLA	34	4.7		129	4.5		163	4.60	
		Raw Mean Diff.	89	-0.2		245	-0.2		334	-0.30	

WO 2005/084655

PCT/US2005/007244

87

TABLE 12: Total score (Top quartile v. others) adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	NPI ≥ 75%			NPI <75%			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MZ-9605 WEEK 28 Q75=28	SIB (change)	MEM	35	0.03	0.0001	91	-5.6	0.0630	126	-3.93	0.0003
		PLA	31	-12.5		95	-0.9		126	-9.84	
		LS Mean Diff.	66	13.3		186	3.36		252	5.91	
	ADCS-ADL (change)	MEM	35	-2.1	0.0305	91	-3.4	0.1200	126	-3.02	0.0217
		PLA	31	-5.7		95	-4.9		126	-5.08	
		LS Mean Diff.	66	-3.47		186	1.48		252	2.06	
	CIBIC-PLUS	MEM	35	4.6	0.4720	91	4.4	0.2510	126	4.48	0.0644
		PLA	31	5.0		95	4.7		126	4.73	
		Raw Mean Diff.	66	-0.4		186	-0.2		252	-0.25	

WO 2005/084655

PCT/US2005/007344

87

TABLE 13: Total score (Top quartile v. others) adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	NPI ≥ 75%			NPI <75%			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MD-12 WEEK 24	ADAS-cog (change)	MEM	54	0.05	0.1835	158	0.53	0.5628	212	0.10	0.184
		PLA	54	1.55		158	0.89		212	0.80	
		LS Mean Diff.	108	-1.53		316	-0.39		424	-0.70	
	ADCS-ADL (change)	MEM	56	-2.8	0.1718	158	-3.0	0.3791	214	-3.00	0.816
		PLA	54	-4.8		159	-2.2		213	-2.90	
		LS Mean Diff.	110	2.00		317	-0.76		427	-0.20	
	CIBIC-PLUS	MEM	56	4.6	0.4833	158	4.3	0.6119	214	4.38	0.843
		PLA	54	4.6		159	4.4		213	4.42	
		Raw Mean Diff.	110	0.0		317	-0.1		427	-0.04	

WO 2005/084655

PCT/US2005/007244

TABLE 14: Total score (Top quartile v. others) adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	NPI ≥ 75%			NPI <75%			OVERALL MEM v. PLACEBO		
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	n	LS mean	p-value
MD-10 WEEK 24	ADAS-cog (change)	MEM	46	-1.18	0.0486	149	-0.08	0.0313	195	-0.80	0.003
		PLA	52	1.37		146	1.50		198	1.10	
		LS Mean Diff.	98	-2.53		295	-1.59		393	-1.90	
	ADCS-ADL (change)	MEM	46	-5.04	0.6929	150	-2.67	0.9146	196	-2.90	0.890
		PLA	52	-5.62		146	-2.86		198	-3.00	
		LS Mean Diff.	98	0.70		296	0.11		394	0.10	
	CIBIC-PLUS	MEM	46	4.33	0.0930	150	4.16	0.0065	196	4.20	0.004
		PLA	52	4.62		145	4.48		195	4.50	
		Raw Mean Diff.	98	-0.3		295	-0.32		198	-0.30	

WO 2005/084655

PCT/US2005/007244

87

TABLE 15: Antipsychotics usage adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			OVERALL MEM v. PLACEBO	
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	p-value	
MD-02 WEEK 24	SIB (change)	MEM	29	5.2	0.0001	169	0.3	0.0593	<0.001	
		PLA	31	-7.2		165	-1.4			
		LS Mean Diff.	60	12.4		334	1.7			
	ADCS-ADL (change)	MEM	29	-2.1	0.0238	91	-1.8	0.1903	0.028	
		PLA	32	-5.7		95	-2.7			
		LS Mean Diff.	61	3.6		186	0.9			
	CIBIC-PLUS	MEM	29	4.17	0.0020	91	4.45	0.4870	0.027	
		PLA	31	5.35		95	4.53			
		Raw Mean Diff.	60	-1.18		186	-0.08			

WO 2005/04655

PCT/US2005/007244

87

TABLE 16: Antipsychotics usage adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			OVERALL MEM v. PLACEBO	
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	p-value	
MD-01 WEEK 24	SIB (change)	MEM	38	-6.2	0.4149	132	-0.5	0.1685	0.616	
		PLA	33	-4.3		132	-2.2			
		LS Mean Diff.	71	-1.9		264	1.7			
	ADCS-ADL (change)	MEM	38	-3.8	0.9173	133	-0.8	0.2806	0.282	
		PLA	33	-3.8		132	-1.7			
		LS Mean Diff.	71	-0.15		265	0.8			
	CIBIC-PLUS	MEM	38	4.63	0.9924	133	4.26	0.0699	0.182	
		PLA	33	4.73		130	4.52			
		Raw Mean Diff.	71	-0.1		263	-0.26			

WO 2005/084655

PCT/US2005/007244

TABLE 17: Antipsychotics usage adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			OVERALL MEM v. PLACEBO	
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	p-value	
MZ-9605 WEEK 28	SIB (change)	MEM	13	-2.5	0.0144	113	-4.1	0.0029	0.0003	
		PLA	23	-13.0		103	-9.1			
		LS Mean Diff.	36	10.6		216	5.1			
	ADCS-ADL (change)	MEM	13	-5.5	0.6763	113	-2.7	0.0299	0.0217	
		PLA	23	-6.7		103	-4.7			
		LS Mean Diff.	36	0.9		216	1.9			
	CIBIC-PLUS	MEM	13	4.62	0.5550	113	4.47	0.1000	0.0644	
		PLA	23	4.91		103	4.69			
		Raw Mean Diff.	36	-0.29		216	-0.22			

WO 2005/084655

PCT/US2005/007244

TABLE 18: Antipsychotics usage adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			OVERALL MEM v. PLACEBO	
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	p-value	
MD-12 WEEK 24	ADAS-cog (change)	MEM	23	3.2	0.8117	189	0.1	0.2261	0.184	
		PLA	28	2.8		184	0.8			
		LS Mean Diff.	51	.4		373	-0.74			
	ADAS-COG (change)	MEM	23	-6.0	0.8429	191	-2.5	0.7635	0.816	
		PLA	28	-6.4		185	-2.3			
		LS Mean Diff.	51	.43		376	-0.24			
	CIBIC-PLUS	MEM	23	4.74	0.4860	191	4.33	0.5690	0.843	
		PLA	28	4.64		185	4.39			
		Raw Mean Diff.	51	0.1		376	-0.06			

WO 2005/084655

ECT/US2005/007244

9

TABLE 19: Antipsychotics usage adjusted analysis at last week (ITT, LOCF)

STUDY	PARAMETER	TREATMENT GROUP	ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			ANTIPSYCHOTICS USAGE "YES"			OVERALL MEM v. PLACEBO
			N=y	mean	p-value	N=n	mean	p-value	p-value
MD-10 WEEK 24	ADAS-cog (change)	MEM	20	1.42	0.7026	175	-0.54	0.0044	0.003
		PLA	22	2.20		176	1.38		
		LS Mean Diff.	42	-0.74		351	-1.93		
	ADAS-COG (change)	MEM	20	-7.95	0.9950	176	-2.69	0.7387	0.890
		PLA	22	-7.86		176	-3.05		
		LS Mean Diff.	42	-0.017		352	0.31		
	CIBIC-PLUS	MEM	20	4.40	0.5262	176	4.18	0.0184	0.004
		PLA	22	4.91		175	4.47		
		Raw Mean Diff.	42	-0.51		351	-0.29		

W/O 2005/084655

PCT/US2005/007244

91

[00220] The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

[00221] All patents, applications, publications, test methods, literature, and other materials cited herein are hereby incorporated by reference.

WHAT IS CLAIMED:

1. A method of treating a behavioral disorder in a subject in need thereof, comprising administering an effective amount of a 1-aminocyclohexane in a pharmaceutically acceptable carrier.
2. The method of claim 1, wherein the 1-aminocyclohexane is selected from memantine and neramexane, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
3. The method of claim 2, wherein the 1-aminocyclohexane is memantine hydrochloride.
4. The method of claim 1, wherein the behavioral disorder is selected from the group consisting of delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression/dysphoria, anxiety, elation/euphoria, apathy/indifference, disinhibition, irritability/lability, aberrant motor activity, nighttime behavior, and appetite/eating changes.
5. The method of claim 1, further comprising administering an acetylcholinesterase inhibitor or an antipsychotic.
6. The method of claim 5, wherein the acetylcholinesterase inhibitor is donepezil.
7. The method of claim 5, wherein the antipsychotic is an atypical antipsychotic.
8. A method for the treatment of agitation in a subject in need thereof, comprising administering an effective amount of a 1-aminocyclohexane in a pharmaceutically acceptable carrier.

94

9. The method of claim 8, wherein the 1-aminocyclohexane is selected from memantine and neramexane.

10. The method of claim 8, wherein the 1-aminocyclohexane is memantine hydrochloride.

11. The method of claim 10, wherein the memantine is administered in a dose of from about 5 to 60 mg/day.

12. The method of claim 11, wherein the dose of memantine is from about 10 to 40 mg/day.

13. The method of claim 8, wherein the agitation is associated with a disorder selected from the group consisting of depression, a mood disorder, substance abuse withdrawal, selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal, traumatic brain injury, terminal illness, being in the intensive care unit, post-operative agitation, post-anesthetic agitation, and a pediatric disorder.

14. The method of claim 13, wherein the mood disorder is schizophrenia or bipolar disorder.

15. The method of claim 13, wherein the pediatric disorder is depression, attention deficit disorder (with and without hyperactivity), conduct disorder, oppositional defiant disorder, and separation anxiety disorder.

16. The method of claim 8, wherein the agitation is associated with Alzheimer's disease.

17. The method of claim 16, wherein the subject is concurrently treated with an antipsychotic.

18. The method of claim 16 wherein the subject has score of ≥ 4 on the Neuropsychiatric Inventory clinical scale.

19. The method of claim 16, wherein the memantine is administered in a dose of from about 5 to 60 mg/day.

20. The method of claim 19, wherein the dose of memantine is from about 10 to 40 mg/day.

TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se relaciona con el tratamiento de los trastornos de conducta asociados con un trastorno del sistema nervioso central (SNC), especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad cerebrovascular (ECV) o el síndrome de Down en un mamífero, y comprende la administración a dicho mamífero de un 1-amino ciclohexano, solo o en combinación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Enfermedad de Alzheimer

[0002] La demencia es un trastorno serio que afecta al 10% de los individuos mayores de 65 años y a más del 24% de los mayores de 85 años (Hofman *et al.*, Int. J. Epidemiol., 1991, 20:736-748; Jorm y Jolley, Neurology, 1998, 51:728-733; Lobo *et al.*, Neurology, 2000, 54(Suppl. 5):S4-S9). La enfermedad de Alzheimer (EA) es una forma de neurodegeneración de prevalencia creciente, que representa aproximadamente el 50 % - 60 % de los casos totales de demencia entre las personas de más de 65 años. La EA se caracteriza clínicamente por una pérdida progresiva de la memoria, la cognición, el razonamiento, el juicio y la estabilidad emocional, lo que gradualmente lleva a un profundo deterioro mental y, finalmente, a la muerte. La EA es un trastorno progresivo, con una duración media de alrededor de 8,5 años entre la aparición de síntomas clínicos y la muerte. Se considera que la EA representa la cuarta causa médica de muerte en orden de frecuencia y, en

los Estados Unidos, afecta a unos 4-5 millones de personas. Después de los 65 años de edad, la prevalencia de la EA se duplica cada 5 años (National Institute on Aging: Prevalence and costs of Alzheimer's disease

[0003] Progress Report on Alzheimer's Disease. NIH Publication No. 99 3616, November 1998; Polvikoski *et al.*, Neurology, 2001, 56:1690-1696). En todo el mundo, actualmente la EA afecta a unos 15 millones de personas (incluyendo todas las razas y grupos étnicos) y, debido al aumento relativo del número de ancianos en la población, es probable que su prevalencia aumente durante las próximas dos a tres décadas. Al presente, la EA es incurable. No se conoce actualmente ningún tratamiento que prevenga en forma efectiva la EA ni que revierta de manera completa sus síntomas y su evolución.

[0004] La EA se asocia con la muerte de neuronas piramidales y la pérdida de sinapsis neuronales en regiones del cerebro asociadas con las funciones mentales superiores (Francis *et al.*, 1999, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 66:137-147). Los cerebros de individuos con EA exhiben lesiones características denominadas placas seniles (o amiloides), angiopatía amiloide (depósitos de amiloide en vasos sanguíneos) y ovillos neurofibrilares. Los tratamientos aprobados para la EA incluyen los inhibidores de la acetilcolinesterasa o los antagonistas del receptor NMDA.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

[0005] La EA se asocia con una pérdida profunda de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert (Perry *et al.*, Br. Med. J , 1978, 2:1456-1459; Geula and Mesulam, Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. *En: Alzheimer's Disease*. Terry *et al.* eds.; New York: Raven Press; 1994, pp. 263-291). La

señalización en estas neuronas es mediada por la acetilcolina (ACh), neurotransmisor que se libera al espacio extracelular. El reconocimiento del papel que juega la disfunción del sistema de señalización de la ACh en los deterioros cognitivos asociados con la EA, así como una serie de otros trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, epilepsia, depresión, trastornos obsesivo compulsivos y trastornos bipolares, llevó al desarrollo de drogas que aumentan selectivamente la función colinérgica por inhibición de la enzima catabólica acetilcolinesterasa (AChE). La AChE destruye la ACh una vez que ésta ha sido segregada hacia las hendiduras sinápticas (Goff and Coyle, Am. J. Psychiatry, 2001, 158: 1367-1377).

[0006] Al presente, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) más usados en la clínica son la tacrina (THA; 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridina clorhidrato), el DFP (diisopropilfluorofosfato), la fisostigmina, el donepezil, la galantamina y la rivastigmina. Muchos de los AChEI inhiben selectivamente la AChE, pero otros agentes que también tienen como blanco la butirilcolinesterasa (BuChE) pueden suministrar beneficios adicionales a medida que la EA avanza, cuando la regulación de la ACh puede volverse cada vez más dependiente de la BuChE. La inhibición doble también puede ayudar a retardar la formación de compuestos amiloidogénicos (Ballard, Eur Neurol, 2002, 47:64-70).

[0007] El donepezil (((R,S)-1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2il]-metilpiperidina clorhidrato); ARCIPT, anteriormente E-2020) es un AChEI tipo piperidina reversible, no competitivo, selectivo para la AChE más que para la BuChE (Sugimoto *et al.*, Curr. Med. Chem., 2000, 7:303-39). Dooley *et al.*

(Drugs Aging, 2000, 16:199-226) demostraron que el donepezil administrado en dosis de 5 y 10 mg/día mejoraba significativamente la cognición y la función clínica global en comparación con placebo, en ensayos clínicos de corto plazo (14 a 30 semanas) en 161 a 818 pacientes con EA leve a moderada (ver también Rogers *et al.*, Arch. Int. Med., 1998; 158:1021-1031). Los datos de eficacia a largo plazo obtenidos en estos estudios sugieren que las mejoras en la cognición, la función global o las actividades de la vida diaria (ADL) se mantienen durante aproximadamente 21 a 81 semanas.

[0008] La galantamina (REMINYL) es un alcaloide terciario AChEI, reversible, competitivo, que es selectivo para la AChE más que para la BuChE. Como lo demostraron Scott *et al.* (Drugs, 2000; 60:1095-122), 285 a 978 pacientes con EA leve a moderada que recibieron galantamina en dosis de 16 o 24 mg/día alcanzaron mejoras significativas en síntomas cognitivos y globales en comparación con los que recibieron placebo en ensayos clínicos de 3 a 6 meses de duración.

[0009] La rivastigmina (EXELON) es un inhibidor doble de la AChE y la BuChE que ha demostrado beneficios en todo el espectro de severidad de la EA (Ballard, Eur. Neurol., 2002, 47:64-70). A diferencia de la tacrina y el donepezil, que se clasifican como agentes de acción corta o reversible, la rivastigmina es un agente de acción intermedia o pseudo irreversible, que inhibe la AChE durante un máximo de 10 horas. Los estudios bioquímicos preclínicos indicaron que la rivastigmina tiene una selectividad sobre el sistema nervioso central (SNC) por encima de la inhibición periférica. La rivastigmina demostró que mejora el deterioro de la memoria en ratas con lesiones del prosencéfalo; y en los dos grandes ensayos clínicos multicéntricos (total 1324 pacientes) en

dosis de 6-12 mg/día fue superior al placebo en tres escalas cognitivas y de función (Jann, *Pharmacotherapy*, 2000, 20:1-12).

Antagonistas del receptor NMDA

[0010] La activación excesiva o patológica de los receptores glutamato, particularmente los que son activados selectivamente por el N-metil-D-aspartato (NMDA), también ha sido relacionada con los procesos de base de degeneración de las células colinérgicas en cerebros de pacientes con EA (Greenamyre *et al.*, *Neurobiol Aging*, 1989, 10:593-602; Francis *et al.*, *J. Neurochem.*, 1993, 60:263-291; Li *et al.*, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1997, 56:901-911; Wu and Rowan, *Neuroreport*, 1995, 6:2409-2413). Está bien demostrado que el receptor NMDA es esencial en varios procesos fisiológicos de plasticidad sináptica, por ejemplo, memoria y aprendizaje (Collinridge and Singer, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, 11: 290-296). El funcionamiento del receptor NMDA requiere la activación tanto del sitio de ligadura para el glutamato como del sitio del co-agonista alostérico, que es activado por la glicina y la D-serina (Kleckner and Dingledine, *Science*, 1988, 241:835-837, McBain *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1989, 36:556-565; Danysz and Parsons, *Pharmacol. Rev.*, 1998, 50:597-664). Se ha demostrado que la activación del sitio modulador sensible a la D-serina en el receptor NMDA es un prerequisite para la inducción de la potenciación a largo plazo (Bashir *et al.*, *Neurosci Lett*, 1990, 108:261-266), correlato in vitro de la memoria y el aprendizaje. Además, se ha demostrado que los déficit cognitivos asociados con trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, resultan aliviados con el tratamiento oral con D-serina (Tsai *et al.*, *Biol Psychiatry*, 1998, 44:1081-1089).

[0011] Aun cuando la activación del receptor NMDA es crítica para el aprendizaje, se ha encontrado que la afinidad moderada no competitiva de antagonistas del receptor NMDA corrige/revierte el deterioro cognitivo tanto en la EA humana como en modelos animales de la demencia de Alzheimer. En la medida en que el exceso de función glutaminérgica es un factor que contribuye a la EA, un antagonismo farmacológico efectivo del receptor NMDA, particularmente mediante bloqueantes de canal abierto, puede retardar la progresión de la EA (Parsons *et al.*, *Neuropharmacol.*, 1999, 38:735-767, Danysz and Möbius, 2002, *Alzheimer's Disease Neuroprotection - Therapeutic Potential of Ionotropic Glutamate Receptor Antagonists and Modulators*, In: *Therapeutic Potential of Ionotropic Glutamate Receptor Antagonists and Modulators*, Lodge et al. eds., 2002, in press, F.P. Graham Publishing Co., New York).

[0012] Los antagonistas del receptor NMDA tienen potencialmente una amplia gama de aplicaciones terapéuticas en numerosos trastornos del SNC, tales como la neurodegeneración aguda (por ejemplo, asociada con el accidente cerebrovascular y los traumatismos), la neurodegeneración crónica (por ejemplo, asociada con enfermedad de Parkinson, EA, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica [ELA]), epilepsia, droga dependencia, depresión, ansiedad y dolor crónico (ver reseñas en: Parsons *et al.*, *Drug News Perspect.*, 1998, 11:523-533; Parsons *et al.*, 1999, *supra*, Jentsch and Roth, *Neuropsychopharmacology*, 1999, 20: 201-205; Doble, *Theraple*, 1995, 50: 319-337). La inhibición funcional de los receptores NMDA se puede obtener mediante acciones en diferentes sitios de reconocimiento dentro del complejo receptor NMDA, tales como: el sitio transmisor primario

(competitivo), el sitio fenciclidina ubicado dentro del canal catiónico (no competitivo), el sitio modulador poliamina y el sitio coagonista glicina insensible a la estricnina (glicina B) (Parsons *et al.*, 1999, *supra*).

[0013] Los inhibidores del receptor NMDA probablemente deterioran la transmisión sináptica normal y, por lo tanto, causan numerosos efectos secundarios. De hecho, muchos antagonistas del receptor NMDA identificados hasta la fecha producen efectos secundarios altamente indeseables con dosis dentro del rango terapéutico que tienen adjudicado. Respaldan esta afirmación ensayos clínicos que fracasaron en sostener una buena utilidad terapéutica debido a numerosos efectos secundarios de antagonistas del receptor NMDA tales como Dizocilpina ((+)MK-801; (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzociclohepten-5,10-imina maleato), Cerestat (CNS-1102), Licostinel (ACEA 1021), Selfotel (CGS-19755), y D-CPP-eno (Leppik, *Epilepsia*, 1998, 39 (Suppl 5):2-6; Sveinbjornsdottir *et al.*, *Epilepsia*, 1993, 34:493-521; SCRIP 2229/30, 1997, p. 21). Por lo tanto, el desafío en este campo ha sido el desarrollo de antagonistas del receptor NMDA que prevengan la activación patológica de los receptores NMDA pero permitan su actividad fisiológica.

[0014] La memantina y Neramexano (1-amino-3,5-dimetil adamantina, y sales de la misma adecuadas para uso farmacéutico) es un análogo del 1-amino-ciclohexano (revelada, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.122.193; 4.273.774; 5.061.703). El neramexano (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) también es un derivado del 1-amino ciclohexano (revelado, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 6.034.134). La memantina, el neramexano, así como algunos otros 1-aminoalquil-ciclohexanos, son antagonistas no competitivos y activos por vía

sistémica del receptor NMDA que tienen afinidad moderada por el receptor. Exhiben fuertes características voltaje dependientes y rápida cinética de bloqueo/desbloqueo (Parsons *et al.*, 1999, *supra*; Görtelmeyer *et al.*, *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1992, 42:904-913; Winblad *et al.*, *Int. J. Geriat. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Rogawski, *Amino Acids*, 2000, 19: 133-49; Danysz *et al.*, *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-43; Jirgensons *et. al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35: 555-565). Estos compuestos se disocian los canales del receptor NMDA mucho más rápidamente que antagonistas de alta afinidad por el receptor NMDA tales como el (+)MK-801 y atenúan la disrupción de la plasticidad neuronal producida por la sobreestimulación tónica de los receptores NMDA, probablemente causando un aumento de la relación señal-ruido. Gracias a su afinidad relativamente baja por el receptor, a su fuerte dependencia del voltaje y a la rápida cinética de desbloqueo del receptor, estos compuestos están esencialmente desprovistos de los efectos secundarios de otros antagonistas del receptor NMDA en dosis dentro del rango terapéutico (Kornhuber *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 206:297-311). De hecho, la memantina se viene usando clínicamente desde hace más de 20 años, demostrando buena tolerancia en una exposición de aproximadamente 700 000 pacientes-año.

[0015] Se ha sugerido que la memantina, el neramexano, así como otros 1-aminoalquilciclohexanos, son útiles para el alivio de diversos trastornos neurodegenerativos progresivos, tales como la demencia en la EA, enfermedad de Parkinson, y la espasticidad (*ver*, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.061.703; 5.614.560 y 6.034.134; Parsons *et al.*, 1999, *supra*; Möbius, ADAD, 1999,13:S172-178; Danysz *et al.*, *Neurotox. Res.*, 2000, 2:85-

97; Winblad and Poritis, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Görtelmeyer *et al.*, 1992, *supra*; Danysz *et al.*, *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-843; Jirgensons *et. al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35: 555-565). Estas enfermedades son resultado de alteraciones de la transmisión glutamatérgica, es decir, del ingreso excesivo de calcio a través de los canales del receptor NMDA, que lleva a la destrucción de células cerebrales en áreas específicas del cerebro (Choi, *J. Neurobiol.*, 23: 1261-1276, 1992, Rothman and Olney, *Trends Neurosci.*, 10: 299, 1987; Kemp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 8. 414, 1987). Se ha demostrado que el tratamiento crónico de ratas adultas con memantina mejora la formación de potenciación a largo plazo en el hipocampo, aumenta la durabilidad de la plasticidad sináptica, mejora las capacidades de memoria espacial y revierte el deterioro de la memoria producido por agonistas del receptor NMDA (Barnes *et al.*, *Eur. J. Neurosci*, 1996; 8:65-571, Zajaczkowski *et al.*, *Neuropharm*, 1997, 36:961-971).

[0016] Se ha sugerido también que los derivados del 1-amino ciclohexano, y específicamente la memantina, son útiles para el tratamiento de la demencia por SIDA (Patente de los Estados Unidos N° 5.506.231), del dolor neuropático (Patente de los Estados Unidos N° 5.334 618), de la isquemia cerebral (Patente de los Estados Unidos N° 5.061.703), epilepsia, glaucoma, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular y la disquinesia tardía (Parsons *et al.*, 1999, *supra*). También se demostró que dosis relativamente altas de memantina y neramexano bloquean selectivamente la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica en algunos modelos de dolor crónico y neuropático, sin efectos evidentes sobre los reflejos motores. También se demostró que derivados del 1-amino ciclohexano poseen

acciones inmunomoduladoras, antipalúdicas, anti Borna virus y anti hepatitis C (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos N° 6.034 134 y las referencias citadas en la misma).

[0017] Se ha sugerido que derivados del 1-amino ciclohexano, tales como la memantina y el neramexano (ver Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 09/597.102 y su correspondiente solicitud de patente internacional PCT EP 01/06964 publicada como WO 01/98253 el 27 de diciembre de 2001; Patente de los Estados Unidos N° 6.034.134) también actúan a través de vías no mediadas por NMDA. Se demostró que la memantina inhibe la corriente mediada por la 5HT3 (en las células nativas N1E-115 y heterólogas HEK-293) y las corrientes mediadas por el receptor NMDA (en cortes de hipocampo de rata) con aproximadamente igual afinidad (Parsons *et al.*, 1999, *supra*; Rammes *et al.*, 2001, *Neurosci. Lett.*, 306:81-84). Se sabe que los antagonistas del receptor 5HT3 mejoran el aprendizaje y la memoria en animales (Carl *et al.*, 1997, *Behav. Brain Res.*, 82:185-194; Reznik and Staubli, 1997, *J. Neurophysiol.*, 77:517-521).

[0018] Como se reveló más arriba, la pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal, que subyace en diversos aspectos de la demencia, puede ser consecuencia de la disrupción de la señalización mediada por la ACh y/o la activación excesiva de los receptores NMDA. La evidencia experimental que se viene acumulando indica que los sistema de señalización mediados por la ACh y el receptor NMDA están interconectados, es decir, que el bloqueo de los receptores NMDA puede aumentar la liberación extracelular de ACh. Se ha demostrado que la administración sistémica del antagonista del receptor NMDA, (+)MK-801, produce un aumento dosis dependiente de la

liberación extracelular de ACh en la corteza parietal y frontal de la rata (Hasegawa *et al.*, 1993, *Neurosci. Lett.*, 150:53-56; Aquas *et al.*, 1998, *Neuroscience*, 85:73-83). En forma análoga, se ha demostrado que la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de otro antagonista del receptor NMDA, CPP, aumenta la liberación de ACh en la corteza parietal y el hipocampo de la rata (Giovannini *et al.*, 1994, *Neurochem. Intl.*, 25:23-26; Giovannini *et al.*, 1994, *J. Neurosci.*, 14:1358-1365). Se ha postulado que el glutamato, actuando a través de los receptores NMDA en las neuronas GABAérgicas y noradrenérgicas, mantiene un control inhibitor tónico sobre las neuronas del prosencéfalo basal que se proyectan hacia la corteza cerebral (Kim *et al.*, 1999, *Mol. Psychiat.*, 4:344-352). De acuerdo con este circuito, además del posible bloqueo de la sobre activación de los NMDA, cabría esperar que la administración sistémica de un antagonista del receptor NMDA disminuyera el control inhibitor del GABA sobre las neuronas ACh resultando en el aumento de liberación de ACh en la corteza.

