



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

07-28605

54. **TÍTULO** Memantina para el tratamiento de
Trastornos de conducta en la infancia

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** AG/K 31/55, AG/P 25/00 21

71. **SOLICITANTE** Merz Pharma GmbH & Co. KGAA

DOMICILIO Frankfurt am Main Alemania

74. **APODERADO** Dilia Maria Rodriguez D'Almeida

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Marzo 22/07.

FE. 23-04-2007

Copia

SS

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

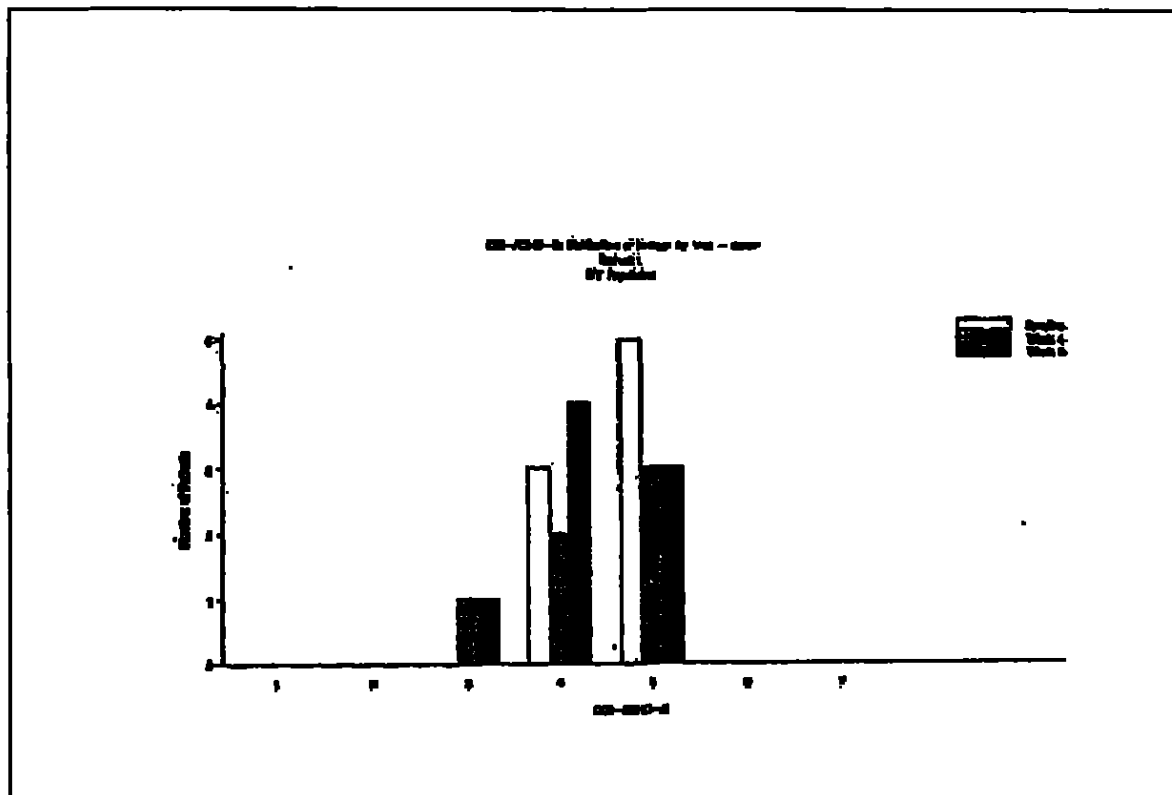
1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA Dirección: Eckenheimer Landstrasse 100, 60318 Frankfurt am Main, Alemania Nacionalidad o domicilio: Frankfurt am Main, Alemania Lugar de constitución: Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☒ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 88-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 8350824 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. JONAS, Jeffrey; 2. BANERJEE, Pradeep, K; 3. GUPTA, Sandeep; 4. MANN, Allison; 5. MOEBIUS, Hans Joerg Dirección: 1. 1, Independence Court N507, hoboken, NJ 07030 USA; 2. 105 Nostrand Road, Hillsborough, NJ 08844 USA; 3. 6 Birch Drive, Plainsboro, NJ 08536 USA; 4. 1, Independence Court, #7T, Fort Lee, NJ 07024 USA; 5. Im Trutz Frankfurt 13, D-60322 Frankfurt am main, Alemania Nacionalidad o Domicilio: 1 a 4 Estadounidenses, 5 alemán		
5) PCT (86)			
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/034199 Fecha: Sept. 23 2005			
Publicación Internacional No. WO 2006/034465 A1 Fecha: Marzo 30, 2006			
6) Título (54) MEMANTINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CONDUCTA EN LA INFANCIA			
7) Clasificación Internacional: A61K 31/55, A61P 25/00, 25/24			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Sept. 23, 2004	60/612,600
9) Comprobante de pago N°. 07-14,200 de Febrero 16, 2007			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			