Agitación

[0019] La agitación es un término paraguas que puede corresponder a una gama de alteraciones o trastornos de la conducta, que incluyen agresión, combatividad, hiperactividad de desinhibición. La agitación es una constelación inespecífica de conductas relativamente no relacionadas que se puede observar en una serie de diferentes cuadros clínicos y que usualmente tiene un curso fluctuante. La agitación puede originarse en una serie de diferentes cuadros médicos e interacciones medicamentosas, o en cualquier circunstancia que limite la capacidad de pensamiento de la persona.

[0020] Hay múltiples anomalías fisiopatológicas subyacentes que son mediadas por disregulaciones en los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos y GABAérgicos. La agitación se caracteriza por una sobre actividad no productiva, difusa y excesiva, tanto motora (acatisia) como cognitiva, y se acompaña de una tensión interna displacentera.

[0021] Las medicaciones habituales que se usan para tratar la agitación incluyen beta bloqueantes, como propranolol y pindolol, medicaciones contra la ansiedad, como la buspirona, anticonvulsivantes, como el valproato y la lamotrigina, antipsicóticos, como el haloperidol y otros agentes de gran potencia bloqueantes de la dopamina y los antipsicóticos atípicos.

[0022] *Agitación y demencia.* La agitación en pacientes ancianos con demencia, como la demencia senil asociada con la enfermedad de Alzheimer (SDAT) y la demencia vascular, contribuye a aumentar el estrés de los cuidadores y a menudo requiere tratamiento adicional con medicación. Entre los subtipos específicos de agitación se incluye la asociada con delirio, psicosis, depresión (con o sin psicosis), ansiedad, insomnio, "sundowning" (progresión de la agitación en las horas vespertinas), agresión e ira, y dolor (por ejemplo, osteoartrítico). Los subtipos de agitación mencionados pueden ser causados por cuadros tales como infecciones del tracto urinario, mala nutrición, infección respiratoria, accidente cerebrovascular reciente, traumatismo de cráneo oculto, por ejemplo, por una caída reciente, dolor, constipación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión ortostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotiroidismo, diabetes, abuso de alcohol u otra sustancia, síndrome de abstinencia de sustancias, fracturas de huesos largos, por ejemplo, por una caída reciente. La agitación también

puede ser causada por medicaciones u otras sustancias usadas para tratar el síndrome de base asociado con la agitación.

[0023] Las pautas de consenso de un panel de expertos sugieren la siguiente terapia medicamentosa como tratamiento de primera línea para los subtipos de agitación antes mencionados:

[0024] Delirio – antipsicóticos convencionales de alta potencia, por ejemplo, haloperidol

[0025] Psicosis – risperidona y antipsicóticos convencionales de alta potencia, olanzapina, divalproex y trazodona

[0026] Depresión – antidepresivos

[0027] Ansiedad - buspirona, trazodona e ISRSs

[0028] Insomnio – trazodona y benzodiazepinas para el tratamiento agudo

[0029] 'Sundowning' – trazodona, risperidona, olanzapina, y antipsicóticos convencionales de alta potencia

[0030] Agresión e ira – trazodona, divalproex, ISRSs y buspirona

[0031] Dolor – antidepresivos tricíclicos, ISRSs y trazodona

[0032] (Treatment of Agitation in Dementia, A Postgraduate Medicine Special Report, March 1998; Eds. Alexopoulos et al., The McGraw-Hill Companies, Inc.)

[0033] *Agitación y depresión.* Frecuentemente, los pacientes con depresión severa pueden desarrollar agitación que no puede controlarse con tratamiento medicamentoso, como las benzodiazepinas. Benazzi caracterizó también una subpoblación de pacientes depresivos que exhiben taquipsiquia y agitación psicomotriz (Psychiatry Res. 2003;120(3):273-82)

[0034] *Agitación asociada con interrupción de ISRS.* Cuando se interrumpen bruscamente los antidepresivos ISRS, a menudo aparecen síntomas de abstinencia, como ansiedad, agitación, trastornos del sueño, trastornos de los movimientos, inquietud y delirio (Rosenbaum et al., J. Clin. Psychiatry 1997; 58(suppl.7): 37-40).

[0035] *Agitación en poblaciones pediátricas.* Además de la agitación asociada con demencia, la agitación también es frecuente en síndromes que afectan a los niños, como depresión, trastorno de déficit de la atención (con y sin hiperactividad), trastorno de conducta, trastorno de desafío oposicional y trastorno de ansiedad de separación. También hay evidencias de que la población pediátrica se agita después de la anestesia, especialmente con sevoflurane (Voepel-Lewis et al., Anesth Analg. 2003;96(6):1625-30).

[0036] *Agitación asociada con trastornos del humor.* La agitación se asocia frecuentemente a trastornos del humor, como el trastorno bipolar y la esquizofrenia. En el trastorno bipolar, la agitación usualmente se presenta durante las fases maníacas, pero también puede estar en los estados depresivos mixtos. La agitación se asocia también con la esquizofrenia, y las formas agudas de agitación se tratan típicamente con ziprasidona y olanzapina intramuscular, pero se ha demostrado recientemente que la olanzapina oral, administrada con un escalonamiento rápido de la dosis (40 mg en los días 1 y 2, 30 mg en los días 3 y 4, siguiendo después con 5-20 mg) exhibe una mejoría superior (J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23: 342-348).

[0037] *Agitación del posoperatorio.* La incidencia promedio de la agitación del posoperatorio es de alrededor del 11-40% y puede tener como consecuencia un aumento de la incidencia de complicaciones mayores,

aumento de las admisiones en centros de rehabilitación, aumento de las estadías hospitalarias, además de ser predictiva de mortalidad. La agitación que sigue a la cirugía cardíaca, como el injerto de bypass arterial (CABG) es especialmente frecuente. La agitación del posoperatorio puede ser causada por factores tales como la hipoxemia, hipotensión, trastornos metabólicos, efectos residuales de anestésicos, sepsis o embolia cerebral.

[0038] *Agitación en la UTI.* La agitación es un problema frecuente en las UTI. Los pacientes agitados pueden llegar a perjudicar su atención al desconectar diversos equipos de soporte vital. Además, estos pacientes plantean un riesgo a los enfermeros y médicos a cargo y comprometen la atención de otros pacientes de la UTI al monopolizar el limitado tiempo del profesional a cargo. En un estudio reciente, enfermeros y médicos describieron conductas agitadas en el 71% de los pacientes, que aparecieron durante el 58% del total de pacientes-días; esta conducta fue severa o peligrosa en el 46% de los pacientes durante el 30% del total de pacientes-días. (Fraser et al. *Pharmacotherapy* 2000; 20:75–82). El dolor y la ansiedad son causas típicas de agitación en la UTI.

[0039] *Agitación por abstinencia de abuso de sustancias.* La agitación, especialmente la que se manifiesta como agitación psicomotriz, es un síntoma de la abstinencia de alcohol y drogas (incluidos los narcóticos). En la abstinencia de alcohol que no puede manejarse con tratamiento de apoyo, las benzodiazepinas, especialmente el diazepam y el clordiazepóxido, son las drogas de elección. Los barbitúricos, beta bloqueantes y antipsicóticos no se recomiendan generalmente como tratamiento de primera línea. En unos pocos estudios, varias drogas de otras clases, incluyendo la carbamazepina y la

clonidina, demostraron ser casi tan efectivas como las benzodiazepinas, pero se trató de estudios de pequeño tamaño, con pacientes en abstinencia leve y en los que a menudo no se usaron instrumentos validados para evaluar la abstinencia. Algunos agentes, como los beta bloqueantes, pueden desempeñar un papel como adyuntivos, pero no como sustitutos de la terapia benzodiazepínica.

[0040] La agitación psicomotriz como síntoma se asocia también con la abstinencia de cocaína, nicotina, desintoxicación asociada a naltrexona (Armstrong et al., Acad Emerg Med. 2003;10(8):860-6), opioides (Puntillo et al., Heart Lung. 1997;26(4):317-24), benzodiazepinas, gabapentina (Norton et al., Clin Neuropharmacol. 2001;24(4):245-6) y gama hidroxibutirato (Craig et al., J Emerg Med. 2000;18(1):65-70).

[0041] *Agitación originada en traumatismo encefálico.* Los pacientes con lesión cerebral traumática ('TBI') integran una gran proporción de la población tratada en los programas de rehabilitación. Se registró un incremento en el número y el grado de agudeza de los pacientes agitados en esta población (Herbel et al., Rehabil Nurs. 1990;15(2):66-9). El tratamiento farmacológico de la TBI incluye beta bloqueantes, anticonvulsivantes, drogas dopaminérgicas y antipsicóticos (Fleminger et al., Cochrane Database Syst Rev. 2003; (1): CD003299).

[0042] *Agitación en pacientes terminales.* El deterioro de la capacidad de comunicación y el delirio agitado se observan frecuentemente en pacientes terminales de cáncer y guardan correlación significativa con el requerimiento de mayores dosis de opioides y la presencia de ictericia (Morita et al., J Pain Symptom Manage. 2003; 26(3):827-34).

[0043] Los inventores de la presente concibieron y demostraron por primera vez que la administración clínica de un derivado del 1-amino ciclohexano, como la memantina o el neramexano, solo o en combinación con un AChEI, como la galantamina, tacrina, donepezil o rivastigmina, constituye un enfoque farmacoterapéutico inesperadamente valioso para el tratamiento de trastornos de la conducta asociados con un trastorno del sistema nervioso central (SNC), especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad cerebrovascular (ECV) o el síndrome de Down. La presente invención demuestra que, cuando se los administra solos o en combinación con AChEIs, a sujetos con EA los efectos de derivados del 1-amino ciclohexano aliviaron inesperadamente síntomas de conducta asociados, como la agitación. Este efecto positivo sobre síntomas de conducta se demostró en ausencia de tratamiento concomitante con sedantes tales como los antipsicóticos.

[0044] La memantina actualmente está aprobada en Europa y los Estados Unidos para el tratamiento de la EA moderada a severa. La memantina también demostró utilidad inesperada para el tratamiento de la EA leve a moderada (ver Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Nos. de serie 11/030.584, presentada el 5 de enero de 2005, y , cada una de las cuales queda incorporada en su totalidad a la presente memoria descriptiva). La presente invención demuestra inesperadamente que en pacientes con EA, la memantina reduce la agitación. Este hallazgo se amplía a otro trastorno de conducta que presenta agitación.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0045] La presente invención se relaciona con el tratamiento de trastornos de conducta, particularmente de aquellos asociados con cuadros de

base, como trastornos del sistema nervioso central (SNC), especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad cerebrovascular (ECV) o el síndrome de Down, o con lesión cerebral traumática en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de 1-amino ciclohexano, solo o en combinación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

[0046] En una realización, el trastorno de conducta incluye, por ejemplo, ilusiones, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, elación/euforia, apatía/ Indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora aberrante, conductas nocturnas y cambios del apetito o la ingesta.

[0047] Más específicamente, el trastorno de conducta tratado de acuerdo con la presente invención es la agitación; en una realización particular, la agitación está asociada con depresión;

[0048] En otra realización, la agitación está asociada con la interrupción de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina,

[0049] En otra realización, la agitación está asociada con un trastorno del humor, por ejemplo, esquizofrenia o trastorno bipolar;

[0050] En otra realización más, la agitación está asociada con la abstinencia del abuso de sustancias;

[0051] En otra realización, la agitación está asociada con una lesión cerebral traumática;

[0052] En otra realización más, la agitación está asociada con una enfermedad terminal.

[0053] La presente invención suministra también un método para tratar la agitación asociada con un trastorno pediátrico;

[0054] En una realización, el trastorno pediátrico es depresión, trastorno de déficit de la atención (con y sin hiperactividad), trastorno de conducta, trastorno de desafío oposicional o trastorno de ansiedad de separación.

[0055] La presente invención suministra también un método para tratar la agitación que se presenta en la unidad de terapia intensiva, o la que surge en el posoperatorio, como la derivada de la anestesia.

[0056] La presente invención suministra también un método para tratar la agitación asociada con un trastorno del CNS o con una lesión traumática.

[0057] La presente invención suministra un método para tratar la agitación asociada con la enfermedad de Alzheimer, incluyendo sin carácter limitativo, la enfermedad de Alzheimer moderada a severa.

[0058] En una realización, la agitación es severa, por ejemplo, determinada porque un paciente tiene un puntaje de agitación NPI superior o igual a 4, incluyendo sin carácter limitativo los que resultan estar en el 25% superior del puntaje de la población de acuerdo con la escala NPI.

[0059] La presente invención también suministra un método para tratar un trastorno de conducta que comprende administrar a un paciente un antipsicótico, además de memantina y otros derivados del amino ciclohexano y sus sales adecuadas para uso farmacéutico.

[0060] Otros aspectos de la invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de 1-amino ciclohexanos, solos o en combinación con inhibidores de la acetilcolinesterasa y, optativamente, por lo menos un vehículo o excipiente adecuado para uso farmacéutico.

[0061] En una realización, el 1-amino ciclohexano se administra en una cantidad entre 5-200 mg/kg por día.

[0062] En otra realización, el 1-amino ciclohexano se administra en una cantidad entre 5-200 mg/kg por día junto con un inhibidor de la acetilcolinesterasa en dosis de 5-200 mg/kg por día.

[0063] En otra realización, la presente invención suministra una forma farmacéutica para el tratamiento de trastornos de la conducta asociados con un trastorno del sistema nervioso central (SNC), especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad cerebrovascular (ECV) o el síndrome de Down, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un 1-amino ciclohexano de acuerdo con la presente invención y, optativamente, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y, optativamente, un vehículo o excipiente adecuado para uso farmacéutico.

[0064] En una realización específica de la presente invención, el 1-amino ciclohexano se selecciona entre memantina, neramexano, o derivados de los mismos, incluyendo los términos las sales adecuadas para uso farmacéutico de estos principios activos.

[0065] En aún otra realización específica de la presente invención, cuando se usa un inhibidor de la acetilcolinesterasa, se lo selecciona entre tacrina (THA; 1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoacridina clorhidrato), DFP (diisopropilfluorofosfato), fisostigmina, donepezil, galantamina y rivastigmina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0066] Como se especificó anteriormente, en un aspecto la presente invención suministra un novedoso método para tratar, prevenir, detener, retardar el comienzo y/o reducir el riesgo de desarrollar, o revertir trastornos de

la conducta asociados con un trastorno del sistema nervioso central (SNC), especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad cerebrovascular (ECV) o el síndrome de Down en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un 1-amino ciclohexano, solo o en combinación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChEI).

[0067] Para evaluar los trastornos de conducta seleccionados asociados con la enfermedad de Alzheimer así como el tratamiento de acuerdo con los métodos de la presente invención se usaron las siguientes escalas neuropsiquiátricas.

Escalas cognitiva, de función y global

[0068] La Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer – subescala cognitiva, o ADAS-cog, comprende una escala de 11 ítems que se usa para evaluar la severidad de áreas seleccionadas de deterioro cognitivo (memoria, lenguaje, orientación, razonamiento y praxis). Los puntajes van de 0 a 70, siendo los puntajes más bajos los que indican menor severidad y donde un puntaje de 70 representa el máximo deterioro cognitivo. Ha sido ampliamente validado su uso para evaluar y hacer el seguimiento de los cambios en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. La ADAS-cog se administra en cada visita clínica comenzando con la visita de línea de base.

[0069] La Impresión de Cambios basada en Entrevistas con el Clínico [*The Clinician's Interview-Based Impression of Change*] incluyendo la Información del cuidador, o CIBCI-Plus, es un puntaje global que se derivó de una entrevista abarcativa e independiente con el paciente y el cuidador por

parte de un evaluador/clínico experimentado, que debía desconocer todos los demás puntajes de pruebas psicométricas (después de la línea de base), llevada a cabo como parte de este protocolo y que no está familiarizado de otro modo con el paciente (Reisberg et al., *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1997; 11(Suppl.3): 8-18). Los puntajes 1-3 indican mejoría; puntaje 4 indica sin cambios (en comparación con la línea de base); puntajes 5-7 indican empeoramiento. El evaluador de la CIBCI evalúa severidad de la enfermedad en la línea de base. Usando los resultados de línea de base como referencia, el evaluador entrevista después al paciente y al cuidador al finalizar, por ejemplo, las Semanas 4, 8, 12, 18 y 24 (o en el momento de la interrupción anticipada), para obtener un puntaje de "Impresión de Cambio". El formato de esta escala se derivó del Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer – Escala de Cambio según Impresión Global del Clínico [*'Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change scale'*] (ADCS-CGCI) (Schneider, L. et al, 1997). La CIBCI-plus se administra en cada visita clínica comenzando con la visita de línea de base.

[0070] El inventario del Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer – Actividades de la Vida Diaria [*The Alzheimer's disease Cooperative Study-Activities of Daily Living'*], o ADCS-ADL, consiste en 23 preguntas que se usan para medir las capacidades funcionales de pacientes con demencia (Galasko et al., *Neurobiol. Aging* 2000; 21(Suppl.1): 168). Estas preguntas están seleccionadas de un conjunto mayor, de 49 preguntas, que tiene la escala ADL original. Una selección más frecuente es la de 19 preguntas del mismo grupo de 49 preguntas (ADCL-ADL19). Cada ítem de la ADL comprende una serie jerárquica de subpreguntas, que van desde el nivel

más alto de funcionamiento independiente de cada ADL hasta su completa pérdida. El puntaje total del Inventario ADSC-ADL va desde 0 (estado funcional más bajo) hasta 78 (estado funcional más alto). Un puntaje más alto indica un mejor estado funcional. El inventario se aplica entrevistando a una persona que está en estrecho contacto con el paciente y cubre el funcionamiento más usual y sostenido del paciente a lo largo de las cuatro semanas precedentes. El ADCS-ADL se administra en cada visita clínica comenzando con la visita de línea de base.

[0071] La Batería para Deterioro Severo [*Severe Impairment Battery*], o SIB, se desarrolló para evaluar una gama de funciones cognitivas en individuos que están demasiado deteriorados como para completar las pruebas neuropsicológicas estándar. La SIB se centra en las brechas dejadas por otros instrumentos, suministrando una oportunidad para recolectar datos directos basados en el funcionamiento sobre una amplia variedad de tareas de bajo nivel que toman en cuenta los déficit conductuales y cognitivos específicamente asociados con la demencia severa. La SIB evalúa las capacidades cognitivas en el extremo más bajo de la gama. Está compuesta por órdenes muy simples de un solo paso que se presentan conjuntamente con pistas gestuales, y admite respuestas no verbales y parcialmente correctas, así como modos de respuesta más simples, como la combinación. La SIB está diseñada para resultar confiable desde el punto de vista psicométrico y admite evaluaciones repetidas. Cada subescala ofrece puntajes que son extensiones hacia abajo de instrumentos usados para evaluar la demencia leve a moderada. Las seis grandes subescalas son: atención, orientación, lenguaje, memoria, capacidad

visual-espacial y construcción. Además, también hay tres breves evaluaciones de praxis, interacción social y orientación para nombrar.

[0072] El Inventario Neuropsiquiátrico [*Neuropsychiatric Inventory*], o NPI, es una escala validada que evalúa trastornos de conducta en pacientes con demencia (Cummings et al., 1994). Suministra un puntaje total (suma de los puntajes de 12 dominios) y puntajes de una serie de subescalas (ilusiones o paranoia; alucinaciones visuales y auditivas; agitación o agresión; humor depresivo o disforia; ansiedad; elación o euforia; apatía o indiferencia, desinhibición impulsiva; irritabilidad o labilidad (disminución de la tolerancia); trastornos motores; conductas nocturnas; apetito o ingesta (por ejemplo pérdida de peso). El puntaje total NPI va desde 0 (estado funcional más alto) hasta 144 (estado funcional más bajo). Para cada subescala se mide la frecuencia y la severidad de cada conducta. Severidad (1 - leve a 3 - severa); angustia (0 – no angustiante a 5 – extremadamente angustiante). El NPI se basa en las respuestas del cuidador. El NPI se administra en la línea de base y a intervalos previstos, por ejemplo, al finalizar las Semanas 12 y 24 (o en la interrupción anticipada).

Definiciones

[0073] El término "tratar" se usa en la presente memoria descriptiva para significar aliviar o mitigar por lo menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, en relación con trastornos de la conducta, el término "tratar" puede significar aliviar o mitigar ilusiones, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, elación/euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora aberrante, conductas nocturnas, y cambios en apetito/ingesta. Dentro del significado de la

presente invención, el término "tratar" denota también detener, demorar el comienzo (es decir, el período previo a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o de empeorar una enfermedad. El término "proteger" se utiliza en la presente para significar prevenir demorar o tratar, o todos, según corresponda, el desarrollo o continuación o agravamiento de una enfermedad en un sujeto. Dentro del significado de la presente invención, el trastorno de conducta está asociado a un trastorno del SNC, incluyendo sin carácter limitativo, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), el síndrome de Down y la enfermedad cerebrovascular (ECV). Preferiblemente, el trastorno de conducta está asociado con la enfermedad de Alzheimer (EA).

[0074] Por ejemplo, como se revela en esta memoria descriptiva, la administración profiláctica de un derivado del 1-amino ciclohexano puede prevenir o demorar el comienzo de un trastorno de conducta en un sujeto receptor en riesgo de desarrollar dichos trastornos de conducta asociados con la enfermedad de Alzheimer, como se describe en el Ejemplo 1, *infra*. De modo similar, de acuerdo con la presente invención, la administración terapéutica de un derivado del 1-amino ciclohexano en combinación con un AChEI puede prevenir o demorar el comienzo del desarrollo de síntomas clínicos de trastornos de conducta asociados con la enfermedad de Alzheimer o incluso llevar a la regresión de síntomas como se describe en el Ejemplo 2, *infra*.

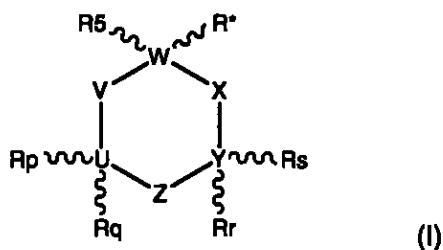
[0075] Dentro del significado de la presente invención, el término "drogas antagonistas del NMDA" se usa para referirse a drogas que pueden suprimir el desencadenamiento de disparos neuronales mediados por el receptor NMDA

Las drogas antagonistas del NMDA de preferencia de la invención son derivados del 1-amino ciclohexano como la memantina y el neramexano. Estos dos compuestos ejemplares también tienen actividad antagonista del 5HT₃ y/o actividad antagonista del receptor neuronal nicotínico.

[0076] El término "análogo" o "derivado" se usa en la presente con el significado farmacéutico convencional para referirse a una molécula que se asemeja estructuralmente a una molécula de referencia (como el 1-amino ciclohexano), pero que ha sido modificada en forma intencional y controlada para reemplazar uno o más sustituyentes específicos de la molécula de referencia con un sustituyente alternativo, generando así una molécula estructuralmente similar a la molécula de referencia. La síntesis y la detección de análogos (por ejemplo, usando análisis estructural y/o bioquímico), para identificar versiones ligeramente modificadas de un compuesto conocido que puede poseer rasgos mejorados o parcializados (tales como mayor potencia y/o selectividad en un tipo de receptor específicamente determinado, mayor capacidad de atravesar las barreras hematoencefálicas de mamíferos, menos efectos secundarios, etc.) es un método para el diseño de drogas bien conocido en la química farmacéutica.

[0077] El término "derivado del 1-amino ciclohexano" se utiliza en la presente para describir un compuesto que se deriva del 1-amino ciclohexano (o de un derivado disponible del mismo, como el neramexano o la memantina) en el proceso usado para crear una droga similar pero ligeramente diferente.

[0078] Los derivados del 1-amino ciclohexano de la presente invención se pueden representar por la fórmula general (I):



donde:

- R' es $-(A)_n-(CH^1R^2)_m-NR^3R^4$,
 $n+m = 0, 1, \text{ o } 2$,

A se selecciona del grupo integrado por alquilos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_1-C_6), alquenos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), y alquinos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6),

R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente del grupo integrado por hidrógeno, alquilos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_1-C_6), alquenos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), aril alquinos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), arilo y arilalquilo sustituido,

R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente del grupo integrado por hidrógeno, alquilos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_1-C_6), alquenos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), y alquinos inferiores de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), o conjuntamente de alqueno (C_2-C_{10}) o alqueno (C_2-C_{10}), o conjuntamente con la N forma de un azacicloalcano o azacicloalqueno de 3-7 miembros, incluyendo azacicloalcano o azacicloalqueno de 3-7 miembros sustituidos (alquil (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6)); o en forma

independiente R^3 o R^4 pueden unirse con R^p , R^q , R^r , o R^s para formar una cadena alquileo $-\text{CH}(R^6)-(\text{CH}_2)_t-$,

donde $t = 0$ o 1 y el lado izquierdo de la cadena alquileo está unida a U o Y y el lado derecho de la cadena alquileo está unida a N y R^6 se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (C_1-C_6), alqueno inferior de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), aril alqueno inferior de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), arilo y arilalquilo sustituido; o en forma independiente R^3 o R^4 pueden unirse con R^5 para formar una cadena alquileo representada por la fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_t-$, o una cadena alqueno representada por las fórmulas $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_t-$, $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_t-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_t-$, donde $t = 0$ o 1 , y el lado izquierdo de la cadena alquileo o alqueno está unido a W y el lado derecho del anillo alquileo está unido a N;

- R^5 se selecciona en forma independiente del grupo integrado por hidrógeno, alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (C_1-C_6), alqueno inferior de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), y alqueno inferior de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), o R^5 se combina con el carbono al cual está fijado y al siguiente anillo de carbono adyacente para formar una doble ligadura,

- R^p , R^q , R^r , y R^s , se seleccionan en forma independiente del grupo integrado por hidrógeno, alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (C_1-C_6), alqueno inferior de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), aril alqueno inferior de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), arilo y arilalquilo sustituido o R^p , R^q , R^r , y R^s pueden formar de manera

independiente una doble ligadura con U o con Y al cual están unidos, o R^p , R^q , R^r , y R^s pueden combinarse entre sí para representar un puente de alquileo inferior $-(CH_2)_x-$ o de alquencileno inferior, donde x es 2-5, inclusive, donde el puente alquileo puede, a su vez, combinarse con R^s para formar un puente adicional alquileo inferior $-(CH_2)_y-$ o alquencileno inferior, donde y es 1-3, inclusive,

- los símbolos U, V, W, X, Y, Z representan átomos de carbono, e incluyen isómeros ópticos, diaestereómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales adecuadas para uso farmacéutico y mezcla de los compuestos dentro de fórmula (I).