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. Documentos Informe de búsqueda
 3. PCT solicitud

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

[Handwritten Signature]

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

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

P 917 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028605- -00000-0000
Fec: 2007-03-22 18:41:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYH
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 151

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 14,200
FECHA : FEBRERO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE RODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51028896	16/02/2007	10,488,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.
	TOTAL :	482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

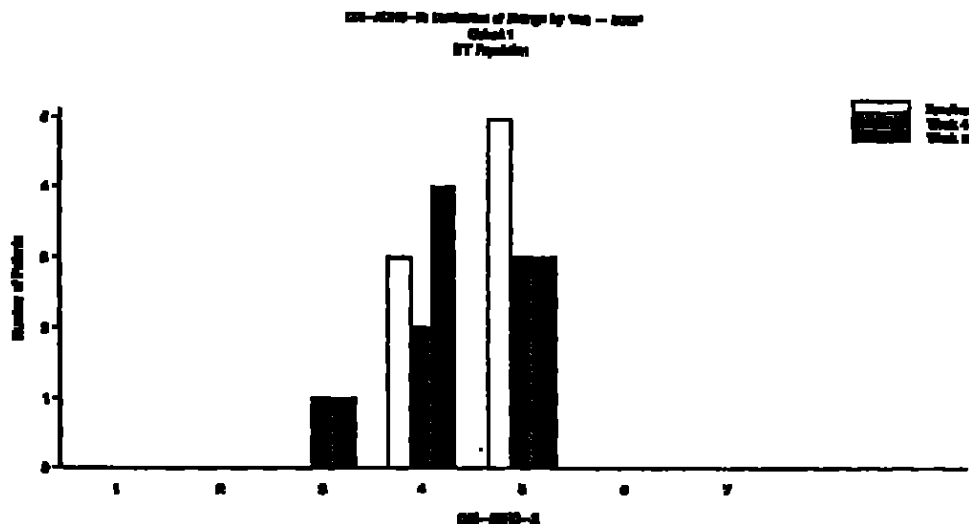


(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/034465 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/55, A61P 25/00, 25/22, 25/24
- (21) International Application Number: PCT/US2005/034199
- (22) International Filing Date: 23 September 2005 (23.09.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Date: 23 September 2004 (23.09.2004) US 60/612,600
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA [DE/DE];icken-
helmer Landstrasse 100, D-60318 Frankfurt (DI).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): JONAS, Jeffrey [US/US]; 1, Independence Court N507, Hoboken, NJ 07030 (US). BANERJEE, Pradeep, K. [US/US]; 105
Nostrand Road, Hillsborough, NJ 08844 (US). GUPTA, Sundeep [US/US]; 6 Birch Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). MANN, Allison [US/US]; 1, Independence Court, #7C, Fort Lee, NJ 07024 (US). MOEBIUS, Hans-Joerg [DE/DE]; Im Trutz Frankfurt 13, D-60322 Frankfurt am
main (DI).
- (74) Agents: SAGE, Patrick, G. et al.; The Firm of Hutschen and Sage, Seventh Floor, Kalamazoo Building, 107 West
Michigan Avenue, Kalamazoo, MI 49077 (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, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, 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, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CI, CJ, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- 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.