[0079] El anillo definido por U-V-W-X-Y-Z se selecciona preferiblemente del grupo integrado por ciclohexano, ciclohex-2-eno, ciclohex-3-eno, ciclohex-1,4-dieno, ciclohex-1,5-dieno, ciclohex-2,4-dieno, y ciclohex-2,5-dieno.

[0080] Se pueden usar diversas sales e isómeros (incluyendo estereoisómeros y enantiómeros) de la memantina. El término "sales" puede incluir sales por adición de ácidos o sales por adición de bases libres. Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales por adición de ácidos adecuadas para uso farmacéutico incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, maleico, succínico o cítrico, etc. Todas estas sales (u otras sales similares) se pueden preparar con medios convencionales. La naturaleza de la sal o el isómero no es un factor crítico, siempre y cuando no sea tóxica y no interfiera sustancialmente con la acción farmacéutica deseada. Una sal de preferencia para el método de la presente invención es el clorhidrato de memantina.

[0081] Ejemplos no limitativos de derivados del 1-amino ciclohexano usados de acuerdo con la invención incluyen los derivados del 1-aminoalquilciclohexano seleccionados del grupo integrado por:

1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1(trans),3(trans),5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1(cis),3(cis),5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,3,3,5-tetrametilciclohexano,
 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexano),
 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-cis-3-etilciclohexano,
 1-amino-(1S,5S)cis-3-etil-1,5,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-trans-3-etilciclohexano,
 1-amino-(1R,5S)trans-3-etil-1,5,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 1-amino-1-propil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 N-metil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 N-etil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametil-ciclohexano,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil) pirrolidina,
 3,3,5,5-tetrametilciclohexilmetilamina,
 1-amino-1-propil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 1 amino-1,3,3,5(trans)-tetrametilciclohexano (grupo amino axial),
 3-propil-1,3,5,5-tetrametilciclohexilamina semihidrato,
 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,

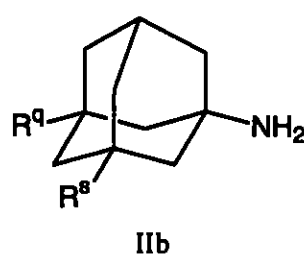
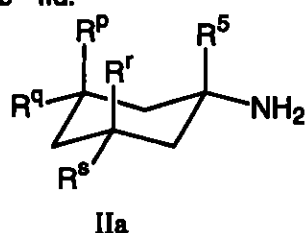
1-amino-1,3-dimetil-3-propilciclohexano,
 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetil-3(cis)-propilciclohexano,
 1-amino-1,3-dimetil-3-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,3-trimetilciclohexano,
 cis-3-etil-1(trans)-3(trans)-5-trimetilciclohexamina,
 1-amino-1,3(trans)-dimetilciclohexano,
 1,3,3-trimetil-5,5-dipropilciclohexilamina,
 1-amino-1-metil-3(trans)-propilciclohexano,
 1-metil-3(cis)-propilciclohexilamina,
 1-amino-1-metil-3(trans)-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,3-trimetil-5(cis)-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,3-trimetil-5(trans)-etilciclohexano,
 cis-3-propil-1,5,5-trimetilciclohexilamina,
 trans-3-propil-1,5,5-trimetilciclohexilamina,
 N-etil-1,3,3,5,5-pentametilciclohexilamina,
 N-metil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 1-amino-1-metilciclohexano,
 N,N-dimetil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etilamina,
 2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)propil-2-amina,
 2-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil-1)-etilamina semihidrato,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-pirrolidina,
 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexano,
 1-amino-(1R,SS)trans-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexano,

1-amino-(1S,SS)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,5, 5-trimetil-3(cis)-isopropil-ciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3(trans)-isopropil-ciclohexano,
 1-amino-1-metil-3(cis)-etil-ciclohexano,
 1-amino-1-metil-3(cis)-metil-ciclohexano,
 1-amino-5,5-dietil-1,3,3-trimetil-ciclohexano,
 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,
 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 N-etil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 N-(1,3,5-trimetilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-[1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-[1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5-tetrametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3-trimetil-cis-5-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-[(1S,SS)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3-trimetil-trans-5-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-[(1R,SS)trans-5-etil,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-(1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1-propil-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)pirrolidina,

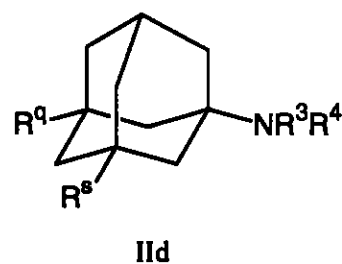
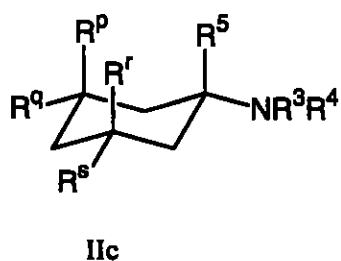
sus isómeros ópticos, diaesterómeros, enantiómeros, hidratos, sus sales adecuadas para uso farmacéutico y mezclas de los mismos.

[0082] El neramexano (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) se revela, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 09/597.102 y en la Patente de los Estados Unidos N° 6.034.134.

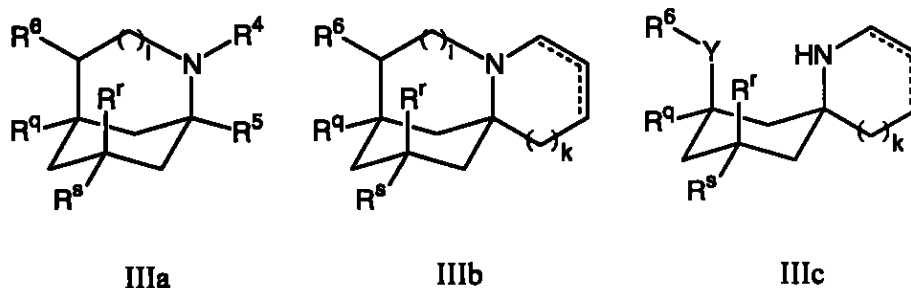
[0083] Algunos derivados del 1-amino ciclohexano de la fórmula general (I), incluyendo el caso donde tres sustituyentes alquilo de cadena recta, por ejemplo, R^p , R^r y R^s forman en conjunto una cabeza de ligadura para dar los compuestos (denominados 1-aminoadamantanos) ilustrados por las siguientes fórmulas IIb - IId:



or



[0084] Algunos derivados del 1-amino ciclohexano de la fórmula (I) donde $n + m = 0$, U, V, W, X, Y y Z forman un anillo ciclohexano, y uno o ambos R^3 y R^4 se unen en forma independiente a dicho anillo ciclohexano por medio de puentes alquilo formados a través de R^p , R^q , R^r , R^s o R^5 se representan por las siguientes fórmulas IIIa-IIIc:



donde R^q , R^r , R^s , R^t y R^5 son como se definió antes para la fórmula (I), R^6 es hidrógeno, alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (C_1-C_6), alquénilo inferior de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), alquínilo inferior de cadena lineal o ramificada (C_2-C_6), arilo y arilalquilo sustituido, Y está saturado o puede combinarse con R^6 para formar una ligadura carbono-hidrógeno con el anillo carbono al cual está fijado, $l = 0$ o 1 y $k = 0, 1$ o 2 y ----- representa a una ligadura simple o doble.

[0085] Ejemplos no limitativos de derivados del 1-amino ciclohexano usados de acuerdo con la invención incluyen el 1-amino adamantano y sus derivados, seleccionados del grupo integrado por:

- 1-amino-3-fenil adamantano,
- 1-amino-metil adamantano,
- 1-amino-3,5-dimetil adamantano (memantina),
- 1-amino-3-etil adamantano,
- 1-amino-3-isopropil adamantano,
- 1-amino-3-n-butil adamantano,
- 1-amino-3,5-dietil adamantano,
- 1-amino-3,5-diisopropil adamantano,
- 1-amino-3,5-di-n-butil adamantano,

1-amino-3-metil-5-etil adamantano,
1-N-metilamino-3,5-dimetil adamantano,
1-N-etilamino-3,5-dimetil adamantano,
1-N-isopropil-amino-3,5-dimetil adamantano,
1-N,N-dimetil-amino-3,5-dimetil adamantano,
1-N-metil-N-isopropil-amino-3-metil-5-etil adamantano,
1-amino-3-butil-5-fenil adamantano,
1-amino-3-pentil adamantano,
1-amino-3,5-dipentil adamantano,
1-amino-3-pentil-5-hexil adamantano,
1-amino-3-pentil-5-ciclohexil adamantano,
1-amino-3-pentil-5-fenil adamantano,
1-amino-3-hexil adamantano,
1-amino-3,5-dihexil adamantano,
1-amino-3-hexil-5-ciclohexil adamantano,
1-amino-3-hexil-5-fenil adamantano,
1-amino-3-ciclohexil adamantano,
1-amino-3,5-diciclohexil adamantano,
1-amino-3-ciclohexil-5-fenil adamantano,
1-amino-3,5-difenil adamantano,
1-amino-3,5,7-trimetil adamantano,
1-amino-3,5-dimetil-7-etil adamantano,
1-amino-3,5-dietil-7-metil adamantano,
derivados de 1-N-pirrolidino y 1-N-piperidina,
1-amino-3-metil-5-propil adamantano,

1-amino-3-metil-5-butil adamantano,
1-amino-3-metil-5-pentil adamantano,
1-amino-3-metil-5-hexil adamantano,
1-amino-3-metil-5-ciclohexil adamantano,
1-amino-3-metil-5-fenil adamantano,
1-amino-3-etil-5-propil adamantano,
1-amino-3-etil-5-butil adamantano,
1-amino-3-etil-5-pentil adamantano,
1-amino-3-etil-5-hexil adamantano,
1-amino-3-etil-5-ciclohexil adamantano,
1-amino-3-etil-5-fenil adamantano,
1-amino-3-propil-5-butil adamantano,
1-amino-3-propil-5-pentil adamantano,
1-amino-3-propil-5-hexil adamantano,
1-amino-3-propil-5-ciclohexil adamantano,
1-amino-3-propil-5-fenil adamantano,
1-amino-3-butil-5-pentil adamantano,
1-amino-3-butil-5-hexil adamantano,
1-amino-3-butil-5-ciclohexil adamantano,

sus isómeros ópticos, diaestereómeros, enantiómeros, hidratos, derivados N-metil, N,N-dimetil, N-etil, N-propil, sus sales adecuadas para uso farmacéutico y mezclas de las mismas.

[0086] La memantina (1-amino-3,5-dimetil adamantano), y sus sales adecuadas para uso farmacéutico, por ejemplo, son el tema de las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.122.193 y 4.273.774.

[0087] Los derivados del 1-amino adamantano de las fórmulas IIb y IIc, incluyendo la memantina, se preparan generalmente por alquilación de adamantanos halogenados, preferiblemente bromo o cloroadamantanos. Los adamantanos di o tri sustituidos se obtienen por halogenación adicional y procedimientos de alquilación. El grupo amino se introduce por oxidación con trióxido de cromo y bromuración con HBr o bromuración con bromuro y reacción con formamida por hidrólisis. La alquilación de la función amino se puede hacer de acuerdo con métodos generalmente aceptados. La metilación, por ejemplo, se puede efectuar por reacción con clorometil formato y posterior reducción. El grupo etilo se puede introducir por reducción de la respectiva acetamida. Para más detalles sobre la síntesis, ver, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.061.703 y 6.034.134. Se pueden encontrar más técnicas de síntesis de los compuestos precedentes en las solicitudes provisionales Ser. No. 60/350.974, presentada el 7 de noviembre de 2001, Ser. No. 60/337.858 presentada el 8 de noviembre de 2001, y la Ser. No. 60/366.386 presentada el 21 de marzo de 2002, todas las cuales quedan incorporadas mediante referencia, así como a los siguientes Ejemplos de Síntesis.

[0088] De acuerdo con la invención, los derivados del 1-amino ciclohexano de fórmula (I) se pueden aplicar como tales o bien usarlos bajo la forma de sus sales adecuadas para uso farmacéutico, incluyendo, por ejemplo, las sales por adición de ácidos tales como los clorhidratos, bromuros, sulfatos, acetatos, succinatos o tartratos, o sus sales por adición de ácidos con los ácidos fumárico, maleico, cítrico o fosfónico.

[0089] Además, usando métodos conocidos por los expertos en el arte, se pueden crear análogos y derivados de los compuestos de la invención con eficacia terapéutica mejorada, es decir, mayor potencia y/o selectividad en un tipo de receptor especialmente seleccionado, mayor o menor capacidad de penetrar las barreras hematoencefálicas de los mamíferos (por ejemplo, mayor o menor velocidad de atravesar la barrera hematoencefálica), menos efectos secundarios, etc.

[0090] Se pueden usar diversas sales e isómeros (incluyendo estereoisómeros y enantiómeros) de las drogas enumeradas en la presente memoria descriptiva. El término "sales" puede incluir sales por adición de ácidos libres o sales por adición de bases libres. Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales por adición de ácidos adecuadas para uso farmacéutico incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, maleico, succínico o cítrico, etc. Todas estas sales (u otras sales similares) se pueden preparar con medios convencionales. La naturaleza de la sal o el isómero no es un factor crítico, siempre y cuando no sea tóxica y no interfiera sustancialmente con la acción farmacéutica deseada.

[0091] El término "inhibidor de la acetilcolinesterasa" o "AChEI" se usa en la presente memoria descriptiva para referirse a una droga que aumenta la función de las neuronas colinérgicas por inhibición de la enzima catabólica acetilcolinesterasa (AChE). El término abarca AChEIs reversibles, pseudo reversibles e irreversibles, así como AChEIs que inhiben selectivamente la AChE, y AChEIs que son menos selectivos (por ejemplo, también tienen como blanco la butirilcolinesterasa, BuChE). Preferiblemente, los AChEIs útiles en

los métodos y composiciones de la presente invención son de tipo reversible o pseudo reversible. Ejemplos específicos de AChEIs útiles en los métodos y composiciones de la presente invención incluyen, sin carácter limitativo, la tacrina (THA; 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridina clorhidrato), donepezil, galantamina, rivastigmina, huperzina A, zanapezil, ganstigmina, fenserina, fenetilnorcimserina (PENC), cimserina, tiacimserina, SPH 1371 (galantamina plus), ER 127528, RS 1259, y F3796.

[0092] El término "combinación" aplicado a los principios activos se usa en la presente memoria descriptiva para definir una única composición farmacéutica (formulación) que comprende ambas drogas de la invención (es decir, un derivado del 1-amino ciclohexano y un AChEI) o dos composiciones farmacéuticas (formulaciones) separadas, donde cada una contiene una sola droga de la invención (es decir, un derivado del 1-amino ciclohexano o un AChEI), para su administración conjunta.

[0093] Dentro del significado de la presente invención, el término "administración conjunta" se usa para referirse a la administración del derivado del 1-amino ciclohexano y el AChEI simultáneamente en una composición, simultáneamente en composiciones diferentes, o en forma secuencial. No obstante, para que la administración secuencial sea considerada "conjunta", el derivado del 1-amino ciclohexano y el AChEI deben ser administrados separados por un intervalo de tiempo que permita igualmente el efecto beneficioso resultante para tratar, prevenir, detener, retardar el comienzo y/o reducir el riesgo de desarrollar un trastorno de conducta asociado a un trastorno del sistema nervioso central (SNC) en un mamífero. Por ejemplo, el derivado del 1-amino ciclohexano y el AChEI deben ser administrados el mismo

día (por ejemplo, cada uno, una o dos veces diarias), preferiblemente separados una hora uno del otro y más preferiblemente en forma simultánea.

[0094] El término "terapéuticamente efectivo" aplicado a dosis o cantidad se refiere a la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una acción deseada al ser administrada a un mamífero que lo necesite. Como se usa en la presente respecto de composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado del 1-amino ciclohexano, el término "cantidad/dosis terapéuticamente efectiva" se usa en forma indistinta con el término "cantidad/dosis neurológicamente efectiva" y se refiere a la cantidad/dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta neurológica efectiva, es decir, mejoría de un trastorno de conducta asociado a un trastorno del SNC cuando se la administra a un mamífero.

[0095] El término "subumbral", cuando se refiere a la cantidad de un principio activo, significa una cantidad inadecuada para producir una respuesta, es decir, una cantidad por debajo de la cantidad mínima efectiva. El término "subóptima" en el mismo contexto, significa una cantidad de un principio activo que produce una respuesta pero no hasta su grado máximo, lo cual sería alcanzado por una cantidad superior.

[0096] La frase "adecuado para uso farmacéutico", cuando se la usa en conexión con composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes que son fisiológicamente tolerables y que típicamente no producen reacciones indeseables cuando se las administra a un mamífero (por ejemplo, humano). Preferiblemente, como se la usa en la presente, la frase "adecuado para uso farmacéutico" significa aprobado por un

organismo regulador de un gobierno estadual o nacional o que figura en la Farmacopea de los Estados Unidos o en otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos y, más particularmente, en seres humanos.

[0097] El término "vehículo" aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el cual se administra un principio activo (por ejemplo, un derivado del 1-amino ciclohexano). Dichos vehículos para uso farmacéutico pueden ser líquidos estériles, como agua, soluciones salinas, soluciones de dextrosa en agua, soluciones de glicerol en agua y aceites, incluyendo los de petróleo y los de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se describen vehículos adecuados para uso farmacéutico en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin, 18ª Edición.

[0098] El término "sujeto", como se lo usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un mamífero (por ejemplo, un roedor, como un ratón o una rata). En particular, el término se refiere a seres humanos que presentan un trastorno de conducta asociado a un trastorno del SNC o a una lesión cerebral, o a alguno de los cuadros de base tratados más arriba en conexión con la agitación en la sección Antecedentes.

[0099] Un "respondedor" se define como un paciente para quien el cambio respecto de la línea de base (sin tratamiento) en alguna subescala clínica, por ejemplo, la escala NPI, es la mejoría. Por ejemplo, un paciente que tiene en la línea de base un NPI superior a 4 y que disminuye con la administración de memantina a un número significativamente más bajo, o a 4 o

menos, es un respondedor. Un respondedor en términos de la escala SIB significa un sujeto para quien el puntaje aumenta con la memantina en comparación con un paciente al que no se le administra memantina. Un respondedor en términos de la escala ADCS-ADL se refiere a un paciente para quien el puntaje aumenta con la memantina en comparación con un paciente al que no se le administra memantina, o que exhibe una mejoría en cualquier síntoma o conducta. La escala ADCS-ADL₁₀ modificada tiene un rango de puntajes de 0 a 54, donde los puntajes más bajos indican mayor deterioro funcional. Un respondedor en términos de la escala CIBCI-plus se define como un paciente para el cual la CIBCI-plus es igual a "marcadamente mejorado", o "mínimamente mejorado" o "sin cambios" después de la administración de memantina. Un puntaje de 1-3 indica mejoría, un puntaje de 4 indica sin cambios y puntajes de 5-7 indican aumento del deterioro.

[00100] En una realización de preferencia, un respondedor de acuerdo con la presente invención es un paciente en el cual los síntomas de conducta mejoran con el tratamiento con un 1-amino ciclohexano en comparación con una población no tratada de control. Por ejemplo, un respondedor sería un paciente que exhibe una reducción en el número de incidentes, una reducción del grado de severidad, o ausencia de ilusiones, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, elación/euforia, apatía/ indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora aberrante, conductas nocturnas, y cambios del apetito/ingesta.

[00101] El término "alrededor de" o "aproximadamente" usualmente significa dentro del 20%, más preferiblemente dentro del 10%, y óptimamente dentro del 5% de un valor o rango dado. Como alternativa, especialmente en

sistemas biológicos, el término "alrededor de" significa dentro de alrededor de un log (es decir, un orden de magnitud), preferiblemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

Formulaciones farmacéuticas y Administración

[00102] En conjunción con los métodos de la presente invención, se suministran también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado del 1-amino ciclohexano (tal como memantina o neramexano), solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChEI) (tal como galantamina, tacrina, donepezil o rivastigmina) y/o además en combinación con un principio activo adicional, por ejemplo, un antipsicótico en el caso en que el trastorno de conducta sea la agitación. Las composiciones de la invención pueden comprender además un vehículo o excipiente (todos adecuados para uso farmacéutico). Dicha combinación de un derivado del 1-amino ciclohexano y un AChEI o antipsicótico puede ser formulada como una única composición o como dos composiciones separadas, que se pueden administrar en forma conjunta. Preferiblemente, se las administra en forma simultánea. Las composiciones se pueden formular para administrarse una vez por día o dos veces por día. Por lo tanto, el derivado del amino ciclohexano se puede administrar dos veces diarias y el AChEI se puede administrar dos veces diarias como una o composición o como dos composiciones diferentes para cada administración. En otra realización, el derivado del amino ciclohexano se puede administrar dos veces diarias y el AChEI se puede administrar una vez diaria (o viceversa). En otra realización, el derivado del amino ciclohexano y el

AChEI se pueden administrar cada uno una vez diaria, como una composición o como dos composiciones diferentes.

[00103] Similares regímenes de administración se pueden usar con un antipsicótico en combinación con un derivado del amino ciclohexano, o en combinación con un derivado del amino ciclohexano y un AChEI. Los antipsicóticos se administran típicamente en diversas dosis, de acuerdo con el tipo de droga. Las siguientes son dosis típicas de antipsicóticos atípicos: clozapina - 300-600 mg/día; olanzapina - 15-20 mg/día; quetiapina - 400-600 mg/día; risperidona 4-8 mg/día; ziprasidona - 80-160 mg/día.

[00104] En las composiciones de la revelación, de preferencia el derivado del 1-amino ciclohexano o la combinación de derivado del 1-amino ciclohexano/ AChEI están presentes en cantidades terapéuticamente efectivas. La cantidad óptima terapéuticamente efectiva deberá determinarse en forma experimental, tomando en cuenta el modo exacto de administración, la forma bajo la cual se administra la droga, la indicación para la que está dirigida la administración, el sujeto involucrado (por ejemplo, peso, estado de salud, edad, sexo, etc.), y la preferencia y experiencia del médico o veterinario tratante. Como se revela en la presente, para la administración a humanos, tanto los derivados del 1-amino ciclohexano como los AChEIs se administran bajo formas adecuadas en dosis que van de alrededor de 1 a 200 mg por día de cada droga. Más específicamente, los derivados del 1-amino ciclohexano se administran preferiblemente en dosis de 5-60 mg/día, y especialmente de 10-40 mg/día; los AChEIs se administran preferiblemente en dosis de 1-40 mg/día, y especialmente de 5-24 mg/día. Asimismo, en algunos casos puede ser deseable administrar uno u otro de los principios activos en una cantidad

subóptima o subumbral, y dicha administración también estaría comprendida por la invención.

[00105] La invención también suministra un método para preparar composiciones farmacéuticas que comprende mezclar un derivado del 1-amino ciclohexano solo o en combinación con un AChEI en cantidades terapéuticamente efectivas y, optativamente, uno o más vehículos y/o excipientes y/o sustancias auxiliares adecuados para uso fisiológico.

Administración

[00106] Los agentes activos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral o transmucosa (por ejemplo, por vía bucal, por inhalación, o por vía rectal) en formulaciones unitarias para administración que contienen vehículos convencionales no tóxicos adecuados para uso farmacéutico. Usualmente, es deseable usar la vía oral. Los agentes activos se pueden administrar por vía oral en forma de cápsula, comprimido o similares, o como formulación semisólida o líquida (*ver* Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 5 Publishing Co., Easton, PA). Los medicamentos administrados por vía oral se pueden administrar bajo la forma de un vehículo de liberación controlada, incluyendo sistemas de difusión controlada, dispositivos osmóticos, matrices de disolución controlada y matrices erosionables/degradables. Usualmente el derivado del 1-amino ciclohexano, es decir, la memantina, constituirá entre el 0,1 y el 99% en peso de la formulación, más específicamente entre el 0,5 y el 20% en peso en formulaciones destinadas a inyección y entre el 0,2 y el 50% en peso en formulaciones adecuadas para la administración oral.

[00107] Para la administración oral bajo la forma de comprimido o cápsula, el componente del principio activo se puede combinar con excipientes no tóxicos adecuados para uso farmacéutico, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores y no reductores, celulosa microcristalina, sulfato de calcio o bifosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o silicio, ácido estérico, estearil fumarato sódico, gliceril behenato, estearato cálcico y); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humidificantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico), agentes colorantes y aromatizantes, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas (tales como acacia, tragacanto o alginatos), sales amortiguadoras, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes de drogas pueden combinarse con vehículos no tóxicos adecuados para uso farmacéutico (por ejemplo, etanol, glicerol, agua), agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico), y similares. También se pueden agregar agentes estabilizantes tales como antioxidantes (BHA, BHT, propil galato, ascorbato sódico, ácido cítrico) para estabilizar las formas farmacéuticas.

[00108] Los comprimidos pueden estar revestidos mediante métodos bien conocidos en el arte. Los núcleos, preparados como se describió anteriormente, también pueden estar revestidos con una solución azucarada concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Como alternativa, los comprimidos pueden estar recubiertos con un polímero conocido para el experto en el arte, donde el polímero está disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil o en una mezcla de solventes orgánicos. A estos revestimientos se pueden agregar colorantes para distinguir fácilmente entre comprimidos que contienen diferentes principios activos o diferentes cantidades de los principios activos.

[00109] Para la formulación de cápsulas de gelatina blanda, los principios activos se pueden mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o con polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los principios activos que utilicen los excipientes antes mencionados para los comprimidos, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados celulósicos o gelatina. En las cápsulas de gelatina dura se pueden incorporar también formas líquidas o semisólidas de la droga.

[00110] Las composiciones de la invención también se pueden introducir en microesferas o microcápsulas, por ejemplo, fabricadas en ácido poliglicólico / ácido láctico (PGLA) (ver, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.814.344; 5.100.669 and 4.849.222; PCT Publicaciones Nos. WO 95/11010 y WO 93/07861). Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o bien pueden presentarse como producto seco para su

reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para conferir liberación controlada o pospuesta del principio activo. Un ejemplo particular de una formulación farmacéutica de liberación controlada está descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 5.366.738.

[00111] Las formulaciones líquidas para uso oral pueden tener forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen desde alrededor del 0,2% hasta alrededor del 20% en peso de los principios activos descritos en la presente, correspondiendo el resto a azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Optativamente, dichas formulaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por el experto en el arte.

[00112] Los principios activos se pueden administrar también en la forma de sistemas de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Como es bien conocido, los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

[00113] Las drogas de la invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que van acopladas moléculas del compuesto. Los principios activos también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de la droga dirigida a un blanco. Dichos polímeros pueden incluir la polivinilpirrolidona, piran copolímero, polihidroxipropil metacrilamida fenol, polihidroxietilaspártamida fenol o polietileno óxido polisina sustituida con

radicales palmitoil. Además, la droga activa se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para obtener la liberación controlada de una droga, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros del ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

[00114] Para la administración por inhalación, los elementos terapéuticos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de aerosol en inhaladores presurizados o nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso del aerosol presurizado, la dosis unitaria se puede determinar suministrando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina, para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular con una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

[00115] Las formulaciones de la invención se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía intravenosa (i.v.), intracerebroventricular (i.c.v.), subcutánea (s.c.), intrapentoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subdérmica (s.d.), o intradérmica (i.d.), por inyección directa mediante, por ejemplo, una inyección en bolo o una infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas, o en envases para dosis múltiples, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como excipientes, suspensiones soluciones o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes para

la fórmula tales como agentes para suspensión, estabilización y/o dispersión. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

[00116] Las soluciones para usos parenterales por inyección se pueden preparar en una solución acuosa de una sal hidrosoluble adecuada para uso farmacéutico de los principios activos, preferiblemente en una concentración desde alrededor del 0,5% hasta alrededor del 10% en peso. Estas soluciones también pueden contener agentes estabilizantes y/o agentes amortiguadores y pueden ser convenientemente suministradas en ampollas unitarias con diversas dosis.