(54) Title: MEMANTINE FOR THE TREATMENT OF CHILDHOOD BEHAVIORAL DISORDERS



(57) Abstract: The present invention provides a method for the treatment of individuals diagnosed with a childhood behavioral disorder such as autistic spectrum disorders or combined type Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) by administering an effective amount of memantine.

WO 2006/034465 A1

MEMANTINE FOR THE TREATMENT OF CHILDHOOD BEHAVIORAL DISORDERS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/ 612,600, filed on September 23, 2004, which is herein incorporated by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention provides a method for the treatment of individuals diagnosed with a childhood behavioral disorder such as autistic spectrum disorders or combined type Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) by administering an effective amount of memantine.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Childhood disorders

The spectrum of childhood behavioral disorders include mental health problems such as anxiety disorders, Asperger's syndrome, ADHD, autistic spectrum disorders, autism, bipolar disorder, childhood disintegrative disorder, depression, disruptive behavior disorder, dyslexia, fragile X syndrome, learning disabilities, obsessive-compulsive disorder (OCD), oppositional defiant disorder, pervasive developmental disorder, reactive attachment disorder, Rett syndrome, separation anxiety disorder and Tourette's syndrome. These childhood disorders interfere with a child's normal development and functioning. In the U.S., 1 in 10 children and adolescents suffer from mental illness severe enough to cause some level of impairment. In any given year, however, it is estimated that fewer than 1 in 5 of these children receives needed treatment.

Autistic spectrum disorders and ADHD are two of the most commonly diagnosed neurobehavioral disorders of children. Autistic spectrum disorders are considered brain disorders that typically affect an individual's ability to communicate, form relationships with others, and respond appropriately to the environment. They are characterized by

2
6

qualitative impairments in three core sets of symptoms: social interaction, communication, and behavior and play (which is often restrictive, repetitive, and/or stereotyped in nature) (Tidmarch et al., *Can. J. Psychiatry* 2003; 48: 517-525). ADHD is a clinically heterogeneous disorder characterized by varying degrees of inattentiveness, and/or hyperactivity-impulsivity. In some cases ADHD has a familial component. The three major clinical types, as defined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision (DSM-IV-TR™, American Psychiatric Association (2000), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association), are the i) predominantly inattentive type; ii) predominantly hyperactive-impulsive type; and iii) combined type (with significant symptoms of both inattentiveness and hyperactivity-impulsivity). The combined type is the most common subgroup (50% to 75%), followed by the inattentive type (20% to 30%) and the hyperactive-impulsive type (less than 15%) (Wilens et al., *Annu. Rev. Med.* 2002; 53: 113-131). Symptoms can often interfere with academic, home, or social functioning. It has been reported that about 30-50% of childhood ADHD persists into adulthood. (Barberesi et al., *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156: 217-224; Kordon et al., *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 2004 Mar;54(3-4):124-36).

Autistic Spectrum Disorder

Autistic spectrum disorders include autism, Asperger's syndrome, pervasive development disorder and childhood disintegrative disorder. Recent studies estimate the prevalence of autism, the most common of autistic disorders, occurs within a range of about 2.5/10,000 to 30.8/10,000 with a median estimate being 10/10,000. Although the reasons are unclear, there is evidence that prevalence of autism is increasing over time; it is 3 to 4 times higher than 30 years ago (Fombonne, *JAMA* 2003; 289: 87-89). Some individuals with autism are relatively high-functioning, with speech and intelligence intact. Others are mentally retarded, mute, or have serious language delays. For some, autism makes them seem closed off and shut down; others seem locked into repetitive behaviors and rigid patterns of thinking.

Autistic spectrum disorders becomes evident from infancy to the first 3 years of age, when the child fails to develop typical patterns and behaviors of normal child

X
7

development associated with social development, language skills, and sensory symptoms. Children diagnosed with autistic spectrum disorders demonstrate poor or limited social relationships, underdeveloped communication skills, exhibit repetitive behaviors, interests, and activities, and demand consistency in their environment. Some are painfully hypersensitive to sound, touch, sight, or smell. Autistic spectrum disorders can also be associated with self-injurious behavior, such as head banging, hair pulling, and biting.