[00117] Las formas farmacéuticas para uso rectal pueden ser soluciones o suspensiones, o bien pueden prepararse en forma de supositorios o de enemas a retener que comprenden los principios activos mezclados con una base grasa neutra, o en cápsulas rectales de gelatina que comprenden los principios activos en una mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina.

[00118] Como se revela en la presente memoria descriptiva, un derivado del 1-amino ciclohexano, optativamente con un AChEI, se puede mezclar con excipientes adecuados para uso farmacéutico y compatibles con los principios activos. Además, si se desea, las preparaciones pueden incluir también cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como agentes humidificantes o emulsificantes, agentes amortiguadores del pH y/o agentes que aumentan la efectividad de la composición farmacéutica. Estas moléculas auxiliares se pueden administrar por vía sistémica o local como proteínas o por expresión de un vector que codifica para la expresión de la molécula. Las

técnicas antes descritas para la administración de derivados del 1-amino ciclohexano y los AChEIs también se pueden emplear para la administración de las moléculas auxiliares.

[00119] Si bien los principios activos de la presente invención se pueden administrar en dosis divididas, por ejemplo, dos o tres veces al día, se prefiere una única dosis diaria del derivado del 1-amino ciclohexano y del AChEI, administrando una dosis única diaria de ambos principios en una composición o en dos composiciones separadas, siendo más preferible administrarlas simultáneamente.

[00120] La presente invención también incluye un proceso para preparar composiciones farmacéuticas que comprende combinar un derivado del 1-amino ciclohexano y/o un AChEI con un vehículo y/o excipiente adecuado para uso farmacéutico.

[00121] Las dosis diarias adecuadas de memantina para uso terapéutico en seres humanos son de alrededor de 0,01-10 mg/kg de peso para la administración oral y de 0,001-10 mg/kg de peso para la administración parenteral.

[00122] Las cantidades específicas preferidas del derivado del 1-amino ciclohexano que se pueden usar en las dosis unitarias de la invención incluyen, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, y 20 mg de memantina y 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, y 40 mg de neramexano. Las cantidades específicas preferidas del AChEI que se pueden usar en las dosis unitarias de la invención incluyen, por ejemplo, 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg y 6 mg de rivastigmina; 4 mg, 8 mg y 12 mg de galantamina, y 5 mg y 10 mg de donepezil.

[00123] En una realización, se pueden administrar comprimidos recubiertos de 5 o 10 mg de memantina dos veces diarias para un rango de dosis de 10-40 mg/día. No obstante, se pueden administrar y se han administrado dosis más bajas y más altas dentro del rango de 5-100 mg/día y del rango más amplio de 5-200 mg/día.

[00124] La Invención también suministra un pack o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que contienen uno o más de los principios de las formulaciones de la invención. En una realización relacionada, la presente invención suministra un kit para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención, donde dicho kit comprende un derivado del 1-amino ciclohexano en un primer envase, y un AChEI en un segundo envase y, optativamente, instrucciones para mezclar las dos drogas y/o para administrar las composiciones. Cada envase del kit puede optativamente incluir también uno o más vehículos y/o excipientes y/o sustancias auxiliares adecuadas para uso farmacéutico. Asociada con dicho(s) envase(s) puede haber una nota bajo la forma prescrita por el organismo estatal que regula la fabricación, uso y venta de productos farmacéuticos o biológicos donde figure la aprobación por el organismo de la fabricación, uso o venta para la administración a seres humanos.

[00125] Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un pack o un dispositivo dispensador que puede contener una o más dosis unitarias con el principio activo. El pack, por ejemplo, puede comprender una lámina metálica o plástica, como un blíster. El pack o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para la administración. Las composiciones de la invención formuladas en un vehículo compatible para uso

farmacéutico también se pueden preparar, colocar en un envase adecuado y etiquetar para el tratamiento de un cuadro para el que están indicadas.

Determinación de la dosis efectiva y evaluaciones de seguridad

[00126] De acuerdo con los métodos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran a un paciente en dosis terapéuticamente efectivas, preferiblemente con mínima toxicidad. En la Sección titulada "Definiciones" figuran las definiciones de los términos "dosis neurológicamente efectiva" y "dosis terapéuticamente efectiva". Preferiblemente, el derivado del 1-amino ciclohexano, solo o en combinación con el AChEI, se usan cada uno en una dosis que, al combinarse, suministran un efecto mejorado, más preferiblemente un efecto no observado con la administración de cada agente solo.

[00127] La eficacia de los derivados del 1-amino ciclohexano de la invención se puede determinar usando pruebas farmacológicas *in vitro* tales como mediciones del desplazamiento de la ligadura del [³H]MK-801 en tejido de cerebro de rata o humano, el bloqueo de los canales del receptor NMDA en neuronas cultivadas y sistemas de expresión heterólogos, efectos anticonvulsivantes *in vivo*, correlación entre bloqueo del canal y acción anticonvulsivante, protección contra la isquemia cerebral, protección contra la mortalidad inducida por NMDA, etc. (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos N° 5.061.703).

[00128] La eficacia de los AChEIs de la invención se puede determinar *in vitro* usando métodos bien conocidos como la valoración espectrofotométrica de la actividad de la AChE descrita por Ellman *et al.*

(*Biochem. Pharmacol.*, 7: 86-95, 1961; *ver también Wenk et al.*, *Life Sci.*, 2000, 66:1079-1083).

[00129] Siguiendo metodologías bien establecidas en el arte, las dosis efectivas y la toxicidad de los compuestos y composiciones de la presente invención, que tuvieron buen desempeño en las pruebas *in vitro*, se determinan después en estudios preclínicos usando modelos de animales pequeños (por ejemplo, ratones o ratas) en los que se ha encontrado que tanto los derivados del 1-amino ciclohexano como los AChEIs son terapéuticamente efectivos y en los que estas drogas se pueden administrar por las mismas vías propuestas para los ensayos clínicos en seres humanos.

[00130] Respecto de cualquier composición farmacéutica usada en los métodos de la invención, la dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente a partir de modelos animales para alcanzar un rango de concentración en plasma circulante que incluye la CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto ensayado que alcanza la inhibición máxima de la mitad de la actividad del receptor NMDA y/o de la actividad enzimática de la AChE en las áreas relevantes del cerebro). Las curvas de dosis respuesta obtenidas de sistemas animales se usan después para determinar las dosis de ensayo para los estudios clínicos iniciales en seres humanos. En las determinaciones de seguridad de cada composición, la dosis y la frecuencia de administración deben satisfacer o superar las previstas para usar en el ensayo clínico.

[00131] Como se revela en esta memoria descriptiva, la dosis de los componentes de las composiciones de la presente invención se determina para asegurar que la dosis administrada en forma continua o intermitente no

supere una cantidad determinada después de evaluar los resultados en animales de laboratorio y las condiciones individuales de un paciente. Naturalmente, una dosis específica varía de acuerdo a la vía de administración, a las condiciones de un paciente o un sujeto animal, tales como la edad, el peso, el sexo, la sensibilidad, la alimentación, el período de administración, las drogas usadas en combinación y la gravedad de la enfermedad. La dosis adecuada y los tiempos de la administración bajo ciertas condiciones se pueden determinar mediante el ensayo basado en los índices antes descritos, pero pueden ser redefinidos y decididos en última instancia de acuerdo con el criterio del profesional y las circunstancias de cada paciente (edad, estado general, severidad de los síntomas, sexo, etc.) conforme a técnicas estándar de la clínica. Como se revela en la presente, la dosis apropiada de un derivado del 1-amino ciclohexano está generalmente en el rango de 0,05-1,00 mg por kg de peso, y la dosis apropiada de un AChEI está generalmente en el rango de 0,015-0,57 mg por kg de peso.

[00132] La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones de la invención se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en animales de experimentación, por ejemplo, determinando la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, que se puede expresar como la relación DE_{50}/DL_{50} . Se prefieren las composiciones que presentan grandes índices terapéuticos.

[00133] Los datos obtenidos en estudios con animales se pueden usar para formular un rango de dosis para uso en seres humanos. Las dosis

terapéuticamente efectivas de los derivados del 1-amino ciclohexano y de los AChEIs en seres humanos se encuentran preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluye la DE_{50} con escasa o nula toxicidad. Por ejemplo, dicha concentración circulante terapéuticamente efectiva para la memantina es de 1 μ M y para la tacrina (AChEI) es de 8-30 nM (Roberts *et al* , Eur. J. Clin. Pharmacol., 1998, 54: 721-724). La dosis puede variar dentro de este rango, de acuerdo con la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. Idealmente, deberá usarse diariamente una dosis única de cada droga.

[00134] La combinación de drogas de la invención no solamente es altamente efectiva a dosis relativamente bajas, sino que también posee baja toxicidad y produce escasos efectos secundarios. En realidad, el único efecto secundario habitual de los AChEIs de la invención es una irritación gástrica menor (por ejemplo, náuseas, diarrea o vómitos), mientras que el efecto secundario más común que resulta del uso de los derivados del 1-amino ciclohexano de la invención es un deterioro motor y cognitivo menor (reflejado, por ejemplo, en náuseas, vómitos, mareos o confusión).

EJEMPLOS DE TERAPIAS

[00135] Los siguientes Ejemplos de Terapias ilustran la invención, sin limitar su alcance.

EJEMPLO DE TERAPIA 1: Efecto de la memantina sobre los resultados de conducta en pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer moderada a severa

[00136] Pacientes que sufrían de EA moderada a severa fueron randomizados a placebo o 20 mg de memantina diarios durante 28 semanas.

Las variables primarias de eficacia fueron la Impresión de Cambios basada en Entrevistas con el Clínico [*The Clinician's Interview-Based Impression of Change*] incluyendo la información del cuidador (CIBCI-Plus), y el Inventario del Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer – Actividades de la Vida Diaria [*The Alzheimer's disease Cooperative Study-Activities of Daily Living*], modificado para la demencia severa (ADCS-ADL). Las variables secundarias de eficacia incluyeron la Batería para Deterioro Severo [*Severe Impairment Battery*] (SIB) y el Inventario Neuropsiquiátrico [*Neuropsychiatric Inventory*] (NPI). Se evaluaron las diferencias de tratamiento entre la línea de base y el punto final. Las observaciones incompletas se consignaron usando la observación previa más reciente (última observación llevada a cabo – LOCF). Los resultados se analizaron también usando únicamente los valores observados, en los que no se sustituyeron los valores faltantes (Análisis de Casos Observados (OC)). Se randomizaron pacientes con EA (N = 252), (67 por ciento mujeres, edad media = 76 años), de 32 centros en los Estados Unidos. De este número, 181 completaron el estudio (72 por ciento) y fueron evaluados en la semana 28. Setenta y un pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento (42 placebo, 29 memantina). El cambio en el CIBCI-Plus favoreció a la memantina sobre el placebo ($p = 0,06$ LOCF, $P = 0,03$ OC). Los pacientes tratados con memantina se deterioraron menos que los tratados con placebo en el ADCS-ADL ($p = 0,02$ LOCF, $P = 0,003$ OC) y el SBI ($p = <0,001$ LOCF, $P = 0,002$ OC). Los cambios en los puntajes del NPI en la semana 28 fueron estadísticamente significativos. De acuerdo con el tipo de análisis, este beneficio se encontró en dos dominios: agitación ($p = 0,008$ LOCF) e ilusiones ($p = 0,04$ LOCF) o en agitación únicamente ($P = 0,023$ OC).

El hallazgo para la agitación también se presentó en el análisis dicotomizado para pacientes tratados con memantina con y sin síntomas de conducta en la línea de base. La memantina no se asoció con reacciones adversas significativas. Este estudio respalda el enfoque de tratamiento antilglutamatérgico en la EA moderada a severa, fase asociada con angustia del paciente y sobrecarga para el cuidador y para la cual no se dispone de otros tratamientos y el tratamiento de trastornos de conducta asociados con la misma.

Métodos

Pacientes

[00137] Se reclutaron pacientes comunitarios de al menos 50 años de edad con EA probable de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) (American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed. Washington. American Psychiatric Association; 1994.) y los criterios del National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM, *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurology 1984;34:939-44). Los criterios de elegibilidad incluyeron: puntajes en el examen Mini-Mental State (MMSE) en la línea de base de 3 – 14 (Folstein MF, Folstein, SE, McHugh, PR, Mini-mental state. *A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiat Res 1975;12:189-98.), estadio 5 o 6 en la Escala Global de Deterioro [*'Global Deterioration Scale'*]

(GDS) (Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T, The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 1982;139:1136-9.), y un estadio de 6a o superior en instrumento Functional Assessment Staging (FAST) (Sclan SG, Reisberg B, *Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality*. Int Psychogeriatr 1992;4 Suppl 1:55-69.), lo que significa la presencia de déficit relacionados con demencia en la capacidad de realizar una o más actividades básicas de la vida diaria. Los pacientes tenían cuidadores confiables y tomografía computada (TC) o imagen por resonancia magnética (IRM) reciente (dentro de los 12 meses previos).

[00138] Se excluyeron pacientes con demencia vascular, demencias o enfermedad neurológica significativa secundarias a cuadros que no eran EA, trastorno depresivo mayor o un puntaje > 4 en la Hachinski Ischemic Rating Scale (HIS) modificada (Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. *Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias*. Ann Neurol 1980;7:486-8.). Se excluyeron pacientes que tenían concomitantemente comorbilidades médicas o anomalías de laboratorio significativas, al igual que pacientes que recibían medicaciones específicas concomitantes (anticonvulsivantes, agentes anti parkinsonianos, hipnóticos, ansiolíticos, neurolepticos, colinomiméticos o cualquier otro compuesto en investigación). Fueron elegibles pacientes estabilizados con antidepresivos durante un mínimo de 2 meses, admitiéndose el hidrato de cloral como sedante/hipnótico, pero no dentro de las 24 horas previas a una evaluación.

Diseño del estudio

[00139] En este estudio de 28 semanas, doble ciego con grupos paralelos, los pacientes fueron randomizados para recibir memantina (20 mg/día) o un placebo idéntico. La randomización se estratificó por sitio usando RANCODE versión 3.1 y en bloques de 4, con los sitios ciegos para el proceso de randomización. Los pacientes fueron retirados de sus tratamientos randomizados si su continuación representaba un riesgo médico en opinión del médico del estudio o si declinaban continuar participando. A los que interrumpieron prematuramente se les pidió que completaran las mediciones de punto final en el momento de la terminación precoz y que regresaran para una "visita de recuperación por abandono" a las 28 semanas, que incluyó todas las evaluaciones de punto final.

Variables de eficacia

[00140] Las variables de eficacia preestablecidas fueron: (1) puntaje global en Impresión de Cambios basada en Entrevistas con el Clínico más Información del cuidador (CIBCI-Plus), (2) variación respecto de la línea de base en el Inventario de Actividades de la Vida Diaria (ADCS-ADL) modificado para demencia más severa (ADCS-ADLsev), (3) la SIB (Severe Impairment Battery) y (4) el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI). Véase más arriba la descripción de estas escalas de evaluación clínica. Las evaluaciones se realizaron en la línea de base, en la mitad del estudio (Semana 12) y al final del tratamiento (Semana 28) o a la interrupción precoz, con una visita de recuperación por abandono a las 28 semanas, cuando fue posible.

Procedimientos estadísticos y poblaciones para el análisis

[00141] El análisis de eficacia predefinido se basó en los pacientes randomizado que recibieron por lo menos una evaluación posterior a la de línea

de base. Este análisis incluyó a los que completaron el estudio y a los que interrumpieron prematuramente su tratamiento randomizado. Para estos últimos, la observación de eficacia en la semana 28 se imputó según la última observación disponible (LOCF) (Gillings D, Koch G. The application of the principle of intent-to-treat to the analysis of clinical trials. Drug Inf J 1991;25:411-424.). También se realizaron análisis adicionales para hacer el ajuste por los valores faltantes. Asimismo, se realizó un análisis de casos observados (OC) basado en todos los pacientes randomizados disponibles para evaluación en la semana 28. Los resultados de eficacia se analizaron con la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para muestras independientes, usando el cambio respecto de la línea de base. No se hicieron análisis provisionales. El grupo respondedor preespecificado se definió como los pacientes que mejoraron o que no exhibieron deterioro según el CIBCI-Plus y que mejoraron o no se deterioraron según la ADCS-ADLsev o la SIB. En el análisis de seguridad se incluyó a todos los pacientes. Todos los valores de p informados son bilaterales.

Resultados

Población del estudio

[00142] De los 345 pacientes, 252 fueron randomizados. Setenta y uno de los pacientes (42 placebo, 29 memantina) interrumpieron su tratamiento randomizado antes de la semana 28, y los restantes 181 completaron la porción doble ciego del estudio. Cinco sujetos fueron excluidos del análisis ADCS-ADL (CIBCI-plus) por falta de evaluaciones posteriores a las de línea de base. Únicamente 5 de los 71 sujetos que interrumpieron regresaron para la visita de recuperación por abandono en la semana 28. Las interrupciones

prematuras se debieron a reacciones adversas en el 17 por ciento de los pacientes tratados con placebo y en el 10 por ciento de los tratados con memantina.

[00143] El puntaje medio MMSE de línea de base para esta población del estudio fue de 7,9.

Ejemplo 1: Características demográficas

Población para análisis de seguridad	Placebo (n=126)	Memantina (n=126)
Hombres/Mujeres	47/79	35/91
Edad media, años	76,3	75,9
Raza- Caucásica, n (%)	115 (91%)	112 (89%)
Puntaje medio MMSE (DS)	8,05 (3,6)	7,72 (3,7)
Puntaje medio SIB (DS)	68,3 (20,8)	65,9 (22,5)
Puntaje medio ADCS-ADL (DS)	27,4 (10,8)	26,8 (8,2)

MMSE = Mini-Mental State Examination
SIB = Severe Impairment Battery
ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Inventory

Eficacia

[00144] Se evaluaron para las variables de eficacia los puntajes en la línea de base y los resultados de los análisis LOCF y OC. Los puntajes CIBCI-Plus en el punto final (diferencia media 0,3; P = 0,06) y en la semana 28 (diferencia media 0,4; P = 0,03) respaldaron la efectividad de la memantina.

[00145] Los puntajes totales ADCS-ADL en la línea de base fueron similares en ambos grupos (27,4 en grupo placebo y 26,8 en grupo memantina). En el punto final y la semana 28, hubo significativamente menos

deterioro en el grupo memantina (LOCF, diferencia media $-2,1$; $P = 0,02$; y OC, diferencia media $-3,4$; $P = 0,003$) en comparación con el placebo

[00146] Los puntajes totales en la SIB en línea de base fueron similares para ambos grupos (27,4 en grupo placebo y 26,8 en grupo memantina). En el punto final y semana 28, hubo significativamente menos deterioro en el grupo memantina (LOCF, diferencia media $-2,1$; $P = 0,02$; y OC, diferencia media $-3,4$; $P = 0,003$) en comparación con el placebo.

[00147] Se analizaron los datos del NPI por puntaje total y dominios incluyendo a todos los pacientes, y posteriormente se dicotomizó por pacientes con y sin síntomas de conducta en la línea de base. El puntaje total del NPI indicó un beneficio para los pacientes tratados con memantina en comparación con los pacientes tratados con placebo. De acuerdo con el tipo de análisis, este beneficio se encontró en dos dominios: agitación ($p = 0,008$ LOCF) e ilusión ($p = 0,04$ LOCF) o para agitación solamente ($p = 0,023$ OC, Cf. Tabla 1). El hallazgo para la agitación también apareció en el análisis dicotomizado para los pacientes tratados con memantina con y sin síntomas de conducta en línea de base. Congruente con los resultados del dominio agitación del NPI fue la observación de que fueron significativamente menos los pacientes tratados con memantina que experimentaron una reacción adversa de agitación en comparación con el grupo placebo (18% vs 32%, respectivamente; $p = 0,02$), a pesar de que había más pacientes del grupo memantina que del grupo placebo que presentaban síntomas de conducta en la línea de base.

Tabla 1: Cambio (línea de base a semana 28) en el NPI, por dominio, en pacientes con Alzheimer tratados con memantina.

NPI por dominio, ITT, OC

DOMINIO	placebo	memantina	valor de p para el cambio
Ilusiones	0,33	-0,38	0,085410
Alucinaciones	-0,04	0,47	0,252547
Agitación/Agresión	0,87	-0,01	0,023283
Depresión/difusión	0,63	0,00	0,398710
Ansiedad	0,27	0,51	0,509252
Elación/euforia	0,25	0,18	0,217971
Apatía/Indiferencia	-0,12	-0,25	0,929020
Desinhibición	-0,11	-0,53	0,336992
Irritabilidad/Labilidad	0,15	0,04	0,574638
Cond. mot. aberr.	0,15	0,01	0,945476
Cond. Nocturnas	0,48	0,05	0,586877
Cambio Apet /Ingesta	0,02	0,00	0,590741

ITT: análisis de población del estudio con intención de tratar

OC: casos observados

Discusión

[00148] Este estudio ofrece evidencias de que la modulación del receptor NMDA para reducir la excitotoxicidad inducida por glutamato alivia síntomas de conducta en la EA. Este novedoso enfoque neuroquímico es diferente del mecanismo colinomimético que tienen todos los tratamientos actualmente aprobados para la EA y los trastornos de conducta asociados con la misma.

[00149] Los análisis de respondedores (tasas de respondedores individuales) se realizan a menudo para evaluar la relevancia clínica de los resultados. En el presente estudio se observó una diferencia significativa en los criterios predefinidos de respondedor en múltiples puntos finales. Los efectos del tratamiento observados en las áreas de cognición y funcionalidad parecieron trasladarse a la mitigación de síntomas de conducta (menos agitación en los reportes AE) y para el cuidador (menos horas de asistencia).

EJEMPLO DE TERAPIA 2: Efecto de la memantina administrada en combinación con donepezil sobre los resultados de conducta en pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer moderada a severa

[00150] Se realizó un ensayo clínico controlado de 24 semanas doble ciego en pacientes con Alzheimer moderada a severa (N = 404) que estaban tratados con donepezil y fueron randomizados para recibir además memantina o placebo. Los síntomas de conducta se evaluaron con el NPI, que se administró en la línea de base, en la Semana 12 y en la última visita (Semana 24). El ensayo clínico ya había establecido los beneficios de la memantina sobre las mediciones funcionales, cognitivas y globales. El análisis estadístico se basó en la población ITT usando los criterios de última observación llevada a cabo (LOCF) y casos observados (OC).

[00151] Los beneficios terapéuticos de la combinación de memantina con una dosis estable de un AChEI de uso habitual en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa (media de 10 en el MMSE al ingreso) se observaron en las mediciones de conducta (NPI). De los 12 dominios de conducta con un solo ítem medidos por el NPI, el tratamiento con memantina produjo una significativa mejoría en agitación/agresión, irritabilidad/labilidad, y cambio de apetito/ingesta en comparación con el placebo.

Métodos

Participantes

[00152] En este estudio se enrolaron cuatrocientos cuatro pacientes con diagnóstico de EA probable de acuerdo con los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke -

Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), en estadios moderados a severos de la enfermedad. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: puntaje Mini-Mental State Examination (MMSE) de 5-14 en la selección y en la línea de base; edad mínima de 50 años, IRM o TC reciente compatible con un diagnóstico de probable EA; que estuvieran recibiendo terapia con un AChEI, que por protocolo se estableció que debía ser el donepezil, durante más de 6 meses antes del ingreso al estudio y con una dosis estable (5-10 mg/día) durante un mínimo de 3 meses previos al ingreso al estudio; un cuidador experto y confiable para acompañar al paciente a las visitas de la investigación y vigilar la administración del agente en investigación durante el estudio; residencia en la comunidad; ambulatorio o ambulatorio asistido (es decir andador o bastón); y estado clínico general estable.

[00153] Los pacientes fueron excluidos por causas clínicamente significativas: déficit de B12 o folato; enfermedad pulmonar, gastrointestinal, renal, hepática, endócrina o cardiovascular activa; otros trastornos psiquiátricos o del sistema nervioso central; evidencia en TC o IRM de trastornos clínicamente significativos del sistema nervioso central distintos de probable EA; demencia complicada por otra enfermedad orgánica; o un puntaje en la Escala de Isquemia de Hachinski 30 modificada superior a 4 en la selección.

Intervenciones

[00154] Se trató de un ensayo clínico prospectivo, randomizado, controlado con placebo, con brazos paralelos y dosis fijas en el que los participantes fueron asignados a tratamiento doble ciego durante 24 semanas con una fase de preparación de 1-2 semanas de simple ciego antes de la randomización. La dosis inicial de memantina fue de 5 mg/día, escalonándose

hasta 20 mg/día en el curso de las primeras 3 semanas de tratamiento doble ciego. Todos los pacientes debían mantener durante todo el estudio su terapia con el AChEI definido en el protocolo con la dosis que tomaban al ingreso. Desde la semana 3 hasta el final de la semana 8 del tratamiento doble ciego se autorizaron ajustes transitorios de la dosis de memantina en pacientes que experimentaron reacciones adversas limitantes de la dosis. Para todos los pacientes tratados con memantina fue obligatorio recibir la dosis objetivo de 20 mg/día al finalizar la semana 8, y los pacientes que no toleraban dicha dosis objetivo fueron retirados del estudio.

[00155] Los pacientes fueron asignados al azar en bloques permutados en relación cuatro a uno de los dos tratamientos. La medicación cegada del estudio fue suministrada a cada centro del estudio para ser dispensada en blísteres en cada visita. No se registró ningún desenmascaramiento durante el estudio. El monitoreo de la adherencia se realizó mediante el recuento de comprimidos, y más del 95% de ambos grupos de tratamiento exhibió una >75% (95% en el grupo de tratamiento placebo/AChEI y 96,5% en el grupo de tratamiento memantina/AChEI).

Objetivos

[00156] El objetivo primario fue comparar la eficacia de la memantina con el placebo en pacientes con demencia del tipo Alzheimer moderada a severa que recibían dosis estables de un AChEI. Los objetivos secundarios fueron examinar otras mediciones de eficacia y evaluar la seguridad y tolerancia de la memantina en estos pacientes.

Resultados

[00157] Se obtuvieron mediciones de cognitivas, funcionales, globales y de conducta en la selección, línea de base y al finalizar las semanas 4, 8, 12, 18, y 24. Los participantes que interrumpieron prematuramente fueron vistos para una evaluación final. Los parámetros de eficacia fueron el cambio respecto de la línea de base en el SIB, en un puntaje del Inventario modificado ADCS-ADL en la semana 24, y en el NPI. En este caso se usó la versión de 12 ítems del NPI, con un puntaje total entre 0-144. Los puntajes más altos reflejan mayor sintomatología. El NPI se evaluó en la línea de base, al finalizar la semana 12 y en la visita final.

Tamaño de la muestra

[00158] Asumiendo un efecto de la muestra de 0,35, la muestra de un tamaño de al menos 170 pacientes en cada grupo de tratamiento suministró una potencia del 90% en un nivel alfa de 0,05 (bilateral), basado en una prueba de t de dos muestras para el cambio entre la línea de base y la Semana 24 para los puntajes de la SIB y del Inventario ADCS-ADL.

Métodos estadísticos

[00159] En el análisis estadístico se consideraron tres poblaciones. La población randomizada estaba integrada por todos los participantes randomizados en el estudio ($n = 404$); la población de seguridad estaba integrada por todos los participantes randomizados que recibieron por lo menos una dosis de la medicación doble ciego del estudio ($n = 403$); la población por Intención de Tratar (ITT) estaba integrada por los participantes de la población de seguridad que completaron por lo menos una evaluación posterior a la de línea de base con la SIB o el ADCS-ADL ($n = 395$). Todos los análisis de eficacia se basaron en la población ITT. Los análisis de eficacia primaria se

realizaron usando el criterio de Última Observación llevada a cabo (LOCF) para la Imputación de los datos faltantes. Se realizaron análisis de respaldo usando el criterio de Caso Observado (OC).

Resultados

Participantes

[00160] De los 404 pacientes que ingresaron al estudio, 201 fueron asignados a placebo/AChEI y 203 a memantina/AChEI. Fueron más los participantes en el grupo memantina/AChEI (n = 172; 85,1%) que completaron el estudio que los del grupo placebo/AChEI (n = 150; 74,6%, p = 0,011). Las características demográficas y clínicas de los dos grupos en la línea de base se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas en la línea de base

Población de seguridad		
	<i>Placebo/AChEI</i> (n=201)	<i>Memantina/AChEI</i> (n=202)
Hombres/Mujeres	67/134	74/128
Edad media, años (DS)	75,5 (8,73)	75,5 (8,45)
Peso medio, lbs (DS)	146,0 (31,07)	155,5 (31,49) **
Raza – Caucásica, n (%)	186 (92,5)	182 (90,1)
Otros cuadros médicos activos, n (%)	200 (99,5)	201 (99,5)
Puntaje medio MMSE (DS)	10,2 (2,98)	9,9 (3,13)
Población Intención de Tratar		
	<i>Placebo/AChEI</i> (n=197)	<i>Memantina/AChEI</i> (n=198)
Puntaje medio SIB (DS)	79,8 (14,18)	77,8 (15,46)

Puntaje medio ADCS-ADL (DS)	36,2 (9,32)	35,9 (9,75)
Puntaje medio NPI (DS)	13,8 (12,83)	13,7 (14,11)
Puntaje medio BGP dependencia cuidador (DS)	9,2 (5,99)	8,9 (5,83)
Duración media del tratamiento con AChEI, semanas (DS)	129 (70,3)	126 (64,9)
Dosis media del AChEI†, mg (DS)	9,49 (1,88)	9,25 (1,79)

**p< 0,01 vs placebo/AChEI

† Donepezil

MMSE = Examen Mini-Mental State

SIB = Batería para Deteroro Severo

ADCS-ADL = Alzheimer’s Disease Cooperative Study - Inventano Actividades Vida Diaria

NPI = Inventano Neuropsiquiátrico

BGP = Escala Puntaje Conducta para Pacientes Geriátricos

Eficacia

[00161] Como se presenta a continuación, se observaron beneficios estadísticamente significativos con el tratamiento combinado de memantina/AChEI sobre el tratamiento con placebo/AChEI en todas las mediciones de resultados. En la Tabla 3 se resumen los resultados de eficacia en la semana 24 y en el punto final, presentándose los resultados para la población ITT usando los criterios OC y LOCF.

Tabla 3. Resultados de eficacia en la Semana 24 (OC) y en el punto final (LOCF)

Evaluación: Media de Mínimos cuadrados de cambios respecto de la línea de base	PLACEBO/ACHEI		MEMANTINA/ACHEI	
	LOCF (ES) (n)	OC (ES) (n)	LOCF (ES) (n)	OC (ES) (n)
SIB	-2,5 (0,69)(198)	-2,4 (0,74)(153)	0,9 (0,67) (198) ***	1,0 (0,70) (171) ***

ADCS-ADL	-3,4 (0,51)(197)	-3,3 (0,55)(152)	-2,0 (0,50) (198) *	-1,7 (0,51) (172) *
CIBCI-Plus†	4,86 (0,075)(198)	4,84 (0,087)(152)	4,41 (0,074) (198) *	4,38 (0,081) (172)*
NPI	3,7 (0,99)(189)	2,9 (1,06)(152)	-0,1 (0,98) (193) **	-0,5 (0,99)(171)**
Subescala dependencia cuidador BGP	2,3 (0,38)(179)	2,2 (0,40)(151)	0,8 (0,37) (185) ***	0,6 (0,37)(172)***

*p<.05; **p<.01, ***p<.001 vs. placebo/AChEI
† media aritmética
ITT = población Intención de Tratar
ES = Error Standard
OC = criterio Caso Observado
LOCF = Última observación llevada a cabo
SIB = Batería para Detenoro Severo
ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Inventano Actividades Vida

Diana
CIBCI-Plus = Impresión de Cambio del Clínico más Información Cuidador
NPI = Inventario Neuropsiquiátrico
BGP = Escala Puntaje Conducta para Pacientes Geriátricos

[00162] Los análisis usando el criterio LOCF mostraron un beneficio estadísticamente significativo de la memantina/AChEI por sobre el tratamiento con placebo/AChEI en la SIB (p< 0,001) y el ADCS-ADL (p = 0,028), al igual que los análisis usando el criterio OC (p < 0,001 para la SIB, p = 0,020 para el ADCS-ADL).

[00163] El puntaje total NPI fue significativamente menor para el grupo memantina/AChEI en comparación con el grupo placebo/AChEI en la semana 24 (p< 0,01 aplicando criterios OC y LOCF), lo que representa menos trastornos de conducta y síntomas psiquiátricos entre los pacientes del grupo memantina/AChEI. El cambio medio de los puntajes totales NPI en el curso del tiempo demuestra que la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa en la semana 12 (p < 0,001 aplicando OC) y en la semana 24 (p = 0,01 aplicando OC), así como en el punto final (p = 0,002 aplicando LOCF).

[00164] Los síntomas de conducta se evaluaron usando el NPI administrado en la línea de base y la semana 24. Hubo una diferencia de tratamientos estadísticamente significativa como una reducción de los

trastornos de conducta y los síntomas psiquiátricos en los pacientes tratados con memantina y un empeoramiento en los pacientes tratados con placebo. Los dominios del NPI que demostraron diferencias de tratamientos estadísticamente significativas en la semana 24 fueron agitación/agresión ($p \leq 0,001$) e irritabilidad/labilidad ($p \leq 0,003$). Ver la Tabla 4.

Tabla 4: Cambio (línea de base a semana 24) en el NPI por dominio, en pacientes tratados con memantina y donepezil

NPI por dominio, ITT, OC			
DOMINIO	Placebo/AChEI	Memantina/AChEI	valor de p para el cambio
Ilusiones	0,3	0,1	0,321
Alucinaciones	0,1	0,1	0,804
Agitación/Agresión	0,7	-0,2	<0,001
Depresión/distona	0,0	0,1	0,866
Ansiedad	0,0	-0,1	0,661
Elación/euforia	0,0	0,0	0,610
Apatía/indiferencia	0,2	-0,4	0,090
Desinhibición	0,1	0,0	0,499
Irritabilidad/Labilidad	0,6	-0,2	0,003
Cond. mot. aberr.	0,2	0,3	0,884
Cond. nocturnas	0,4	0,0	0,073
Cambio apet./ingesta	0,1	-0,3	0,159

ITT- población del estudio con intención de tratar

OC – casos observados

Discusión

[00165] Este fue el primer estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo que examinó los beneficios de la terapia doble con un antagonista del receptor NMDA en pacientes EA que tomaban una dosis estable de un AChEI definido por el protocolo en pacientes EA. El tratamiento con memantina/AChEI fue superior al tratamiento con placebo/AChEI en pacientes con EA moderada a severa que residían en la comunidad. Las mediciones de función cognitiva, actividades de la vida diaria, conducta y

estado clínico global mejoraron significativamente con la combinación de memantina y el AChEI en comparación con placebo/AChEI. El tratamiento con memantina/AChEI se acompañó de mejor función cognitiva en comparación con los valores de línea de base, mientras que el tratamiento placebo/AChEI se asoció con declinación cognitiva progresiva a lo largo de los 6 meses del ensayo clínico.

Conclusión

[00166] Los resultados de este ensayo clínico confirman la seguridad y eficacia de la memantina para el tratamiento de trastornos de conducta en pacientes con EA moderada a severa y demuestran que en estos pacientes el tratamiento con memantina concomitantemente con el AChEI es superior al tratamiento con el AChEI solo.

EJEMPLO DE TERAPIA 3

[00167] Este ejemplo presenta los resultados de los cinco (5) ensayos clínicos, dos de los cuales están descritos anteriormente en el Ejemplo 1 (MZ-9065) y el Ejemplo 2 (MD-02). Asimismo, se presentan los resultados de dos ensayos clínicos adicionales: MD-01, MD10 y MD-12.

[00168] **MD-01:** El MD-01 fue un ensayo clínico para evaluar la memantina como monoterapia para el tratamiento de pacientes con EA moderada a severa que duró 24 semanas. Fueron enrolados alrededor de 350 pacientes. La eficacia se evaluó usando la Batería para el Deterioro Severo (SIB), y las Escalas Evaluación de la Vida Diaria (ADL) y la CIBCI-plus.

[00169] **MD-10:** El MD-10 fue una evaluación randomizada, doble ciego, controlada por placebo de la seguridad y eficacia de memantina en pacientes con demencia de tipo Alzheimer moderada a severa. Los puntos

finales primarios para MD-10 fueron ADAS-cog y CIBIC-plus. Otros puntos finales para MD-10 incluyeron ADCS-ADL, NPI y RUD (Utilización de Recursos en la Demencia).

[00170] **MD-12:** El MD-12 fue una evaluación randomizada, doble ciego controlada con placebo de la seguridad y eficacia de memantina en pacientes con demencia del tipo Alzheimer leve a moderada que venían tomando crónicamente dosis estables de un inhibidor de la colinesterasa (donepezil, rivastigmina o galantamina). Los puntos finales primarios para MD-12 fueron el ADAS-cog y el CIBIC-plus. Otros puntos finales para MD-12 incluyeron ADCS-ADL23, NPI, MMSE y RUD (Utilización de Recursos en Demencia).

[00171] Los cinco ensayos clínicos con memantina se evaluaron usando un análisis de paciente para una población con un puntaje en la subescala de agitación del NPI >4 (menos agitado) y para una población con un puntaje NPI <4 (más agitado). Para cada población según el NPI se calcularon los cambios en la SIB, ADAS-cog y / o ADL usando la diferencia media de mínimos cuadrados (MC) para los pacientes tratados con memantina y con placebo. En forma similar, para cada población según el NPI se calculó la diferencia media bruta entre memantina y placebo para los resultados del CIBIC-plus.

[00172] Para las mediciones de eficacia primaria, la comparación entre memantina y placebo se realizó usando análisis de covarianza (ANCOVA) de dos entradas, siendo los dos factores grupo de tratamiento y centro y los puntajes de línea de base la covariable. Al final de los ensayos clínicos se realiza la imputación aplicando los criterios LOCF y OC.

[00173] Para las mediciones de eficacia secundaria, la comparación entre memantina y placebo se realizó usando análisis de covarianza (ANCOVA) de dos entradas, con grupo de tratamiento y centro como los dos principales efectos y los puntajes de línea de base como covariable. Se calcularon estadísticas descriptivas por visita. Nuevamente, todos los análisis se realizaron usando los criterios de imputación LOCF y OC.

[00174] Los resultados del ANCOVA se resumieron usando medias de mínimos cuadrados (MC) para cada grupo de tratamiento, con el correspondiente error standard (ES), la diferencia entre tratamiento (semanas 2-24) en las medias de mínimos cuadrados con el correspondiente intervalo de confianza del 95%, y el valor de p entre tratamiento corresponde a la suma de cuadrados SAS Tipo III.

[00175] En los datos de las Tablas 5 – 19, las columnas de Memantina global versus Placebo de los estudios MD-01, MD-02, MD-10 y MD-12 empleó un modelo ANCOVA con el puntaje total de la línea de base como covariable, tratamiento y centro de estudio como factores para SIB, ADL o ADAS-cog; prueba CMH como control para el centro de estudio para CIBIS-Plus. Para MZ-9605, los resultados se basan en la media aritmética y la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney. En las columnas de puntaje de Agitación / NPI / las columnas de antipsicóticos, excepto CIBIS-Plus, se calcularon las diferencias de los valor p y media MC dentro de los subgrupos de un modelo ANCOVA con el puntaje total de la línea de base como covariable, subgrupo (sí/no), tratamiento, e interacciones por tratamiento por subgrupo como factores. Para CIBIS-Plus, las diferencias en los valores p y la media bruta

dentro de un subgrupo se calcularon usando la prueba CMH como control para el centro de estudio.

Resultados

[00176] **MD-02:** En el MD-02, el número de pacientes con un puntaje de agitación superior o igual a 4 (más agitado) fue de 60, con 30 que recibieron placebo y 30 que recibieron memantina. El número de pacientes con un puntaje de agitación de menos de 4 fue de 334, con aproximadamente la mitad que recibieron memantina y la mitad que recibieron placebo

[00177] **SIB (MD-02).** Se midió el efecto del tratamiento determinado por la diferencia entre memantina y placebo entre las dos poblaciones NPI. Los grupos tratados con memantina demostraron mejoría sobre los grupos tratados con placebo tanto en la $NPI \geq 4$, como especialmente en la $NPI < 4$, (media MC 3,8; $p = 0,0834$; y media MC 3,46; $p = 0,0003$, respectivamente), la media MC global de los grupos fue 3,6. Las poblaciones combinadas exhibieron mejoría significativa con la memantina sobre el placebo ($p = 0,001$). Los resultados se presentan en la Tabla 5.

[00178] **ADCS-ADL (MD-02)** El cambio en el ADCS-ADL reflejó mejoría en ambas poblaciones NPI con memantina ($NPI \geq 4$ - media LC 2,1; $p = 0,2065$; $NPI < 4$ - media LC 1,2; $p = 0,0790$), con la diferencia entre los dos grupos exhibiendo mayor diferencia, es decir, hubo más mejoría con la memantina en el subgrupo $NPI \geq 4$. La media LC global de los grupos fue 1,40. La diferencia global en la respuesta entre los grupos tratados con memantina y placebo en la población combinada se aproxima al valor de significación ($p = 0,028$). Ver la Tabla 5.

[00179] **CIBCI-plus (MD-02)** El cambio en el CIBCI-plus reflejó una significativa mejoría en la respuesta para el subgrupo con NPI <4 con la memantina vs. el placebo (media bruta -0,3; $p = 0,0311$; $n=$), así como mejoría en la población NPI ≥ 4 (diferencia media bruta -0,1; $p = 0,6875$), siendo significativa la respuesta global en los dos grupos NPI ($p = 0,029$) a favor de la memantina sobre el placebo (diferencia media bruta -0,27). Ver la Tabla 5.

[00180] **MD-01:** En el MD-01, el número de pacientes con un puntaje NPI mayor o igual a 4 (más agitado) fue de 68, con 34 que recibieron placebo y 34 que recibieron memantina. El número de pacientes con un puntaje de agitación de menos de 4 fue de alrededor de 267, con aproximadamente la mitad que recibieron memantina y la mitad que recibieron placebo.

[00181] **SIB (MD-01)** En forma similar al MD-02, las diferencias en la SIB entre las poblaciones tratadas con memantina y placebo fue significativamente más pronunciada en el subgrupo más agitado NPI ≥ 4 (media LC 4,65; $p = 0,0602$), que en el subgrupo menos deteriorado NPI <4 (media LC -0,15; $p = 0,9017$), y también mejoró para las subpoblaciones combinadas (media MC 0,60; $p = 0,616$). Los resultados se presentan en la Tabla 6.

[00182] **ADCS-ADL (MD-01)** El cambio en los puntajes ADL del subgrupo con NPI ≥ 4 fue una media MC 1,18 ($p = 0,4286$), con el grupo tratado con memantina presentando mayor puntaje (es decir, mayor mejoría, -3,2 vs. -2,2 con placebo). Sin embargo, el grupo NPI ≥ 4 tenía una mayor diferencia media MC, por ejemplo, mejoría con memantina sobre placebo que el grupo NPI <4 (media MC 0,36; $p = 0,6299$). Globalmente, los grupos combinados exhibieron una media MC de 0,70 ($p = 0,282$). Ver la Tabla 6.

[00183] **CIBCI-plus (MD-01)** No hubo diferencia media bruta entre memantina y placebo en la población NPI ≥ 4 (media bruta 0; $p = 0,1764$), observándose una ligera diferencia (mejoría) en el subgrupo NPI < 4 (diferencia media bruta -0,2; $p = 0,3094$). Las poblaciones combinadas mostraron mejoría con una tendencia a la significación (diferencia media bruta -0,30; $p = 0,182$). Ver la Tabla 6.

[00184] **MD-12:** En el MD-12, el número de pacientes con un puntaje NPI superior a 4 (más agitado) fue de alrededor de 45, con la mitad que recibieron placebo y la mitad que recibieron memantina. El número de pacientes con un puntaje NPI menor de 4 fue de alrededor de 380, con aproximadamente la mitad que recibieron memantina y la mitad que recibieron placebo.

[00185] **ADAS-cog (MD-12).** En este estudio, el ADAS-cog reemplaza a la SIB como punto final cognitivo. Los puntajes van de 0 a 70, donde los más bajos indican menor severidad y un puntaje de 70 representa el máximo deterioro cognitivo. La diferencia de la media MC en los dos subgrupos es de -0,27 en el subgrupo NPI ≥ 4 y de -0,72 en el subgrupo NPI < 4 . Globalmente, la diferencia es de -0,70. Ver la Tabla 7.

[00186] **ADCS-ADL (MD-12).** La media MC en la subpoblación NPI ≥ 4 (3,54) es significativamente mayor que la media MC en la subpoblación NPI < 4 (-0,56). Ver la Tabla 7.

[00187] **CIBCI-plus (MD-12).** No hubo diferencia entre la memantina y el placebo en el grupo NPI ≥ 4 , y fue muy leve la diferencia (media MC -0,1) en el subgrupo NPI < 4 . Ver la Tabla 7.

[00188] **MZ-9605:** En el MZ-9605, el número de pacientes con un puntaje de agitación superior a 4 (más agitado) fue de alrededor de 54, con la mitad que recibieron placebo y la mitad que recibieron memantina. El número de pacientes con un puntaje NPI menor de 4 fue de alrededor de 200, con aproximadamente la mitad que recibieron memantina y la mitad que recibieron placebo.

[00189] **SIB (MZ-9605)** Este ensayo clínico demostró una mejoría significativa en la SIB para el subgrupo NPI ≥ 4 (media MC 14,05; $p = 0,0001$) entre los pacientes tratados con memantina y con placebo. En forma similar, se observó una mejoría significativa en el subgrupo NPI < 4 (media MC 3,75; $p = 0,03250$), pero no en la medida observada en el subgrupo "más agitado" NPI ≥ 4 , el cual mejoró de -14,4 con placebo a -0,5 con memantina, mientras que el subgrupo NPI < 4 mejoró de -8,5 con placebo a -4,8 con memantina. Globalmente, la mejoría entre los pacientes tratados con memantina fue altamente significativa, media 5,91 ($p = 0,0003$). Ver la Tabla 8.

[00190] **ADCS-ADL (MZ-9605)** En forma similar a lo observado con la SIB, la media MC en la población más agitada fue significativa, demostrando mejoría con la memantina (media MC 4,97; $p = 0,0050$). También se observó mejoría en el subgrupo NPI < 4 (media MC 1,18; $p = 0,1983$). El subgrupo NPI ≥ 4 tuvo un puntaje global más elevado (es decir, mejoría), -1,2 (subió desde el valor de -6,2), cuando se administró memantina en comparación con el subgrupo NPI, cuyo puntaje mejoró a -3,5 (subió desde el valor de -4,8). La mejoría global combinada fue significativa (media MC 2,06; $p = 0,0217$), con una mejoría desde un valor de -5,08 a otro de -3,02. Ver la Tabla 8.

[00191] **CIBCI-plus (MZ-9605)** La diferencia media bruta entre los dos subgrupos NPI mostró mejoría con la memantina. El subgrupo NPI ≥ 4 exhibió una disminución del puntaje, desde 4,9 con placebo a 4,4 (por ejemplo, mejoría) en el CIBCI-plus (media bruta -0,05; $p = 0,8330$), y el subgrupo NPI < 4 exhibió una disminución desde 4,7 con placebo a 4,5 con memantina (media bruta -0,2; $p = 0,3350$). Los grupos combinados exhibieron una disminución global desde 4,73 a 4,48 con memantina (diferencia media bruta -0,25), con una tendencia que se aproximó a la significación ($p = 0,0644$). Ver la Tabla 8

[00192] **MD-10:** Para MD-10, el número de pacientes con un puntaje NPI mayor que 4 (más agitado) era de 44 aproximadamente, donde la mitad recibía placebo y la mitad recibía memantina. El número de pacientes con un puntaje NPI menor que 4 era de 349 aproximadamente, donde aproximadamente la mitad recibía memantina y la mitad recibía placebo

[00193] **ADAS-cog (MD-10)** Para este estudio, el ADAS-cog reemplaza a SIB como punto final cognitivo. La diferencia entre la media MC en los dos subgrupos es de -1,39 en el subgrupo NP ≥ 4 y de -1,87 en el subgrupo NPI <4 . En general, la diferencia en la media MC de -1,90 es significativo ($p=0.003$). Ver la Tabla 9.

[00194] **ADCS-ADL (MD-10).** El ADAS-ADL mostró una diferencia entre el MC los dos subgrupos de -2,66 en la subpoblación NPI ≥ 4 y de 0,65 en la subpoblación NPI <4 . En general, la diferencia era de 0,10. Ver la Tabla 9.

[00195] **CIBIC-plus (MD-10).** No hubo diferencia entre memantina y placebo en el grupo NP ≥ 4 , pero una diferencia (media MC de -0,36) en el subgrupo NPI <4 . Ver la Tabla 9.

[00196] Los resultados precedentes muestran un aumento de la diferencia media, o una mejoría más pronunciada, en los puntos finales cognitivo y funcional en pacientes con EA moderada a severa con un puntaje más elevado en la subescala de agitación del NPI. El aumento de la diferencia media en el punto final funcional se observó también en pacientes más deteriorados con EA leve a moderada (ADAS-ADL, MD-12). En conjunto, estos datos demuestran que la memantina es efectiva para mitigar la agitación en pacientes con EA.

EJEMPLO DE TERAPIA 4

[00197] Los pacientes de los mismos cinco ensayos clínicos antes descritos fueron estratificados en dos subgrupos para un segundo análisis, los que tenían un puntaje total NPI en el cuartil más alto ($\geq 75\%$), es decir, los más severamente deteriorados en la línea de base, y los que tenían un puntaje total NPI $<75\%$, es decir, deterioro menos severo en la línea de base. En forma similar a la del Ejemplo 1, los resultados se evaluaron usando el cambio en la SIB (punto final cognitivo), y el cambio en el ADCS-ADL (punto final funcional), usando la media MC. El cambio en el CIBCI-plus (punto final global) se evaluó usando la media bruta.

[00198] **MD-02:** En el MD-02, el número de pacientes con un puntaje NPI superior al 75% (más deteriorado) fue de 102, con 52 que recibieron placebo y 50 que recibieron memantina. El número de pacientes con un puntaje NPI en el cuartil $<75\%$ menor fue 292, con aproximadamente 148 que recibieron memantina y 144 que recibieron placebo.

[00199] ***SIB (MD 02).*** El efecto del tratamiento se determinó por la diferencia entre memantina y placebo entre las dos poblaciones NPI. Los

grupos tratados con memantina demostraron mejoría sobre los grupos tratados con placebo en ambas NPI $\geq 75\%$, y especialmente en la NPI $< 75\%$ (media MC 6,1; $p = 0,0003$; y media MC 2,5; $p = 0,0108$, respectivamente). La media MC global de las poblaciones combinadas fue significativa, con un valor de 3,40 ($p = 0,001$). Los resultados se presentan en la Tabla 10.

[00200] **ADCS-ADL (MD-02).** También hubo mejoría en las dos poblaciones NPI con memantina (NPI $\geq 75\%$ - media MC 1,73; $p = 0,1642$; NPI $< 75\%$ - media MC 1,17; $p = 0,1089$), siendo mayor la diferencia en la población más deteriorada, la NPI $\geq 75\%$. La diferencia global en la respuesta entre los grupos tratados con memantina y con placebo en la población combinada fue significativa ($p = 0,028$), con una media MC de 1,40. Ver la Tabla 10

[00201] **CIBCI-plus (MD-02).** El cambio en el CIBCI-plus reflejó una mejoría en la respuesta del subgrupo con NPI $\geq 75\%$ tratado con memantina vs. placebo (media bruta $-0,3$, $p = 0,4857$), así como mejoría en la población NPI $< 75\%$ (diferencia media bruta $-0,2$; $p = 0,0943$), siendo significativa la respuesta global de los dos grupos NPI ($p = 0,027$) a favor de la memantina sobre el placebo (diferencia media bruta $-0,25$). Ver la Tabla 10.

[00202] **MD-01:** En el MD-01, el número de pacientes con un puntaje NPI en el cuartil más alto ($\geq 75\%$, más deteriorado) fue de 90, con 35 que recibieron placebo y 55 que recibieron memantina. El número de pacientes con un puntaje NPI dentro del cuartil $< 75\%$ fue de alrededor de 245, con aproximadamente 115 o 116 que recibieron memantina y 130 que recibieron placebo.

[00203] **SIB (MD-01).** En forma similar al MD-02, las diferencias en la SIB entre las poblaciones tratadas con memantina y con placebo fue más

pronunciada en el subgrupo más agitado, NPI $\geq 75\%$ (media MC 3,5; $p = 0,1073$), que en el subgrupo menos agitado, NPI $< 75\%$ (media MC 0,3; $p = 0,7998$). La diferencia media MC combinada para ambas subpoblaciones fue de 0,60 ($p = 0,616$). Los resultados se presentan en la Tabla 11.

[00204] **ADCS-ADL (MD-01).** El cambio en los puntajes ADL en el subgrupo con NPI $\geq 75\%$ fue una media MC de -0,05 ($p = 0,9685$). El cambio en la población con NPI $< 75\%$ fue una media MC de 0,87 ($p = 0,2652$). Globalmente, los grupos combinados exhibieron una media MC de 0,70 ($p = 0,282$). Ver la Tabla 11

[00205] **CIBCI-plus (MS-01).** Hubo una diferencia media bruta entre memantina y placebo en la población NPI $> 75\%$ (media bruta -0,2; $p = 0,3486$) a favor de la memantina y, en forma similar, una mejoría observada en el subgrupo NPI $< 75\%$ (diferencia media bruta -0,2; $p = 0,2040$). Las poblaciones combinadas exhibieron una diferencia aproximada a la significación (media bruta -0,30; $p = 0,182$) a favor de la memantina. Ver la Tabla 11.

[00206] **MZ-9605.** En el MZ-9605, el número de pacientes con un puntaje de agitación superior al 75% (más deteriorado) fue de alrededor de 66, con 31 que recibieron placebo y 35 que recibieron memantina. El número de pacientes con un puntaje de agitación menor al 75% fue de alrededor de 186, con aproximadamente 91 que recibieron memantina y 95 que recibieron placebo.