It is generally believed that autistic spectrum disorders are caused by abnormal brain development, during pregnancy and early childhood development. Evidence suggests that deficits in social cognition and communication in autism may be related to dysfunction in the amygdala, hippocampus, and related limbic and cortical structures (Tuchman, *Neurol. Clin.* 2003; 21(4):915-32, viii), as well as the cerebellum and brainstem (Keller et al., *Mol. Neurobiol.* 2003; 28(1):1-22).

Although autistic spectrum disorders appear to be hereditary, specifics and extent of any inheritable phenotype remains unknown. Although recent data suggest that there are autism susceptibility genes, none have been directly linked to causation (Buxbaum et al., *Mol. Psychiatry. Mol. Psychiatry.* 2004; 9(2):144-50; Bacchelli et al, *Mol. Psychiatry.* 2003; 8(11):916-24).

Defects in neurotransmitter systems, notably the serotonergic, but also the cholinergic and GABAergic systems, are also being investigated as playing a role in autistic spectrum disorders. Within the past few years, clinical observations by Horvath et al. hypothesized that a defect in secretin and its receptors may play a role in autism (*J. Assoc. Acad. Minor. Physicians* 1998; 9: 9). However, a synthetic form of the natural human hormone secretin developed by RepliGen for the potential treatment of autism did not demonstrate significant improvement in autistic behavior compared to placebo (Sponheim, *Acta. Paediatr.* 2002;91(5):540-5).

There are no existing pharmacologic treatments that have been successful in treating the core symptoms of autism, namely the profound social impairment and inability to communicate. Currently, there are no Food and Drug Administration-approved drugs specifically indicated for the treatment of autism or the core symptoms of autism. Current drug therapies focus on those that are active on the dopaminergic, serotonergic, and opiate systems (Baghdadli et al., *Encephale.* 2002; 28: 248-540). A

number of drug classes (including antipsychotics, antidepressants, and antiepileptics) have been used in autistic patients with variable effect. The newer antipsychotics, psychostimulants, presynaptic noradrenergic blocking agents (clonidine and guanfacine) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) were shown to reduce impairing complicating symptoms of affective instability, irritability, hyperactivity and inattentiveness, aggression, self-injury and stereotypies. For example, stimulants such as methylphenidate (Ritalin®) and amphetamines are often prescribed for young children, while typical and atypical anti-psychotics are used for adults.

For disruptive/irritable and self-injurious behavior, lithium, fenfluramine, naltrexone and other opiate blockers, serotonin reuptake inhibitors, beta-blockers, haloperidol and risperidone have been employed. For repetitive motor activities and stereotyped motions, drugs typically used to treat obsessive-compulsive disorders are prescribed. These include SSRIs and clomipramine, typical antipsychotics, and risperidone. For anxiety associated with autism, SSRIs such as fluvoxamine and buspirone are typically prescribed, with benzodiazepines as potentially helpful in patients with concomitant mental retardation. For a brief review see Lindsay et al., *Pediatr. Ann.* 2003; 32(10): 671-6 and Stigler et al., *Exp. Rev. Neurotherapeutics* 2002; 2(4): 499-510.

Despite progress reported for the treatment of autistic spectrum disorders with SSRIs such as fluvoxamine, fluoxetine, and sertraline for targeted behaviors such as perseverative behavior, currently prescribed pharmaceuticals (e.g., SSRIs, and the above-listed drugs) fail to benefit the primary symptoms and can have marked adverse effects. Accompanying adverse effects include restlessness, hyperactivity, agitation, insomnia and decreased appetite. Similarly, these medications are typically effective in high doses from about 20-80 mg/day, which could become intolerable due to side effects. For example, risperidone treatment was associated with weight gain, increased appetite, fatigue, drowsiness, tremor and drooling.

The medication-refractory status of the social and communicative deficits associated with autistic spectrum disorders is likely due to the as yet unidentified neurochemical basis of autistic spectrum disorders, and the lack of involvement of the neurotransmitter systems (dopamine, noradrenaline and serotonin) in the pathophysiology

of social and communicative behavior (Buitelaar, Novartis Found. Symp. 2003; 251:235-44.

Despite the foregoing, recent research demonstrating possible defective frontal lobe defects in cholinergic receptors in autistic individuals has led to attempts at employing cholinesterase inhibitors such as donepezil for autism (Perry et al., *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158(7):1058-66; and Hardan et al., *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2002; 12(3): 237-4). Other cholinesterase inhibitors include galantamine and rivastigmine. The destruction of cholinergic neurons has also been attributed to excess activation of glutamate receptors, particularly the NMDA subtype (Li et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997; 56(8):901-11).

In autism, glutamate levels may be increased and glutamate receptors up-regulated as part of an excitotoxic process that damages neural networks, damage that may in turn contribute to some of the core symptoms of autism. Alterations of the levels of Bcl-2 and P-53 (proteins that are markers of apoptosis) in the frontal, parietal, and cerebellar cortices (Araghi-Niknam et al., *Cell. Mol. Neurolol.* 2003; 23: 945-52) as well as a decrease in the cerebellar protein Reelin, a glycoprotein responsible cell layering, in the brains of autistic subjects suggest that apoptotic mechanisms may play a role in the disease process. In addition, there is evidence that excitatory amino acids are increased in those with autism. Glutamate levels are increased in the blood and platelets of autistic subjects (Aldred et al., *J. Autism Dev. Disord.* 2003; 33: 93-97; Moreno-Fuenmayor et al., *Invest. Clin.* 1996; 37: 113-128). Glutamic acid decarboxylase, an enzyme responsible for the conversion of glutamate to gamma amino butyric acid (GABA), is deficient in the autistic parietal and cerebellar cortex and could lead to an excess of glutamate in those brain regions. Increases in glutamate have also been identified in the cerebrospinal fluid of patients with Rett disorder, a disorder classified as part of the autistic spectrum (Riikonen, *J. Child. Neurol.* 2003; 18: 693-697).

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

An imbalance of catecholamine neurotransmitters has been implicated in the pathophysiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Dopamine, in particular, is believed to play a major role in ADHD. Findings include hypoactivity of

Φ
10

catecholamine-rich fronto-subcortical systems, elevations in striatal dopamine transporter (DAT) levels (Dougherty et al., *Lancet* 1999; 354: 2132-2133; Cheon et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: 306-311), an association between ADHD and the *DAT* gene (Cook et al., *Am. J. Med. Gen.* 1995; 56: 993-998), and an association between ADHD and the D4 receptor gene (*DRD4*) (Faraone et al., *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 768-770; Benjamin et al., *Nat. Genet.* 1996; 12: 81-84).

All current U.S. drugs labeled for use in ADHD are directed at modulating CNS catecholamine levels. With one exception, (atomoxetine HCl, trade name: Strattera®), they belong to the stimulant drug class (i.e., methylphenidate, pemoline, and dextroamphetamine). Stimulants increase synaptic levels of dopamine (and norepinephrine as well as serotonin) by blocking the presynaptic monoamine reuptake in neurons. About 30% of ADHD patients fail to respond to any given stimulant drug and there is no clear evidence of a differential response to different stimulants (Wilens et al., *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 1996; 35: 409-432). Despite recent studies which suggest that treatment with stimulants may reduce the risk of future substance abuse in ADHD patients (Biederman et al., *J. Clin. Psychiatry.* 2003; 64 Suppl 11:3-8), stimulants are considered drugs with abuse potential and as such are classified as controlled substances and scheduled by the DEA under Federal law (e.g., methylphenidate, dextroamphetamine – Schedule II [high abuse potential]; pemoline – Schedule IV [low abuse potential]). Thus, the development of additional safe and effective, non-stimulant pharmacologic options would be of great clinical benefit to the ADHD population.