[00207] **SIB (MX-9506).** Este ensayo clínico demostró una significativa mejoría en la SIB en el subgrupo NPI $\geq 75\%$ (media MC 13,3; $p = 0,0001$) entre los pacientes tratados memantina y los tratados con placebo. En

forma similar, se observó una mejoría con la memantina en el subgrupo NPI <75% (media MC 3,36; $p = 0,0630$). Globalmente, la mejoría entre los pacientes en ambos grupos tratados con memantina fue altamente significativa, media 5,91 ($p = 0,0003$). Ver la Tabla 12.

[00208] **ADCS-ADL (MZ-9605).** En forma similar a lo obtenido con la SIB, la media MC en la población más deteriorada, NPI $\geq 75\%$, fue significativa, lo que demuestra mejoría con la memantina (media MC 3,47; $p = 0,0305$). En forma similar a lo obtenido con la SIB, se observó mejoría en el NPI <75% (demostrada por un puntaje más bajo, media MC 1,48, $p = 0,1200$). La mejoría global combinada fue significativa (media MC 2,06; $p = 0,0217$), con una mejoría desde un valor de -5,08 con placebo a un valor de -3,02 con la memantina. Ver la Tabla 12.

[00209] Con el ADCS-ADL, un cambio positivo respecto de la línea de base indica mejoría con la memantina. Los resultados del MD-02 y del MZ-9605 son sumamente congruentes, observándose mejorías con la memantina especialmente en el MZ-9605. El MD-01 también exhibe una tendencia hacia la mejoría con la memantina.

[00210] **CIBCI-plus (MZ-0605).** Hubo una diferencia media bruta entre memantina y placebo en la población NPI $\geq 75\%$ (media bruta -0,4; $p = 0,4720$) a favor de la memantina y, en forma similar, una mejoría observada en el subgrupo NPI <75% (diferencia media bruta -0,2; $p = 0,2510$). Las poblaciones combinadas exhibieron una diferencia que se aproxima a la significación (media bruta -0,25; $p = 0,0644$) a favor de la memantina. Ver la Tabla 12.

[00211] Con el CIBCI-plus, la diferencia entre memantina y placebo es menor que cero, es decir, un número negativo, lo que indica que la memantina es mejor que el placebo. La tendencia general en todos los estudios muestra al MD-9605 con el resultado más significativo a favor de la memantina, seguido por el MD-02 y luego por el MD-01. La variación es más pronunciada en el cuartil 25% superior (NPI $\geq 75\%$).

[00212] **MD-12:** En el MD-12, el número de pacientes en el cuartil 25% superior (NPI $\geq 75\%$) fue de 110, con aproximadamente la mitad que recibieron memantina y la mitad que recibieron placebo. El número de pacientes en el grupo NPI $< 75\%$ fue de alrededor de 317, con aproximadamente la mitad que recibieron memantina y la mitad que recibieron placebo.

[00213] **ADAS-cog (MD-12).** Hubo mejoría con la memantina vs placebo en el cuartil 25% superior (NPI $\geq 75\%$), con una media MC de -1,53 vs. un cambio de -0,39 en el grupo NPI $< 75\%$. Este cambio fue mayor que el cambio global de -0,70. Ver la Tabla 13.

[00214] **ADCS-ADL (MD-12).** Hubo mejoría significativa en el grupo NPI $\geq 75\%$ (más severo en la línea de base), con una media MC de 2,0. El placebo actuó mejor que la memantina en el grupo NPI $< 75\%$, con un cambio de -0,76. Globalmente, hubo mejoría con la memantina, con una media MC positiva de 0,20. Ver la Tabla 13.

[00215] **CIBCI-plus (MD-12).** No hubo diferencia en el MD-12 en los pacientes del NPI $\geq 75\%$ que recibieron placebo o memantina (media MC 0,0). Hubo sólo un leve cambio (mejoría) con la memantina en la población

NPI <75% (media MC -0,041). Globalmente, hubo un cambio a favor de la memantina de -0,04. Ver la Tabla 13.

[00216] **MD-10:** Para MD-10, el número de pacientes en el cuartil superior del 25% (NPI≥75%) era de 98, donde aproximadamente la mitad recibía memantina y la otra mitad recibía placebo. Para los pacientes en el grupo NPI <75%, había aproximadamente 295 pacientes, donde aproximadamente la mitad recibía memantina y la mitad recibía placebo.

[00217] **ADAS-cog (MD-10).** Hubo mejoría con memantina versus placebo en el cuartil superior de 25% (NPI≥75%), con una media MC de -2,53 versus un cambio de -1,59 en el grupo NPI<75%. El cambio global era de -1,90. Ver la Tabla 14.

[00218] **ADCS-ADL (MD-10).** Hubo mejoría en el grupo NPI≥75% (más severa en la línea de base), con una diferencia en la media MC de 0,70. Además, hubo mejoría en el grupo NPI<75%, con una diferencia en la media MC de 0,11. En general, hubo mejoría con memantina, con una media MC positiva de 0,10. Ver la Tabla 14.

[00219] **CIBIC-plus (MD-10).** Hubo mejoría en el grupo NPI≥75%, con un cambio en la media MC de -0,3. Además, hubo mejoría en la población NPI<75%, con un cambio en la media MC de -0,32. En general, había un cambio a favor de memantina de -0,30. Ver la Tabla 14.

EJEMPLO DE TERAPIA 5

[00220] Una subpoblación de pacientes de los cinco ensayos clínicos, MD-01, MD-02, MD-10, MD-12 y MZ-9605, tomaba concomitantemente antipsicóticos. En las Tablas 15-19 se presente un análisis de los resultados. Estos resultados demuestran que la memantina mejora los

puntos finales cognitivo (SIB), funcional (ADCS-ADL) y CIBIC-Plus en el MD-02. En MZ-9605, se observó mejora con memantina en ambos puntos finales cognitivo (SIB) y funcional (ADCS-ADL). Finalmente, en el MD-10, se observó mejora con memantina en ambos puntos finales ADAS-cog y CIBIC-Plus.

TABLAS
TABLA 5: PUNTAJE NPI DE AGITACIÓN EN LÍNEA DE BASE (>4 vs. <4) AJUSTADO (LOCF)

ESTUDIO	PARAMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	AGITACIÓN ≥4			AGITACIÓN <4					
			N=	media	valor de p	N=	media	valor de p			
MD-02 SEMANA 24	SIB (cambio)	MEM	30	1,1	0,0834	188	1,0	0,0003			
		PLA	30	-2,6		188	-2,2				
		Dif. media MC	60	3,8		334	3,4				
	ADCS-ADL (cambio)	MEM	30	-2,0	0,2085	188	-1,8	0,0780			
		PLA	30	-4,1		187	-3,0				
		Dif. media MC	60	-2,1		336	1,2				
	CIBCI-PLUS	MEM	30	-4,5	0,0675	188	4,4	0,0311			
		PLA	30	4,7		188	4,7				
		Dif. media bruta	60	-0,1		334	-0,3				

TABLA 6: PUNTAJE NPI DE AGITACIÓN EN LÍNEA DE BASE (>4 vs. <4) AJUSTADO (LOCF)

ESTUDIO	PARAMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	AGITACIÓN ≥ 4			AGITACIÓN < 4					
			N=y	media	valor de p	N=n	media	valor de p			
MD-01 SEMANA 24	SIB (cambio)	MEM	34	-1,0	0,0602	136	-1,9	0,9017			
		PLA	34	-6,00		131	-1,6				
		DR. media MC	68	4,66		267	-0,15				
	ADCS-ADL (cambio)	MEM	34	-2,2	0,4286	166	-1,3	0,6296			
		PLA	34	-3,2		167	-1,6				
		DR. media MC	68	1,18		335	0,36				
	CISCI-PLUS	MEM	34	4,7	0,1764	137	4,3	0,3094			
		PLA	33	4,7		130	4,6				
		DR. media bruta	67	0,0		267	-0,2				

TABLA 7: PUNTAJE NPI DE AGITACIÓN EN LÍNEA DE BASE (>4 vs. <4) AJUSTADO I
LOCF)

Estudio	PARÁMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	AGITACIÓN ≥ 4			AGITACIÓN < 4					
			N=y	media	valor p	N=n	media	valor p			
MD-12 SEMANA 24	ADAS-cog (cambio)	MEM	20	0,98	0,879 1	192	0,35	0,242 4	2		
		PLA	25	1,19		187	1,04		2		
		Dif. media MC	45	-0,27		379	-0,72		4		
	ADCS-ADL (cambio)	MEM	20	-3,7	0,124 2	194	-2,8	0,472 2	2		
		PLA	25	-7,2		188	-2,3		2		
		Dif. media MC	45	3,54		382	-0,58		4		
	CIBIC-PLUS	MEM	20	4,7	0,905 0	194	4,3	0,740 0	2		
		PLA	25	4,7		188	4,4		2		
		Dif. media bruta	45	0,0		382	-0,1		4		

TABLA 8: PUNTAJE DE LA LÍNEA DE BASE PARA NPI AGITACIÓN (>4 v <4) AJUST/
(ITT, LOCF)

ESTUDIO	PARAMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	AGITACIÓN ≥ 4			AGITACIÓN < 4					
			N=	media	valor p	N=	media	valor p			
M2-9605 SEMANA 28	BUS (cambio)	MEM	28	-0,5	0,000 1	100	-4,8	0,032 5	1:		
		PLA	28	-14,4		98	-8,5		1:		
		Dif. media MC	54	14,05		198	3,75		2:		
	ADCS-ADL (cambio)	MEM	28	-1,2	0,005 0	100	-3,5	0,188 3	1:		
		PLA	28	-6,2		98	-4,8		1:		
		Dif. media MC	54	-4,87		198	1,18		2:		
	CIBIC-PLUS	MEM	28	4,4	0,833 0	100	4,5	0,335 0	1:		
		PLA	28	4,9		98	4,7		1:		
		Dif. media bruta	54	-0,5		198	-0,2		2:		

TABLA 9. PUNTAJE DE LA LÍNEA DE BASE DE NPI AGITACIÓN (>4 v. <4) AJUSTADO (LOCF)

ESTUDIO	PARÁMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	AGITACIÓN ≥ 4			AGITACIÓN < 4					
			N	media	valor p	N	media	valor p			
MD-10 SEMANA 24	ADAS-cog (cambio)	MEM	22	0,86	0,488 1	173	-0,49	0,008 0	1'		
		PLA	22	2,23		176	1,38		1'		
		Dif. media MC	44	-1,39		349	-1,67		3'		
	ADC9-ADL (cambio)	MEM	22	-5,05	0,312 5	174	-3	0,484 6	1'		
		PLA	22	-1,91		178	-3,8		1'		
		Dif. media MC	44	-2,66		350	0,65		3'		
	CIBIC-PLUS	MEM	22	4,36	0,870 2	174	4,16	0,000 8	1'		
		PLA	22	4,36		175	4,54		1'		
		Dif. media bruta	44	0,0		349	-0,38		3'		

TABLA 11: Puntaje total NPI (Cuartil superior v. otros), análisis ajustado a la última si

ESTUDIO	PARAMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	NPI ≥ 75%			NPI <75%					
			N=n	media	valor p	N=n	media	valor p			
MD-01 SEMANA 24 Q75=27	SIB (cambio)	MEM	55	-2,8	0,1073	115	-1,2	0,7998	1		
		PLA	35	-6,6		130	-1,5		1		
		Dif. media MC	90	3,5		245	0,3		3		
	ADCB-ADL (cambio)	MEM	55	-2,3	0,9685	116	-1,1	0,2852	1		
		PLA	35	-2,2		130	-2,1		1		
		Dif. media MC	90	-0,05		246	0,87		3		
	CIBIC-PLUS	MEM	54	4,5	0,3486	118	4,3	0,2040	1		
		PLA	34	4,7		129	4,6		1		
		Dif. media bruta	89	-0,2		245	-0,2		3		

TABLA 12: Puntaje total (Cuartil superior v. otros), análisis ajustado a la última semana

ESTUDIO	PARAMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	NPI ≥ 75%			NPI <75%					
			N=	media	valor p	N=	media	valor p			
MZ-6603 SEMANA 28 Q75=28	SUB (cambio)	MEM	35	0,03	0,0001	91	-5,6	0,0630	1:		
		PLA	31	-12,5		95	-0,9		1:		
		Dif media MC	66	13,3		186	3,36		2:		
	ADCS-ADL (cambio)	MEM	35	-2,1	0,0305	91	-3,4	0,1200	1:		
		PLA	31	-5,7		95	-4,9		1:		
		Dif media MC	66	-3,47		186	1,48		2:		
	CIBIC-PLUS	MEM	35	4,6	0,4720	91	4,4	0,2510	1:		
		PLA	31	5,0		95	4,7		1:		
		Dif media bruta	66	-0,4		186	-0,2		2:		

TABLA 15: Análisis de utilización de antipsicóticos ajustado a la última semana (ITT,

ESTUDIO	PARAMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS "SI"			UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS "SI"			
			N	media	valor p	N	media	valor p	
MD-02 SEMANA 24	SIS (cambio)	MEM	29	5,2	0,0001	169	0,3	0,0593	
		PLA	31	-7,2		166	-1,4		
		Dif. media MC	60	12,4		334	1,7		
	ADCS-ADL (cambio)	MEM	29	-2,1	0,0238	91	-1,8	0,1903	
		PLA	32	-5,7		95	-2,7		
		Dif. media MC	61	3,6		186	0,9		
	CIBIC-PLUS	MEM	29	4,17	0,0020	91	4,45	0,4870	
		PLA	31	5,35		95	4,53		
		Dif. media bruta	60	-1,18		186	-0,08		

TABLA 18: Análisis de utilización de antipsicóticos ajustado a la última semana (ITT).

ESTUDIO	PARÁMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS "SI"			UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS "SI"			
			N=n	media	valor p	N=n	media	valor p	
MD-01 SEMANA 24	SIS (cambio)	MEM	38	-6,2	0,4149	132	-0,5	0,1685	
		PLA	33	-4,3		132	-2,2		
		Dif. media MC	71	-1,9		264	1,7		
	ADC8-ADL (cambio)	MEM	38	-3,8	0,9173	133	-0,8	0,2806	
		PLA	33	-3,8		132	-1,7		
		Dif. media MC	71	-0,16		265	0,8		
	CIBIC-PLUS	MEM	38	4,63	0,9924	133	4,28	0,0699	
		PLA	33	4,73		130	4,52		
		Dif. media bruta	71	-0,1		263	-0,26		

TABLA 17: Análisis de utilización de antipsicóticos ajustado a la última semana (ITT,

ESTUDIO	PARAMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS "SI"			UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS "SI"			
			N=y	media	valor p	N=n	media	valor p	
MZ-0606 SEMANA 28	SIB (cambio)	MEM	13	-2,5	0,0144	113	-4,1	0,0028	
		PLA	23	-13,0		103	-8,1		
		Dif. media MC	36	10,6		216	5,1		
	ADCS-ADL (cambio)	MEM	13	-5,5	0,8763	113	-2,7	0,0289	
		PLA	23	-8,7		103	-4,7		
		Dif. media MC	36	0,9		216	1,9		
	CIBIC-PLUS	MEM	13	4,82	0,5550	113	4,47	0,1000	
		PLA	23	4,91		103	4,69		
		Dif. media bruta	36	-0,29		216	-0,22		

TABLA 18: Análisis de utilización de antipsicóticos ajustado a la última semana (ITT,

ESTUDIO	PARAMETRO	GRUPO DE TRATAMIENTO	UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS "S1"			UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS "S1"			
			N=	media	valor p	N=	media	valor p	
MD-12 SEMANA 24	ADAS-cog (cambio)	MEM	23	3,2	0,8117	189	0,1	0,2281	
		PLA	28	2,8		184	0,8		
		Dif. media MC	51	,4		373	-0,74		
	ADAS-COG (cambio)	MEM	23	-6,0	0,8429	181	-2,5	0,7835	
		PLA	28	-6,4		185	-2,3		
		Dif. media MC	51	,43		376	-0,24		
	CIBIC-PLUS	MEM	23	4,74	0,4880	181	4,33	0,5690	
		PLA	28	4,64		185	4,39		
		Dif. media bruta	51	0,1		376	-0,06		

[00221] Las realizaciones específicas descritas en la presente no limitan el alcance de la presente invención. En realidad, diversas modificaciones de la invención, además de las aquí descritas, se harán evidentes para los expertos en el arte a partir de la precedente memoria descriptiva. Dichas modificaciones están comprendidas por el alcance de las reivindicaciones anexas

[00222] Todas las patentes, solicitudes de patentes, métodos de ensayo, bibliografía y demás materiales citados en esta memoria descriptiva quedan incorporadas a la presente mediante referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para tratar un trastorno de conducta en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad efectiva de un 1-amino ciclohexano en un vehículo adecuado para uso farmacéutico.
2. El método de la reivindicación 1, donde el 1-amino ciclohexano se selecciona entre memantina y neramexano, y las sales de los mismos adecuadas para uso farmacéutico
3. El método de la reivindicación 2, donde el 1-amino ciclohexano es clorhidrato de memantina.
4. El método de la reivindicación 1, donde el trastorno de conducta se selecciona del grupo integrado por ilusiones, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, elación/euforia, apatía/ indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora aberrante, conductas nocturnas, y cambios en apetito/ingesta.
5. El método de la reivindicación 1, que comprende además administrar un inhibidor de la acetilcolinesterasa o un antipsicótico.
6. El método de la reivindicación 5, donde the inhibidor de la acetilcolinesterasa es el donepezil.
7. El método de la reivindicación 5, donde el antipsicótico es un antipsicótico atípico.
8. Un método para el tratamiento de la agitación en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad efectiva de un 1-amino ciclohexano en un vehículo adecuado para uso farmacéutico.
9. El método de la reivindicación 8, donde el 1-amino ciclohexano se selecciona entre memantina y neramexano.

10. El método de la reivindicación 8, donde el 1-amino ciclohexano es memantina clorhidrato.
11. El método de la reivindicación 10, donde la memantina se administra en una dosis de alrededor de 5 a 60 mg/día.
12. El método de la reivindicación 11, donde la dosis de memantina es de alrededor de 10 a 40 mg/día.
13. El método de la reivindicación 8, donde la agitación está asociada con un trastorno seleccionado del grupo integrado por depresión, un trastorno del humor, la abstinencia del abuso de sustancias, la interrupción de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, la lesión traumática cerebral, una enfermedad terminal, permanencia en la unidad de terapia intensiva, agitación del posoperatorio, agitación posanestésica y un trastorno pediátrico.
14. El método de la reivindicación 13, donde el trastorno del humor es esquizofrenia o trastorno bipolar.
15. El método de la reivindicación 13, donde el trastorno pediátrico es depresión, trastorno de déficit de la atención (con y sin hiperactividad), trastorno de conducta, trastorno de desafío oposicional o trastorno de ansiedad de separación.
16. El método de la reivindicación 8, donde la agitación está asociada con enfermedad de Alzheimer.
17. El método de la reivindicación 16, donde el sujeto está tratado concomitantemente con un antipsicótico.
18. El método de la reivindicación 16 donde el sujeto tiene un puntaje ≥ 4 en la escala del Inventario Clínico Neuropsiquiátrico.

19. El método de la reivindicación 16, donde la 1-aminociclohexano es memantina que se administra en una dosis de alrededor de 5 a 60 mg/día.
20. El método de la reivindicación 19, donde la dosis de memantina es de alrededor de 10 a 40 mg/día.

**TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO
CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE
CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

RESUMEN

Tratamiento de trastornos de conducta, en especial agitación, asociados con un trastorno del sistema nervioso central (SNC), especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad cerebrovascular (ECV) o el síndrome de Down, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un 1-amino ciclohexano, solo o en combinación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa. En una realización, el 1-amino ciclohexano es memantina.

Con formato: Numeración y viñetas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/034199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/55 A61P25/00 A61P25/22 A61P25/24				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	CHEZ MICHAEL G ET AL: "Memantine experience in children and adolescents with autistic spectrum disorders" ANNALS OF NEUROLOGY, vol. 56, no. Suppl. 8, 2004, page S109,S108, XP009058844 & 33RD ANNUAL MEETING OF THE CHILD-NEUROLOGY-SOCIETY; TORONTO, CANADA; OCTOBER 13 -16, 2004 ISSN: 0364-5134 abstract -/-	1-4,6-8, 10-13,16		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex				
* Special categories of cited documents. <table><tr><td> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td><td> *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* document member of the same patent family </td></tr></table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* document member of the same patent family
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 16 January 2006		Date of mailing of the international search report 25/01/2006		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Zimmer, B		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/034199

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	CHEZ M G ET AL: "Neurologic treatment strategies in autism: An overview of medical intervention strategies" SEMINARS IN PEDIATRIC NEUROLOGY, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 11, no. 3, September 2004 (2004-09), pages 229-235, XP004666246 ISSN: 1071-9091 page 230, left-hand column, paragraph 4	1-4,16
X	WO 03/061656 A (ENDO PHARMACEUTICALS INC; GALER, BRADLEY, S; SCHLAGHECK, THOMAS, G) 31 July 2003 (2003-07-31) cited in the application claim 22	1-18
X	WO 99/36064 A (SYNCHRONEURON, LLC) 22 July 1999 (1999-07-22) claims 6,16,17,35,36,47,48	1-18
X	WO 2004/009062 A (IQBAL, KHALID; GRUNDKE-IQBAL, INGE) 29 January 2004 (2004-01-29) claims 1,5,9	1-18
X	US 6 057 373 A (FOGEL ET AL) 2 May 2000 (2000-05-02) claims 49,51	1-18
X	US 4 994 467 A (ZIMMERMAN ET AL) 19 February 1991 (1991-02-19) cited in the application claim 1	1-18
X	US 2001/044446 A1 (PHILLIPS JOHN A ET AL) 22 November 2001 (2001-11-22) '0047!claims 1,10-13	1-18
X	SUKHANOV I M ET AL: "EFFECTS OF NMDA RECEPTOR CHANNEL BLOCKERS, MK-801 AND MEMANTINE, ON LOCOMOTOR ACTIVITY AND TOLERANCE TO DELAY OF REWARD IN WISTAR-KYOTO AND SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS" BEHAVIOURAL PHARMACOLOGY, RAPID SCIENCE, PUBLISHERS, GB, vol. 15, no. 4, July 2004 (2004-07), pages 263-271, XP009048169 ISSN: 0955-8810 page 270, right-hand column, last paragraph	5,9
P,X	WO 2005/084655 A (MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA; MOEBIUS, HANS-JOERG; STOEFFLER, ALBRECHT;) 15 September 2005 (2005-09-15) claims 8-15	1-18

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/034199**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/034199

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03061656	A	31-07-2003	CA 2473536 A1 CN 1642547 A EP 1471909 A1 JP 2005518411 T	31-07-2003 20-07-2005 03-11-2004 23-06-2005
WO 9936064	A	22-07-1999	AU 765522 B2 AU 2104199 A CA 2318095 A1 CN 1293573 A EP 1047436 A2 JP 2002509104 T	18-09-2003 02-08-1999 22-07-1999 02-05-2001 02-11-2000 26-03-2002
WO 2004009062	A	29-01-2004	AU 2003251993 A1 EP 1523309 A2	09-02-2004 20-04-2005
US 6057373	A	02-05-2000	US 5866585 A	02-02-1999
US 4994467	A	19-02-1991	NONE	
US 2001044446	A1	22-11-2001	NONE	
WO 2005084655	A	15-09-2005	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2005/007244

International filing date (day/month/year)
03.03.2005

Priority date (day/month/year)
03.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/13, A61K31/445, A61P25/00

Applicant
MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA

1. This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☐ Box No II Priority
- ☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Venturni, F

Telephone No +49 89 2399-7847



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2005/007244

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23 1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing
☐ contained in the international application as filed
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No
PCT/US2005/007244**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial
applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos 1-20

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-20 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

- ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

the computer readable form

- ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No
PCT/US2005/007244

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1 Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	7,14,15,18
	No: Claims	1-6,8-13,16,17,19,20
Inventive step (IS)	Yes: Claims	7,14,15,18
	No: Claims	1-6,8-13,16,17,19,20
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	-
	No: Claims	

2. Citations and explanations**see separate sheet**

Box No. VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and/or

2 Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)**see form 210**

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2005/007244

SECTION III

Claims 1-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

SECTION V

1. Reference is made to the following documents:

- D1: US-A-5 334 618 (LIPTON ET AL) 2 August 1994 (1994-08-02)
- D2: WO 03/101458 A (H. LUNDBECK A/S; THOMSEN, LARS, LYKKE; PEDERSEN, ANDERS, GERSEL) 11 December 2003 (2003-12-11)
- D3: WO 03/040084 A (MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA; PARSONS, CHRISTOPHER, GRAHAM, RAPHAEL; HE) 15 May 2003 (2003-05-15)
- D4: WO 01/98253 A (MERZ + CO. GMBH & CO) 27 December 2001 (2001-12-27)
- D5: WO 03/039468 A (HARACZ, JOHN, L) 15 May 2003 (2003-05-15)

D1 deals with the use of memantine and related NMDA antagonists in the treatment of NMDA receptor-mediated neuronal degeneration, including Huntington's disease and Alzheimer's disease.

D2 deals with the treatment of dementia and Alzheimer with a combination of memantine and donepezil. It is also reported that depression, delusion, illusion, hallucinations, aggression, agitation, apathy and abnormal eating are often associated with said diseases.

D3 deals with the use of 1-aminoalkylcyclohexane derivatives in the treatment of anxiety disorders, dyskinesia and Alzheimer's and Parkinson's diseases.

D4 deals with the use of 1-aminoalkylcyclohexane derivatives in the treatment of anxiety, appetite and depressive disorders and Alzheimer's and Parkinson's diseases.

D5 deals with the treatment of behavioural disorders with memantine.

In view of the available prior art it seems that the present application does not meet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2005/007244

the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-6,8-13,16,17,19,20 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

2. If the novelty objection can be overcome the present application seems to lack inventive step in the sense of Article 33(3) PCT. The problem to be solved by the present application may be summarized as how to provide an alternative treatment for behavioural disorder. The solution proposed is to provide 1-aminocyclohexane derivatives, particularly memantine. However said solution cannot be considered inventive because it has been already provided by the available prior art.
3. The term "atypical" used in claim 7 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.
4. For the assessment of the present claims 1-20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

SECTION VI

The search has revealed the following intermediate document

WO2004/037234



Clarke, Modet & Co

COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43, Of 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813 Fax: (57 1) 6350824 Email: clarkemodet@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento, así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelajes y de policía, en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Christian PERTSCHY

legal representative(s) of
MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA

an organization existing under the laws of
Germany

and in present execution of its business activity, domiciled at
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt Main
Germany

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials, the actions for writ mandamus, police actions, in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to, conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the above-named proxy to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, to revoke this Power of Attorney and to make such substitutions.

Granted and signed at Frankfurt am Main, Germany, on this 17 day of October 2006.

Nummer 191 der Urkundenrolle für das Jahr 2004

Umstehende, vor mir geleistete Namensunterschrift des mir von Person bekannten Herrn Dr. Christian Pertschy, dienstansässig Eckenheimer Landstraße 100-104, 60318 Frankfurt am Main, beglaubige ich hiermit, nachdem ich mich auf Ersuchen in die Geschäftsräume der Merz Pharma GmbH & Co. KGaA begeben hatte. Der Unterzeichnende wurde vor Unterschriftsleistung von mir nach einer Vorbefassung i.S. von § 3 I Nr. 7 BeurkG befragt. Dies wurde von ihm verneint.