Several lines of research suggest that glutamate and NMDA receptor activity may play a role in the pathophysiology of ADHD. Levels of glutamate in the prefrontal cortex and striatum of pediatric patients with ADHD are elevated, and return to normal following drug treatment (Carey et al., *Clin. Neuropharmacol.* 2003; 26: 218-221). In a genetic rat model of ADHD, the spontaneously hypertensive rat (SHR), prefrontal cortex has shown increased functional activity of AMPA subtype of glutamate receptors (Russell et al., *Metab. Brain Dis.* 2001; 16: 143-149). Although NMDA receptor activity has not been studied in these rats, there is evidence that enhanced AMPA receptor function increases NMDA receptor activity. In the hippocampal CA1 region, activation

11

of dopamine D4 receptors can selectively decrease NMDA receptor function via activation of the platelet-derived growth factor β (PDGF- β) receptors. Since the regional distribution of NMDA receptors and dopamine D4 receptors in the limbic and cortical brain regions are similar, it is quite possible that a bidirectional, reciprocal signaling relationship exists. That is, NMDA receptor antagonism is likely to mediate an increase in dopamine D4 receptor-mediated signaling.

U.S. Patent 4,994,467 describes a method for treating autism in children by administration of an effective amount of a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist selected from the group consisting of ketamine and dextromethorphan. U.S. patent 6,362,226 describes a method of treating autism in a patient comprising administering an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. More specifically, the '226 patent specifies the treatment wherein the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist comprises dextromethorphan.. Neither the '226 nor the '467 patent describes the use of 1-amino-alkylcyclohexanes (i.e., memantine) for the treatment of autism. U.S. patent 5,614,560 describes a method for reducing non-ischemic NMDA receptor-mediated neuronal degeneration using aminoadamantanes, including memantine. The '560 does not describe the treatment of autistic spectrum disorders or ADHD. Lastly, published application WO 03/061656 describes a method of treating CNS disorders using a combination therapy of a GABA analog and a non-toxic NMDA receptor antagonist, including memantine. The '656 application does not describe the use of memantine as a monotherapy.

Memantine

It has been shown that 1-aminoadamantane (amantadine), produced statistically significant improvement in measures of hyperactivity and irritability in a small, double-blind, placebo-controlled study in autistic children (King et al. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2001; 40; 658-65). In view of recent research that links autism to defects in the cholinergic pathway, described above, the present inventors hypothesized that memantine, which is a NMDA glutamate receptor antagonist effective for the treatment of Alzheimer's disease (as well as Parkinson's and other neurological diseases), may be effective for the treatment of autism, ADHD and other autistic spectrum disorders.

2
92

Memantine (1-amino-3,5-dimethyl adamantane), which is disclosed, e.g., in U.S. Patents No. 4,122,193; 4,273,774; and 5,061,703, is a systemically-active uncompetitive NMDA receptor antagonist having low to moderate affinity for the receptor and strong voltage dependency and rapid blocking/unblocking kinetics. Memantine hydrochloride is currently available in the U.S. and in over 42 countries worldwide. It is approved for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease (AD) in the United States at a dose of up to 20 mg/day (5-10 mg BID). The approval of memantine (trade name: Namenda®) was based on the results of 2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies performed in the United States. These studies, performed using outpatients ages 50-93 with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type (MMSE 5-14 and 3-14, respectively), demonstrated significant improvement in cognitive, functional, and global assessments (Tariot et al., JAMA 2004; 291: 317-324; Reisberg et al., N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1333-1341). A third randomized, double-blind, placebo-controlled study (9403) was performed in Latvian nursing home patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease or vascular dementia (MMSE <10), and demonstrated a significant improvement in care dependency and global change for memantine relative to placebo (Winblad et al., Int. J. Geriatr. Psychiatry 1999; 14: 135-46).

Pharmacokinetic studies in adult humans have demonstrated that memantine is 100% bioavailable after an oral dose, undergoes minimal metabolism, and exhibits a terminal elimination half-life of 60 to 80 hours (57%-82% or more of the dose is eliminated intact in the urine). It rapidly crosses the blood brain barrier with a CSF/serum ratio of 0.52. Memantine does not inhibit cytochrome P-450 (CYP 450) isoenzymes *in vitro*, so that no pharmacokinetic interactions with drugs metabolized by these enzymes are expected. Its pharmacokinetic profile is not affected by food, sex, or age. Renal clearance involves active tubular secretion moderated by pH dependent tubular reabsorption.