Frankfurt am Main, den 17. Juni 2004



Gerhard Haase
Notar

Kostenrechnung

Wert. € 5 000,00

Gebühr §§ 32, 45 KostO ¼

10,50 €

Gebühr § 58 KostO

10,50 €

Gebühr §§ 137, 152 KostO

0,55 €

21,55 €

16 % Mwst

3,45 €

25,00 €

Gerhard Haase
Notar



APOSTILLE (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land	Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde	
2. ist unterschrieben von	<i>Haase</i>
3. in seiner Eigenschaft als	amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)	Notars
Bestätigt	
5. in Frankfurt/Main	6. am
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts	
8. unter Nr 91 Ea A	
9. Siegel/Stempel	10. Unterschrift

Dr. Pilar de Avarado
La Notaria Trainor y Sohn de Bogota
03 OCT 2006
La suscrita Notaria Trainor y Sohn del Circulo de Bogota hace constar que esta fotocopia es una copia fiel de un documento original que se encuentra en la vista del 24 Decreto del 1970



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)
(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
, el Notario que suscribe DA FE de que.

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
, el Notario que suscribe DA FE de que

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

Thus _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that

1. Dr. Christian Pertschy
(name of the person who signs the power of attorney)

of _____ legal age and _____ domiciled in Frankfurt / F. set his hand on the foregoing document

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of _____ of the juridical person _____

4. The mentioned juridical person with place of business in Frankfurt in Germany is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

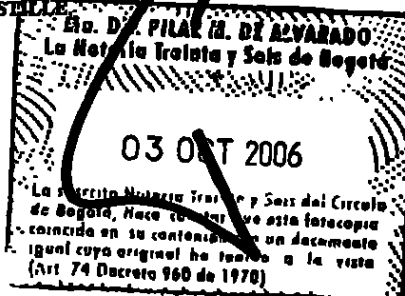
of legal age and domiciled at _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE



TRADUCCION OFICIAL No. 10416

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Ariaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de la legalización de la firma del señor Christian Pertschy, representante legal de MERZ PHARMA GMBH & CO.KGaA, y de la apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de poder conferido a DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, tpa 20824 y a CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tpa 36448, domiciliadas en Bogotá, Colombia.

Protocolo notarial número 191 del año 2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mi por el señor Christian PERTSCHY, con domicilio comercial en Eckenheimer Landstraße 100-104, 69318 Frankfurt am Main, luego de haberme trasladado por solicitud a las oficinas de la Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. El mencionado señor fue instruido antes de firmar el documento con respecto a una actuación previa en el sentido del Art. 31 I numeral 7 de la Ley de Legalizaciones, a lo cual respondió negativamente.

Frankfurt am Main, 17 de junio 2004.

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Sello redondo en tinta) Gerhard Haase - notario de Frankfurt

Costas

Valor: € 5.000,00	
Derechos Art. 32, 45 KostO ¼	10,50 €
Derechos Art. 58 KostO	10,50 €
Derechos Art. 137, 152 KostO	0,55 €
Subtotal	21,55 €
IVA 16%	3,45 €
Total	25,00

Fdo.: firma ilegible
Notario



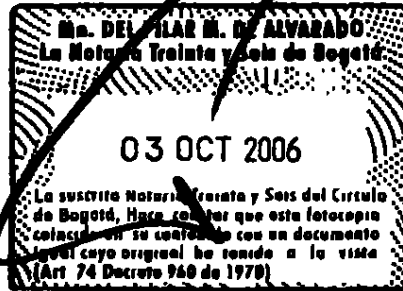
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Loz 71048
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT -8 P 1:27

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



9.821

TRADUCCIÓN OFICIAL No 06/439 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido por el Ministerio del Interior y de Justicia, por resolución número 718 de 2003 y autorizado por el Ministerio de relaciones Exteriores de Colombia.

(Se traduce un documento de registro de cesión ante la Oficina de Patentes y Marcas de los EE UU a favor de la compañía MERZ PHARMA GMBH & CO, KGAA, de la Solicitud de Patente No PCT/US/2005/007244 y Apostilla No 06032023-1, escritos en inglés)

A 7025682

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS A QUIENES ESTOS PRESENTES LLEGAREN:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Agosto 15, 2006

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 17 de Mayo, 2005.

Por autoridad del

Por autoridad del

Bajo la Secretaría de Comercio para Propiedad Intelectual y el
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(FIRMADO) M TARVER

Funcionario que Certifica

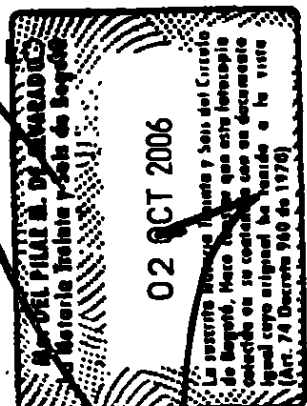
(SELLO DE OBLEA DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Formulario PTO-1595 (Modificado)

OMB No. 0651-0027 (vence 5/31/2002)

05-23-2005, Código de barras, 103007317

Expediente No.: MERZ 41 PCI



1

TRADUCCION OFICIAL No. 06/439
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 718 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

20

Departamento de Comercio de los Estados Unidos, Oficina de Patentes y
Marcas

CARÁTULA DEL FORMULARIO DE REGISTRO - SOLO PATENTES

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU.: Favor registrar
los documentos adjuntos o copias de los mismos.

1. Nombre de la(s) parte(s) que traspasa(n)

Hans-Joerg MOEBIUS
Albrecht STÖEEFLER
Scott MCDONALD
Barry REISBERG y Steve FERRIS

Se adjuntan nombres o partes que traspasan adicionales? Si No
(en blanco) x

2. Nombre y Dirección de la parte que recibe:

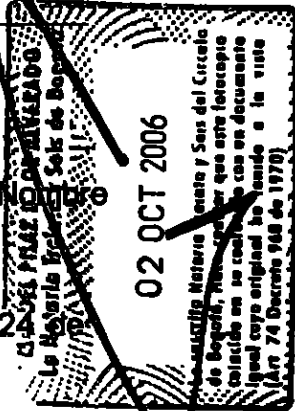
Nombre: MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA
Dirección: Eckenheimer Landstrasse 100
Ciudad: Frankfurt Estado: Pais: Alemania Zip: D-60318
Se adjuntan nombres o partes que traspasan adicionales ? Si No

(en blanco) x

3. Clase de Traspaso

☒	Cesión	☐	Fusión
☐	Contrato de Valores	☐	Cambio de Nombre
☐	Otro		

Fecha de la Suscripción: 18 de Febrero 2005, 02 de Marzo, 2005, 24 de
Marzo, 2005



219

4. Solicitud No(s). ó No(s) de Patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de suscripción de la solicitud es:

A. No(s). de Solicitud(es) de Patente(s) Fecha de Presentación

PCT/US/2005/007244

(en blanco)

B. (s) de Solicitud(es) de Patente(s) (en blanco)

Hay números adicionales adjuntos?

(en blanco)

Si

☒

No

5. Nombre y Dirección de la parte a quien se le debe dirigir la correspondencia concerniente al documento:

Nombre: G. PATRICK SAGE No. de Registro, 37,710

Dirección: THE FIRM OF HUESCHEN AND SAGE

500 Columbia Plaza

350 EAST MICHIGAN AVENUE

Ciudad: KALAMAZOO Estado: MI 8180

Pais: Estados Unidos de América Zip: 49007

6. Número total de solicitudes de patentes involucradas: 1

7. Total Derechos (37 CFR §3.41) \$40.00

☒

Adjuntos

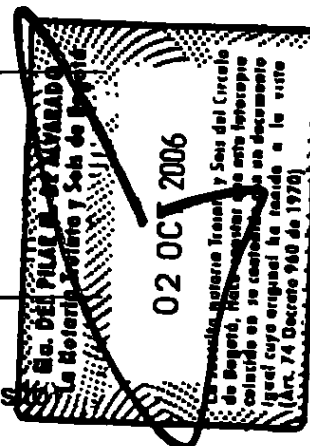
(en Blanco)

Autorización para cargo a cuenta de depósito

8. Cuenta de Depósito Número 08-3220

(Adjunte copia por duplicado de esta hoja si el pago es a cuenta de depósito)

NO USE ESTE ESPACIO (en blanco)



9. Declaración y Firma

En mi leal saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original

G. PATRICK SAGE (Firmado) 17 de Mayo 2005

Nombre del Firmante Firma Fecha

Número Total de páginas, incluyendo la carátula, los anexos y documentos: 13

Enviar por correo los documentos a registrar con la información de la carátula requerida a: Casilla de Servicios de Registro de Cesiones, Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU., P.O. Box 1450, Alexandria VA 22313-1450

Sello: 05/19/2005 GTOW11 00000012 PCTUS0507244

01 FC 8021 40 00 OP

PATENTE

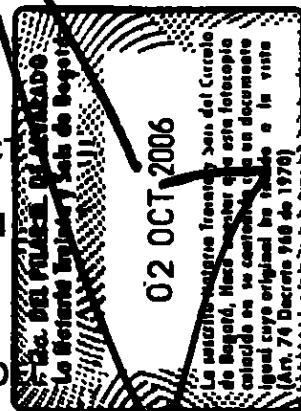
RIEL: 016574 MARCO: 0693

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No. MERZ 41 PC

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad participación sobre:

Título de la Invención: TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DE 1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS



22

564 First Avenue, Apt 23A

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA

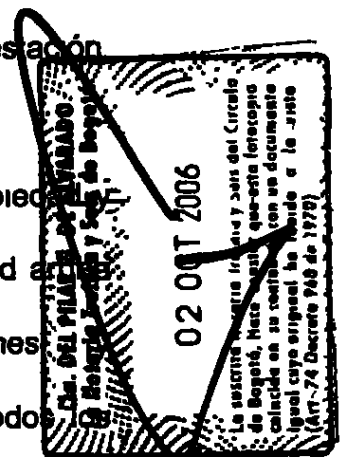
D-60318 Frankfurt

Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha invención, dicha solicitud así como la misma sea identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones y subsecuentes continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los países del mundo.

Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las



reexpediciones y reexaminaciones de la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros, a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que se puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,

Página 1 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO: 0694

Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de los EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del Inventor

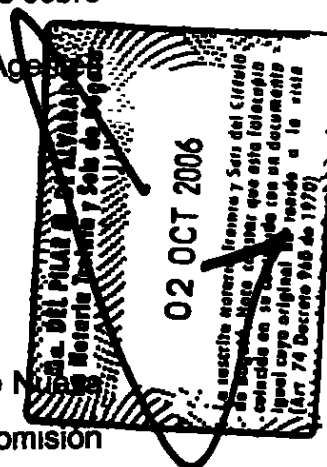
(Firmado) Steven Ferris

Fecha

3 / 24 / 05

(Firmado) Mi Huen Chan 3/24/05

(Sello notanal a tinta MI-HUEN-CHAN, NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva York, No 31-4929585, Idóneo para el Condado de Nueva York, Comisión Vence Mayo 2, 2006)



6

TRADUCCION OFICIAL No. 6439
JUAN PABLO FLORES ARITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
L. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

Expediente No MERZ 41 PCT

**Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL
1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS
DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Alemania

02 OCT 2006

La suscrita **Historia** **Historia y Salud del Circo**
de Bogotá, **Museo** **del** **Arte** **Teatral**
cualquier en su contenido **no** se **documenta**
igual cuyo original ha **tenido** a la **vista**
(Art. 74 Decreto 960 de 1970)

7

TRADUCCION OFICIAL No.
 JUAN PABLO RIVERA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 RES 118 DE MAYO 2003
 DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

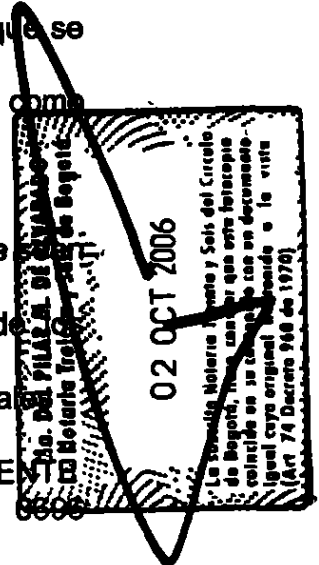
224

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación, recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud arriba identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, y continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las reexpediciones y reexaminaciones d e la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros, a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que se puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,

Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales



Página 1 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0506

de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del Inventor (Firmado) Scott McDonald

Fecha 3 / 2 / 05

(Firmado) Kevin D Crisson

(Sello notarial a tinta KEVIN D CRISSON, NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY , Mi Comisión Vence Julio 6, 2009)

Página 2 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0697

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No MERZ 41 PCT

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad y participación sobre

Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Inventor (Cedente) Barry Reisberg

20 Waterside Plaze, #7K

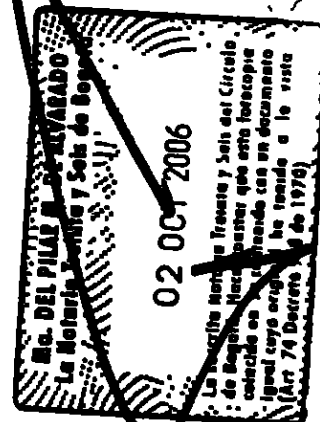
Nueva York, Nueva York 10010 EE UU

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA

Eckenheimer Landstrasse 100

D-60318 Frankfurt

Alemania



TRADUCCION OFICIAL No. 123
JUAN PABLO RIVERA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 718 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

226

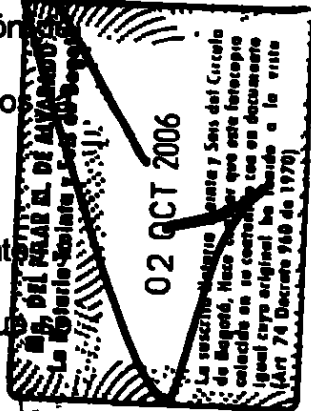
Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Y, por cuanto, deseo ceder los derechos propiedad y participación antedichos sobre la Invención mencionada al Cesionario arriba identificado,

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación, recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud arriba identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, y continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las reexpediciones y reexaminaciones de la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que



2722

puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,
Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de los EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales

Página 1 de 2 PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0698

de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del Inventor (Firmado) Barry Reisberg
Fecha Marzo 2, 2005

(Firmado) Victoria Siegal
(Sello notarial a tinta VICTORIA SIEGAL, NOTARIO PÚBLICO ESTADO DE NUEVA YORK , No. 01S14990122, Idóneo para el Condado de Nueva York, Comisión Vence 12/15/2005)
Marzo 2, 2005

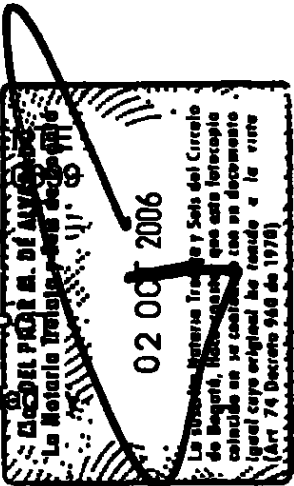
Página 2 de 2 PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0698

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No MERZ 41

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad y participación sobre

Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL



11
TRADUCCION OFICIAL No. 06 / 439
JUAN PABLO...
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 718 DE MARZO 2005
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS
DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Inventor (Cedente) Hans-Joerg MOEBIUS

Im Trutz Frankfurt 13

60322 Frankfurt Am Main

Alemania

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA

Eckenheimer Landstrasse 100

D-60318 Frankfurt

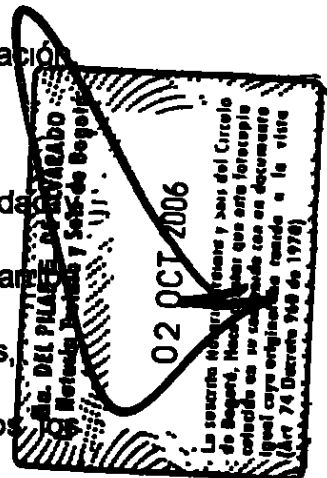
Alemania

Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Y, por cuanto, deseo ceder los derechos propiedad y participación antedichos sobre la Invención mencionada al Cesionario arriba identificado,

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud antes identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan



2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 06700

No. 05.14141 del Ministerio
 de Justicia y Fomento
 La Jofaria Inletta Escribiendo
 02 OCT 2006
 La secretaria Nacional Inmigración y Seis del Correo
 de Bogotá, para indicar que esta inscripción
 concuerda con el documento con un documento
 igual copia original, he tenido a la vista
 (Art. 74 Decreto 1463 de 1970)

18 / 2 / 2005

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0701

06/439
 TRADUCCION OFICIAL No. _____
 JUAN PABLO _____ TA AGUIA _____
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 RES 118 DE MARZO DE 1953
 DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

230

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No MERZ 41 PCT

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad y participación sobre

Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Inventor (Cedente) Albrecht Stöffler

Sophienstrasse 58

D-60487 Frankfurt Am Main

ALEMANIA

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO, KGAA

Eckenheimer Landstrasse 100

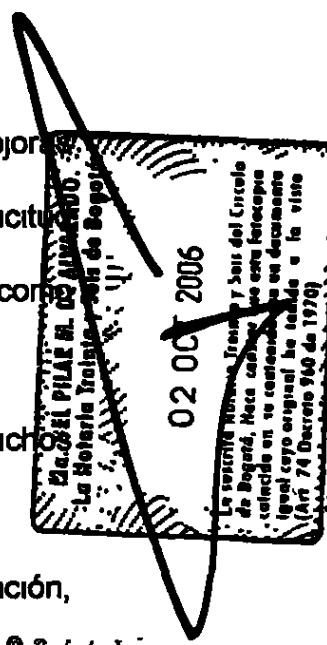
D-60318 Frankfurt

Alemania

Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Y, por cuanto, deseo ceder los derechos propiedad y participación antedichos sobre la invención mencionada al Cesionario arriba identificado,

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación,



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 05 / 2006

JUAN PABLO ...

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

RES 718 DE MAYO 2006

DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

231

recibo de la cual se reconoce en el presente

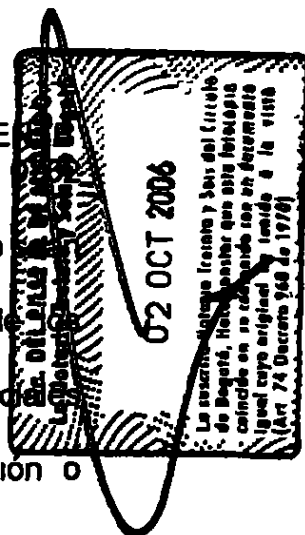
Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud arriba identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, y continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las reexpediciones y reexaminaciones de la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros, a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que se puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,

Página 1 de 2

PATENTE
RIEL-016574 MARCO

Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de los EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o



15

TRADUCCION ORIGINAL INO 0 d + 3 9
JUAN PABLO AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 118 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

232

reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del Inventor (Firmado) Albrecht Stoffler
Fecha 18 de Febrero, 2005

Página 2 de 2 PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0703

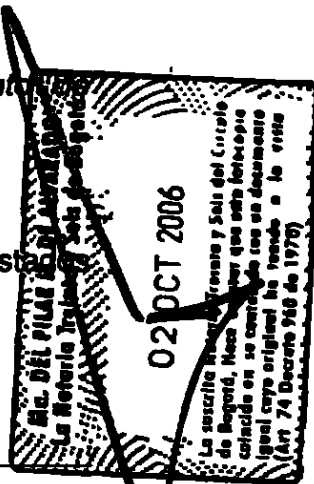
APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

- 1 País *Estados Unidos de América*
Este documento público
- 2 Ha sido firmado por M TARVER
- 3 Obrando en calidad de Funcionario que certifica
- 4 Lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADA

- 5 En Washington D C
- 6 Hoy Veinticuatro de Agosto, 2006
- 7 Por el *Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
- 8 No **06032023-1**
- 9 Sello (Sello en Relieve del Departamento de Estado de los Estados Unidos)
- 10 Firma (Firmado)
Patrick O Hatchett



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito
Bogotá, Septiembre 28 de 2006

Juan Pablo Pineda
TRADUCCION OFICIAL No. 83439
JUAN PABLO PINEDA A AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 718 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 OCT 28 P 1 31
JEFECIA DE TECNICIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
4 83418
Juan Piedrahita
SECRETARIA DE EMERGENCIAS
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EL Sr. DEL PILAR M. DE ALVAREZ
La Materia Treinta y Seis de Bogotá
02 OCT 2006
La suscrita materia Treinta y Seis del Código
de Bogotá, Hace constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
igual cuyo original he tenido a la vista
(Art 74 Decreto 948 de 1970)

P821

1 Country. *United States of America*

2 has been signed by M Tarver

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U S Patent and Trademark Office

5. at Washington, D C.

6 the twenty-fourth of August, 2006

7 by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

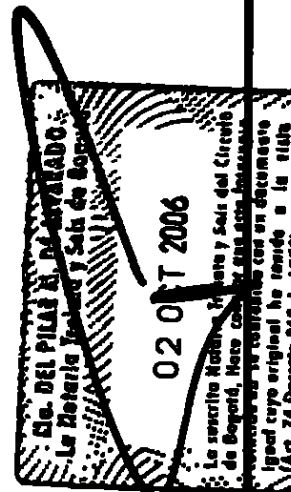
8 No. 06032023-1

9 Seal/Stamp:

10. Signature:

~~Due to [unclear]~~

Patrick O Hatchett



06/439

TRADUCCION OFICIAL No _____
JUAN PABLO RIED A NIA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 RES 718 DE JUNIO 2003
 DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

34

A 7025602

THE UNITED STATES OF AMERICA

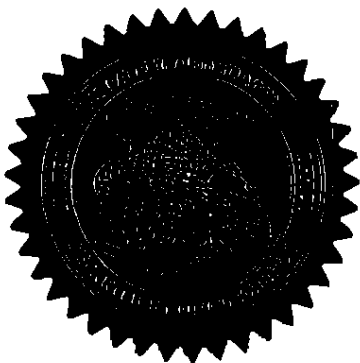
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 15, 2006

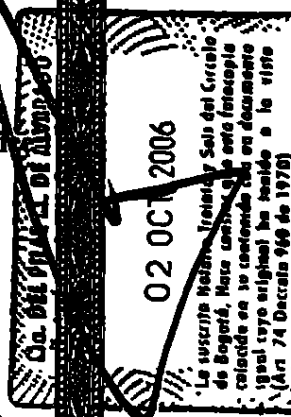
THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
May 17, 2005

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



M. Tarver
M. TARVER
Certifying Officer

TRADUCCION ORIGINAL No. 067439
JUAN PABLO J. MARTA AGUILAR
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
K3 16 JUL 2005
DEL MEXICO



PATE

05-23-2005

To the Director of the United States Patent and Trademark Office



documents or copy thereof.

103007317

1. Name of conveying party(ies)

Hans-Joerg MOEBIUS
Albrecht STÖFFLER
Scott MCDONALD
Barry REISBERG and Steve FERRISAdditional names(s) of conveying party(ies) ☐ Yes ☒ No

Name MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA

Address Eckenheimer Landstrasse 100

3. Nature of conveyance

- ☒
- Assignment
- ☐
- Merger
-
- ☐
- Security Agreement
- ☐
- Change of Name
-
- ☐
- Other

City Frankfurt State/Prov

Country: Germany ZIP D-60318

Execution Date 18 FEB 2005, 02 MAR 2005, 24 MAR 2005

Additional name(s) & address(es) ☐ Yes ☒ No

4. Application number(s) or patent numbers(s)

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is

Patent Application No. Filing date

PCT/US2005/007244

B Patent No (s)

Additional numbers

☐ Yes ☒ NoMAY 17 AM 7:30
OPR/FINANCE

5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed

Name G. PATRICK SAGE

Registration No 37,710

Address THE FIRM OF HUESCHEN AND SAGE

500 COLUMBIA PLAZA

350 EAST MICHIGAN AVENUE

City KALAMAZOO State/Prov: MI

Country U.S. ZIP. 49007

6 Total number of applications and patents involved

1

7. Total fee (37 CFR 3.41) . . . \$ 40.00

☒ Enclosed - Any excess or insufficiency should be credited or debited to deposit account☐ Authorized to be charged to deposit account

8 Deposit account number

08-3220

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9 Statement and signature

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document

G. PATRICK SAGE

Name of Person Signing

Signature

17 MAY 2005

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document

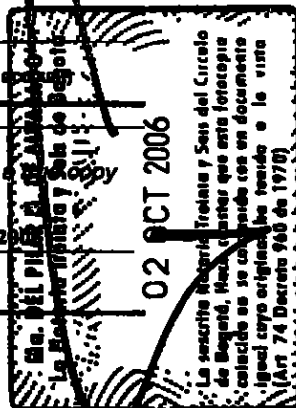
13

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to
Mail Stop Assignment Recordation Services
Director of the United States Patent and Trademark Office
P.O. Box 1450, Alexandria VA 22313-1450

05/19/2005 ST011 00000012 PCT/US2005/007244

01 FC:0021

(40.00)



PATENT

REEL: 016574 FRAME: 0693

TRADUCCION Oficial No. 06/43

JUAN PABLO PLONTIN AVALOS

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

RES 718 DE MARZO 2000
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

23

Docket No MERZ 41 PCT

This is an Assignment of the following rights, title and interest for:

Title of the Invention: THERAPY USING 1-AMINOCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF BEHAVIORAL DISORDERS ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Inventor (Assignor): Steven Ferris
564 First Avenue, Apt. 23A
New York, New York 10016 US

Assignee: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
Eckenhömer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Germany

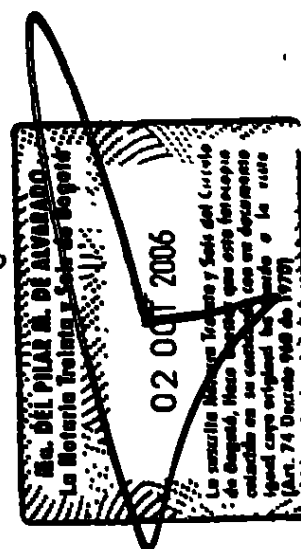
Whereas, I, the above-identified Inventor, have invented certain new and useful improvements in the Invention identified above and described in the above-identified patent application and/or patent (hereinafter referred to as "Invention");

And, whereas I desire to assign my above-identified rights, title and interest in the Invention to the above-identified Assignee;

Now, this indenture witnesseth, that for good and valuable consideration, the receipt whereof is hereby acknowledged,

I hereby assign, sell and transfer my above-identified rights, title and interest in said Invention, said application as identified above, including any divisions, continuations, and continuations-in-part thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States, and countries foreign thereto, which may be granted or have granted for said Invention, and in and to any and all reissues and reexaminations thereof, and in and to any and all priority rights, Convention rights, and other benefits accruing or to accrue to me with respect to the filing of applications for patents or securing of patents in the United States and countries foreign thereto, unto said Assignee.

And I hereby authorize and request the Director of the United States Patent and Trademark Office to issue any United States Letters Patent which may issue for said Invention to said Assignee, as assignee of the whole right, title and interest thereto:



Page 1 of 2

PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0694
06 / 439
TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO _____
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 118 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

And I further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for non-U.S. patents, for filing divisions, continuations, and continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissue or reissues of any Letters Patent which may be granted for my aforesaid Invention, as the Assignee or its Designee(s) may from time to time require and prepare at its own expense

Inventor's Signature.

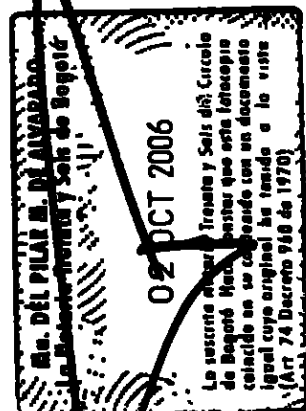
Steven Ferris

Date.

Mi Huen Chan 3/24/05

MI-HUEN CHAN
NOTARY PUBLIC, State of New York
No. 31-4929585
Qualified in New York County
Commission Expires May 2, 2006

Page 2 of 2



PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0695
TRADUCCION OFICIAL No. 06 / 4
JUAN PABLO PINEDA ACUÑA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
18 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

238

Assignment of Rights, Title and Interest in Invention

Docket No. MERZ 41 PCT

This is an Assignment of the following rights, title and interest for:

Title of the Invention: THERAPY USING 1-AMINOCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF BEHAVIORAL DISORDERS ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Inventor (Assignor): Scott McDonald
84 Coleman Avenue
Chatham, New Jersey 07928 US

Assignee: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Germany

Whereas, I, the above-identified Inventor, have invented certain new and useful improvements in the invention identified above and described in the above-identified patent application and/or patent (hereinafter referred to as "Invention");

And, whereas I desire to assign my above-identified rights, title and interest in the Invention to the above-identified Assignee;

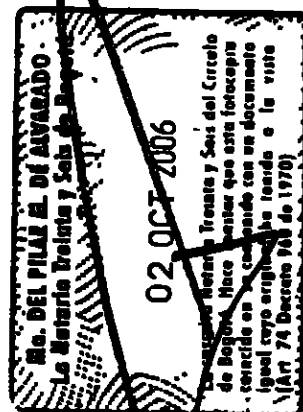
Now, this indenture witnesseth, that for good and valuable consideration, the receipt whereof is hereby acknowledged;

I hereby assign, sell and transfer my above-identified rights, title and interest in said Invention, said application as identified above, including any divisions, continuations, and continuations-in-part thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States, and countries foreign thereto, which may be granted or have granted for said Invention, and in and to any and all reissues and reexaminations thereof, and in and to any and all priority rights, Convention rights, and other benefits accruing or to accrue to me with respect to the filing of applications for patents or securing of patents in the United States and countries foreign thereto, unto said Assignee;

And I hereby authorize and request the Director of the United States Patent and Trademark Office to issue any United States Letters Patent which may issue for said Invention to said Assignee, as assignee of the whole right, title and interest thereto;

And I further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for non-U.S. patents, for filing divisions, continuations, and

Page 1 of 2



PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0696

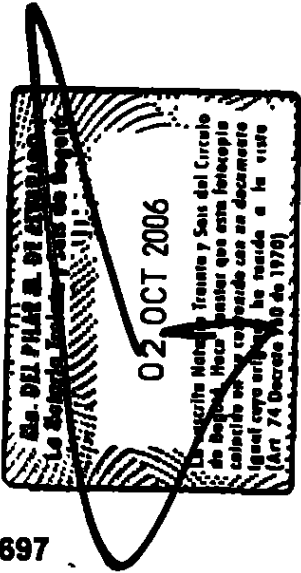
TRADUCCION Original
JUAN PABLO
TRADUCTOR E INTERPRETE
R. 713 DE MAYO 2006
DEL MIN INTERIOR Y

239

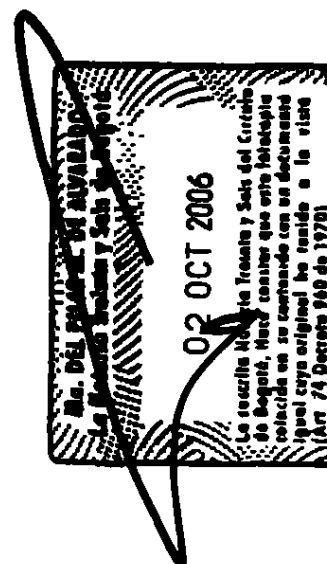
continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissue or reissues of any Letters Patent which may be granted for my aforesaid Invention, as the Assignee or its Designee(s) may from time to time require and prepare at its own expense.

Inventor's Signature: SHCQld
Scott McDonald
Date: 3/2/05


KEVIN D. CRISSON
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES JULY 8, 2008



PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0697
TRADUCCION G...
JUAN PASO...
TRADUCTOR E INTERPRETE...
DEL MIN. INTERIOR...

$$v^{\otimes 2}$$
$$v^{\otimes 2}$$
$$v^{\otimes 2}$$
$$v^{\otimes 2}$$
$$v^{\circ}$$
$$v^{\otimes 2}$$
$$v^{\circ}$$
$$v^{\circ}$$
$$v^{\otimes 2}$$
$$v^{\otimes 2}$$
$$v^{\otimes 2}$$
$$v^{\circ}$$
$$v^{\circ}$$
$$v^{\circ}$$
$$v^{\circ}$$


continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissue or
reissues of any Letters Patent which may be granted for my aforesaid Invention, as the
Assignee or its Designee(s) may from time to time require and prepare at its own expense.

Inventor's Signature:

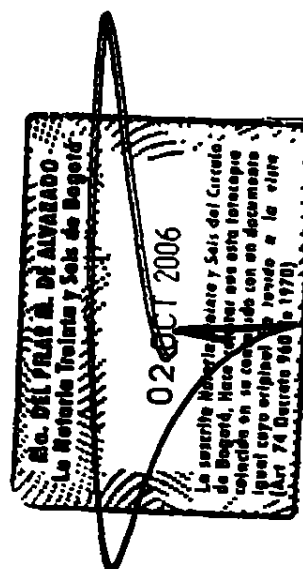
Barry Reisberg

Date:

March 2, 2005

Victoria Siegal
VICTORIA SIEGAL
Notary Public, State of New York
No. 01614980122
Qualified in New York County
Comm. Expires 12/13/2005
March 2, 2005

Page 2 of 2



PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0699

TRADUCCION ORIGINAL INO
JUAN PRODUCCION
TRADUCTOR E INTERPRETE
RES. 16 DE MAR
DEL MIN. INTERIO

242

Assignment of Rights, Title and Interest in Invention

Docket No MERZ 41 PCT

This is an Assignment of the following rights, title and interest for

Title of the Invention: THERAPY USING 1-AMINOCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF BEHAVIORAL DISORDERS ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Inventor (Assignor). Hans-Joerg MOEBIUS
Im Trutz Frankfurt 13
60322 Frankfurt am Main
Germany

Assignee MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Germany

Whereas, I, the above-identified Inventor, have invented certain new and useful improvements in the Invention identified above and described in the above-identified patent application and/or patent (hereinafter referred to as "Invention");

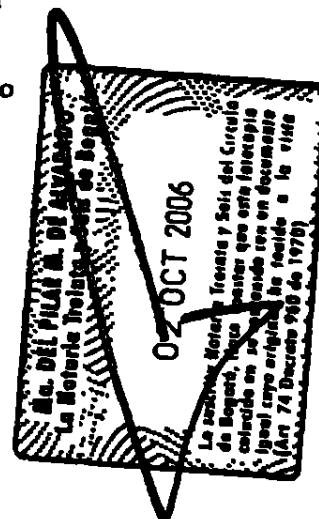
And, whereas I desire to assign my above-identified rights, title and interest in the invention to the above-identified Assignee,

Now, this indenture witnesseth, that for good and valuable consideration, the receipt whereof is hereby acknowledged,

I hereby assign, sell and transfer my above-identified rights, title and interest in said Invention, said application as identified above, including any divisions, continuations, and continuations-in-part thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States, and countries foreign thereto, which may be granted or have granted for said Invention, and in and to any and all reissues and reexaminations thereof, and in and to any and all priority rights, Convention rights, and other benefits accruing or to accrue to me with respect to the filing of applications for patents or securing of patents in the United States and countries foreign thereto, unto said Assignee;

And I hereby authorize and request the Director of the United States Patent and Trademark Office to issue any United States Letters Patent which may issue for said Invention to said Assignee, as assignee of the whole right, title and interest thereto,

Page 1 of 2



PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0700
TRADUCCION U. S. -
JUAN P. J. -
TRADUCTOR E. INTER -
K. S. / 16. 00. 1
DEL MIN. INTERIO.

243

And I further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for non-U S. patents, for filing divisions, continuations, and continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissue or reissues of any Letters Patent which may be granted for my aforesaid Invention, as the Assignee or its Designee(s) may from time to time require and prepare at its own expense.

Inventor's Signature:

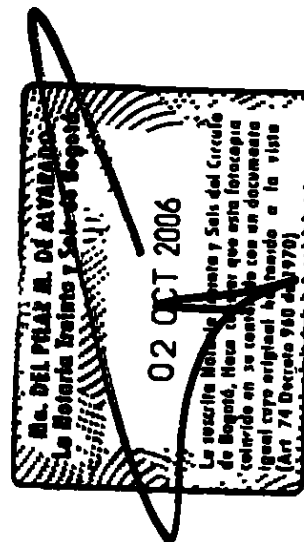


Hans-Joerg MOEBIUS

Date:

18. 02. 2005

Page 2 of 2



PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0701

TRADUCCION OFICIAL No. 1
HIANI DARIO PED. A.

Assignment of Rights, Title and Interest in Invention

Docket No. MERZ 41 PCT

This is an Assignment of the following rights, title and interest for

Title of the Invention. THERAPY USING 1-AMINOCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF BEHAVIORAL DISORDERS ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Inventor (Assignor). Albrecht Stoffler
Sophienstrasse 58
D-60487 Frankfurt Am Main
GERMANY

Assignee. MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Germany

Whereas, I, the above-identified Inventor, have invented certain new and useful improvements in the Invention identified above and described in the above-identified patent application and/or patent (hereinafter referred to as "Invention"),

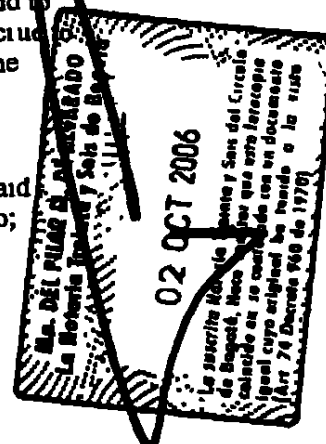
And, whereas I desire to assign my above-identified rights, title and interest in the Invention to the above-identified Assignee,

Now, this indenture witnesseth, that for good and valuable consideration, the receipt whereof is hereby acknowledged,

I hereby assign, sell and transfer my above-identified rights, title and interest in said Invention, said application as identified above, including any divisions, continuations and continuations-in-part thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States, and countries foreign thereto, which may be granted or have granted for said Invention, and in and to any and all reissues and reexaminations thereof, and in and to any and all priority rights, Convention rights, and other benefits accruing or to accrue to me with respect to the filing of applications for patents or securing of patents in the United States and countries foreign thereto, unto said Assignee,

And I hereby authorize and request the Director of the United States Patent and Trademark Office to issue any United States Letters Patent which may issue for said Invention to said Assignee, as assignee of the whole right, title and interest therein;

Page 1 of 2



PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0702

TRADUCCION OFICIAL No. 13
JUAN PABLO PIEDRAHITA
TRADUCTOR E INTERPRETE
RES 718 DE M-10
DEL MIN INTERIOR

And I further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for non-U.S. patents, for filing divisions, continuations, and continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissue or reissues of any Letters Patent which may be granted for my aforesaid Invention, as the Assignee or its Designee(s) may from time to time require and prepare at its own expense.

Inventor's Signature:

A. Albrecht Stöffler

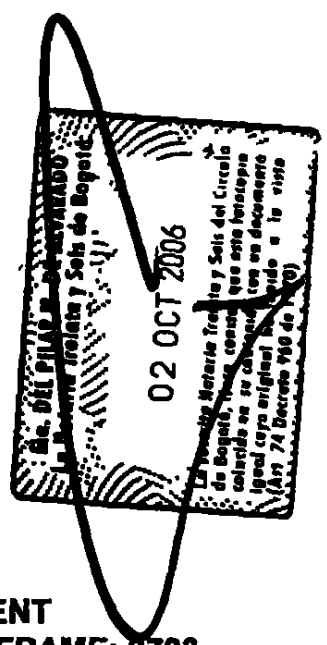
Date.

18 FEB. 2005

Page 2 of 2

RECORDED: 05/17/2005

PATENT
REEL: 016574 FRAME: 0703
TRADUCCION OFICIAL No. 06 / 439
JUAN PABLO PIEDRA
TRADUCTOR E INTERPRETE
RES 218 DE M
DEL MIN INTERIOR



9.821

TRADUCCION OFICIAL No 06/439 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido por el Ministerio del Interior y de Justicia, por resolución número 718 de 2003 y autorizado por el Ministerio de relaciones Exteriores de Colombia

2006

(Se traduce un documento de registro de cesión ante la Oficina de Patentes y Marcas de los EE UU a favor de la compañía MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA, de la Solicitud de Patente No PCT/US/2005/007244 y Apostilla No 06032023-1, escritos en inglés)

A 7025682

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS A QUIENES ESTOS PRESENTES LLEGAREN

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Agosto 15, 2006

**POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 17 de Mayo, 2005**

Por autoridad del

Por autoridad del

Bajo la Secretaría de Comercio para Propiedad Intelectual y el
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(FIRMADO) M TARVER

Funcionario que Certifica

(SELLO DE OBLEA DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Formulario PTO-1595 (Modificado)

OMB No 0651-0027 (vence 5/31/2002)

05-23-2005, Código de barras, 103007317

Expediente No MERZ 41 PCT

TRADUCCION OFICIAL No. 1067239
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 718 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

247

Departamento de Comercio de los Estados Unidos, Oficina de Patentes y Marcas

CARÁTULA DEL FORMULARIO DE REGISTRO - SOLO PATENTES

Al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE UU Favor registrar los documentos adjuntos o copias de los mismos

1 Nombre de la(s) parte(s) que traspasa(n)

Hans-Joerg MOEBIUS
Albrecht STOEFLER
Scott MCDONALD
Barry REISBERG y Steve FERRIS

Se adjuntan nombres o partes que traspasan adicionales? Si No
(en blanco) x

2 Nombre y Dirección de la parte que recibe

Nombre MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA
Dirección Eckenheimer Landstrasse 100
Ciudad Frankfurt Estado Pais Alemania Zip D-60318

Se adjuntan nombres o partes que traspasan adicionales ? Si No
(en blanco) x

3 Clase de Traspaso

☒	Cesión	☐	Fusión
☐	Contrato de Valores	☐	Cambio de Nombre
☐	Otro		

Fecha de la Suscripción 18 de Febrero 2005, 02 de Marzo, 2005, 24 de Marzo, 2005

842

4 Solicitud No(s) ó No(s) de Patente

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de suscripción de la solicitud es

A No(s) de Solicitud(es) de Patente(s) Fecha de Presentación

PCT/US/2005/007244 (en blanco)

B (s) de Solicitud(es) de Patente(s) (en blanco)

Hay números adicionales adjuntos? Si ☒ No

5 Nombre y Dirección de la parte a quien se le debe dirigir la correspondencia concerniente al documento

Nombre G PATRICK SAGE No de Registro 37,710

Dirección THE FIRM OF HUESCHEN AND SAGE

500 Columbia Plaza

350 EAST MICHIGAN AVENUE

Ciudad KALAMAZOO Estado MI 8180

Pais Estados Unidos de América Zip 49007

6 Número total de solicitudes de patentes involucradas 1

7 Total Derechos (37 CFR §3 41) \$40 00

☒ Adjuntos

Autorización para cargo a cuenta de depósito

8 Cuenta de Depósito Número 08-3220

(Adjunte copia por duplicado de esta hoja si el pago es a cuenta de depósito)

NO USE ESTE ESPACIO (en blanco)

9 Declaración y Firma

En mi leal saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original

G PATRICK SAGE (Firmado) 17 de Mayo 2005

Nombre del Firmante Firma Fecha

Número Total de páginas, incluyendo la carátula, los anexos y documentos 13

Enviar por correo los documentos a registrar con la información de la carátula requerida a Casilla de Servicios de Registro de Cesiones, Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE UU , P O Box 1450, Alexandria VA 22313-1450

Sello 05/19/2005 GTOW11 00000012 PCTUS0507244

01 FC 8021 40 00 OP

PATENTE

RIEL 016574 MARCO 0693

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No MERZ 41 PCT

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad y participación sobre

Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS

25022

DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Inventor (Cedente) Steven Ferris
564 First Avenue, Apt 23A
Nueva York, Nueva York 10016 EE UU

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Alemania

Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Y, por cuanto, deseo ceder los derechos propiedad y participación antedichos sobre la Invención mencionada al Cesionario arriba identificado,

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación, recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud arriba identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, y continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las

25713

reexpediciones y reexaminaciones de la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros, a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que se puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,

Página 1 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0694

Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de los EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del Inventor (Firmado) Steven Ferris

Fecha 3 / 24 / 05

(Firmado) Mi Huen Chan 3/24/05

(Sello notarial a tinta MI-HUEN-CHAN, NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva York, No 31-4929585, Idóneo para el Condado de Nueva York, Comisión Vence Mayo 2, 2006)

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No MERZ 41 PCT

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad y participación sobre

Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL
1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS
DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Inventor (Cedente) Scott McDonald
Coleman Avenue
Chatham, New Jersey 07928 EE UU

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Alemania

Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Y, por cuanto, deseo ceder los derechos propiedad y participación antedichos sobre la Invención mencionada al Cesionario arriba identificado,

252

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación, recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud arriba identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, y continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las reexpediciones y reexaminaciones de la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros, a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que se puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,

Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de los EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales

Página 1 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0696

de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del Inventor

(Firmado) Scott McDonald

Fecha

3 / 2 / 05

(Firmado) Kevin D Crisson

(Sello notarial a tinta KEVIN D CRISSON, NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY , Mi Comisión Vence Julio 6, 2009)

Página 2 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0697

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No MERZ 41 PCT

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad y participación sobre

Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Inventor (Cedente) Barry Reisberg

20 Waterside Plaze, #7K

Nueva York, Nueva York 10010 EE UU

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA

Eckenheimer Landstrasse 100

D-60318 Frankfurt

Alemania

JSN

Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Y, por cuanto, deseo ceder los derechos propiedad y participación antedichos sobre la Invención mencionada al Cesionario arriba identificado,

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación, recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud arriba identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, y continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las reexpediciones y reexaminaciones de la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros, a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que se

TRADUCCION OFICIAL No. 106 - -
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 718 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

252

puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,

Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de los EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales

Página 1 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0698

de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del Inventor

(Firmado) Barry Reisberg

Fecha

Marzo 2, 2005

(Firmado) Victoria Siegal

(Sello notarial a tinta VICTORIA SIEGAL, NOTARIO PÚBLICO ESTADO DE NUEVA YORK , No 01S14990122, Idóneo para el Condado de Nueva York, Comisión Vence 12/15/2005)

Marzo 2, 2005

Página 2 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0699

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No MERZ 41 PCT

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad y participación sobre

Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL

11

TRADUCCION OFICIAL No. **06 / 439**
JUAN PABLO PEREZ ALONSO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
REG. 214 DE MARZO 2005
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

752

**1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS
DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Inventor (Cedente) Hans-Joerg MOEBIUS

Im Trutz Frankfurt 13

60322 Frankfurt Am Main

Alemania

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA

Eckenheimer Landstrasse 100

D-60318 Frankfurt

Alemania

Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Y, por cuanto, deseo ceder los derechos propiedad y participación antedichos sobre la Invención mencionada al Cesionario arriba identificado,

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación, recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cado, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud arriba identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, y continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan

252

otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las reexpediciones y reexaminaciones de la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros, a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que se puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,

Página 1 de 2 PATENTE
RIEL 016574 MARCO 06700

Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de los EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del Inventor (Firmado) Hans-Joerg MOEBIUS
Fecha 18 / 2 / 2005

Página 2 de 2 PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0701

TRADUCCIÓN ORIGINAL No. 06 / 439
JUAN PABLO ... A AQUEL ...
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 18 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

152

Cesión de Derechos, Propiedad y Participación en la Invención

Expediente No MERZ 41 PCT

La presente es una cesión de los siguientes derechos, propiedad y participación sobre

Título de la Invención TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINOCICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Inventor (Cedente) Albrecht Stoffler

Sophienstrasse 58

D-60487 Frankfurt Am Main

ALEMANIA

Cesionario MERZ PHARMA GMBH & CO , KGAA

Eckenhömer Landstrasse 100

D-60318 Frankfurt

Alemania

Por cuanto, yo el Inventor antes identificado he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles sobre la invención antes identificada y descrita en la solicitud de patente o patente antedicha (en adelante a la cual se hace referencia como la "Invención"),

Y, por cuanto, deseo ceder los derechos propiedad y participación antedichos sobre la Invención mencionada al Cesionario arriba identificado,

Ahora, este contrato da fe, de que por una buena y valiosa contraprestación,

82

recibo de la cual se reconoce en el presente

Por medio del presente cedo, vendo, y transfiero mis derechos, propiedad y participación arriba identificados sobre dicha Invención, dicha solicitud arriba identificada, incluyendo cualesquiera divisiones, continuaciones, y continuaciones parciales de la misma, en y sobre cualesquiera y todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos y países extranjeros, que puedan otorgarse o que se hayan otorgado para dicha Invención, y en y sobre todas las reexpediciones y reexaminaciones de la misma, y en y sobre cualesquiera y todos los derechos de prioridad Derechos de Convención, y otros beneficios causados o que se puedan causar a mi favor respecto de la presentación de solicitudes de patentes en los Estados Unidos y en los países extranjeros, a favor de dicho Cesionario,

Y por la presente autorizo y le solicito al Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos expedir cualesquiera Títulos de Patente que se puedan expedir sobre dicha Invención a favor de dicho Cesionario, como cesionario de la totalidad de los derechos y participación sobre ella,

Página 1 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0702

Y además convengo en firmar y suscribir todos los documento legales que sean necesarios en el futuro, incluyendo solicitudes para patentes fuera de los EE UU , para presentar divisiones, continuaciones y continuaciones parciales de dicha solicitud de patente y/o para obtener cualquier reexpedición o

reexpediciones de cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre
mi Invención antedicha, en la forma en que el Cesionario o sus Agentes
puedan requerirlo de tiempo en tiempo, y prepararlo a su propio costo

Firma del inventor

(Firmado) Albrecht Stoffler

Fecha

18 de Febrero, 2005

Página 2 de 2

PATENTE
RIEL 016574 MARCO 0703

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1 País *Estados Unidos de América*

Este documento público

2 Ha sido firmado por M TARVER

3 Obrando en calidad de Funcionario que certifica

4 Lleva el sello/estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADA

5 En Washington D C

6 Hoy Veinticuatro de Agosto, 2006

7 Por el *Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de
Estado de los Estados Unidos*

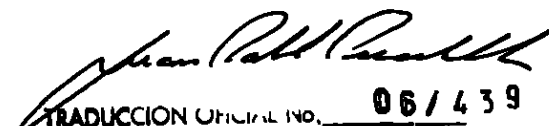
8 No **06032023-1**

9 Sello (Sello en Relieve del Departamento de Estado de los Estados
Unidos)

10 Firma (Firmado)

Patrick O Hatchett

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su
confrontación y a la cual me remito
Bogotá, Septiembre 28 de 2006


TRADUCCION OFICIAL NO. **06 / 439**
JUAN PABLO PIEDRA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 718 DE MAYO 2003
DEL MIN INTERIOR Y DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

4 93418
Juan Piedrahita
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2006 SEP 28 P 1-31

Uta
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fernando B

Firma Responsable

Fecha 03-06-06

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-10-06

1) SOLICITUD DE:

☒ **Patente de invención**☐ **Patente de Modelo de Utilidad**

Capítulo 1

Capítulo II

2) SOLICITANTE
(71)

Nombre: **MERZ-PHARMA GMBH & CO. KGAA**
 Dirección: **Ecksteinheimer**
Landstrasse 100, 60318 Frankfurt
am Main, Alemania
 Nacionalidad o domicilio: **Frankfurt**
am Main, Alemania
 Lugar de constitución: **Alemania**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☒

C.E. ☐ OTRO ☒

NÚMERO **Cual** _____

Teléfono:
E. Mail:

Fax:

E. Mail:

3) **REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**

IDENTIFICACIÓN

C.C ☒ NIT: ☐

**Dirección Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C**

C.E. ☐ **OTRO** ☐

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E Mail: info@clarkemodet.com.co

NÚMERO: 41 654 882
TP: 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. MOEBIUS, Hans-Joerg; 2. STÖFFLER, Albrecht; 3. McDONALD, Scott; 4. REISBERG, Barry; 5. FERRIS, Steven A.
Dirección: 1. Im Trutz Frankfurt 13, 60322 Frankfurt Am Main, Alemania; 2. Sophienstrasse 58, 60487 Frankfurt am Main, Alemania; 3. 84 Coleman Avenue, Chatham, NJ 07928, USA; 4. 20 Waterside Plaza #7K, New York, NY 10010 USA; 5. 564 First Avenue, Apt. 23^a, New York, NY 10016, USA
Nacionalidad o Domicilio: 1. Alemán; 2. Alemán; 3. 4. 5. Estadounidenses

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/007244 **Fecha** Marzo 3, 2005

Publicación Internacional No WO 2005/084655 A1 Fecha. September 15, 2005

6) Título (54) TERAPIA EN LA QUE SE UTILIZAN DERIVADOS DEL 1-AMINO CICLOHEXANO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

7) Clasificación Internacional: A61K 31/13, 31/445, A61P 25/00

8) PRIORIDAD

33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Estados Unidos

Marzo 3, 2004

60/550,171

9) Comprobante de pago N° 0423702 Fecha 2010/07/01

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina

REIVINDICACIONES:

- 1 Un método para tratar un trastorno de conducta en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad efectiva de un 1-amino ciclohexano en un vehículo adecuado para uso farmacéutico
- 2 El método de la reivindicación 1, donde el 1-amino ciclohexano se selecciona entre memantina y neramexano, y las sales de los mismos adecuadas para uso farmacéutico
- 3 El método de la reivindicación 2, donde el 1-amino ciclohexano es clorhidrato de memantina
- 4 El método de la reivindicación 1, donde el trastorno de conducta se selecciona del grupo integrado por ilusiones, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/diforia, ansiedad, elación/euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora aberrante, conductas nocturnas, y cambios en apetito/ingesta
- 5 El método de la reivindicación 1, que comprende además administrar un inhibidor de la acetilcolinesterasa o un antipsicótico
- 6 El método de la reivindicación 5, donde the inhibidor de la acetilcolinesterasa es el donepezil
- 7 El método de la reivindicación 5, donde el antipsicótico es un antipsicótico atípico
- 8 Un método para el tratamiento de la agitación en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad efectiva de un 1-amino ciclohexano en un vehículo adecuado para uso farmacéutico
- 9 El método de la reivindicación 8, donde el 1-amino ciclohexano se selecciona entre memantina y neramexano

196
263

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA

821

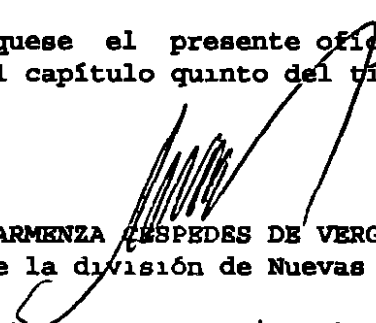
REFERENCIA	Radicación No.	06 99744
	Solicitud internacional	PCT/US2005/007244
	Fecha inicio fase nacional	03/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13595

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1 Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA ESPEDEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
a alvarado _____ 24 NOV. 2006