Memantine has exhibited an acceptable safety and tolerability profile in 2297 patients in 27 clinical trials involving a variety of neurodegenerative disorders (e.g., dementia, neuropathic pain, spasticity, and Parkinson's disease). The most common adverse events observed in clinical trials have been dizziness, headache, constipation, and confusion, but even these are relatively rare.

2
13

No published clinical studies in the autism or ADHD populations have been performed with memantine. However, the uncompetitive NMDA receptor antagonist amantadine has demonstrated activity in children with other behavioral disturbances. In a small double-blind, placebo-controlled study in autistic children, amantadine produced statistically significant improvement in measures of hyperactivity and irritability. There are additional reports of favorable effects in hyperkinetic children (Matica, Psychopharmacol. Bull. 1980; 16: 67-69), and children with attention deficit disorder (ADD) (Masters et al., J Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1997; 36: 301).

Therefore, based on clinical experience and experimental evidence, it is hypothesized that the NMDA receptor antagonist memantine will be an effective treatment for both autistic spectrum disorders and combined type ADHD. By decreasing the NMDA receptor activity with memantine the D4 receptor signaling/activity could be modified and lead to salutary effects in ADHD. However, according to DSM-IV-TR, combined type ADHD differs from both hyperactivity (predominantly hyperactive) and ADD (predominantly inattentive), based on a predominance of symptoms of inattention, or a predominance of symptoms of hyperactivity-impulsivity. Furthermore, in view of the fact that conventional antipsychotic medication and SSRIs commonly prescribed to pediatric patients with autistic spectrum disorder require doses similar to those prescribed in adults, resulting in a high incidence of severe adverse reactions, there is a need in the art for drug therapies that can be administered at lower doses or that present fewer adverse effects.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1. Figure 1 demonstrates the distribution of scores in an LOCF analysis in the ITT population for cohort 1 at baseline, week 4, and week 8.

Figure 2. Figure 2 demonstrates the distribution of scores in an LOCF analysis in the ITT population for cohort 2 at baseline, week 4, and week 8.

Figure 3. Figure 3 demonstrates the distribution of scores in an OC analysis in the ITT population for cohort 1 at baseline, week 4, and week 8.

P
14

Figure 4. Figure 4 demonstrates the distribution of scores in an OC analysis in the ITT population for cohort 2 at baseline, week 4, and week 8.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a method for the treatment of autistic spectrum disorders or combined type ADHD by administering an effective amount of memantine to a subject in need thereof.

In one embodiment, the subject is a child between the ages of about 5 and about 17.

In another embodiment, memantine is administered in a range from about 1.25-100 mg/day.

In one specific embodiment, the memantine is administered at about 5-20 mg/day.

In another specific embodiment, memantine is administered at about 10-20 mg/day.

In further specific embodiment, memantine is administered at about 20 mg/day.

In another embodiment, memantine is administered in a flavored, oral, liquid formulation.

In another embodiment, memantine is administered in a modified release formulation.

In another embodiment, the subject in need thereof is an adult. In this embodiment, memantine is administered at a dosage in a range from about 5-100 mg/day. In a specific embodiment, memantine is administered at a dosage in a range from about 20-40 mg/day.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides a method for the treatment of autistic spectrum disorders or combined type ADHD, according to the criteria set forth in DSM-IV-TR®, in pediatric patients (i.e. up to about an age of 17) by administering an effective amount of memantine.

4
15

It is hypothesized that both autistic spectrum disorders and ADHD may involve a derangement in glutamatergic brain activity which may contribute to some of the disorder's clinical manifestations. It is further hypothesized that, by modifying glutamatergic activity, the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine could provide clinical benefit to people with autistic spectrum disorders or combined type ADHD. Accordingly, clinical and experimental evidence regarding the safety and efficacy will be generated according to open label studies as described further below. Duration of treatment may be as short or as long as necessary, and may extend into adulthood.

Definitions

"Memantine" refers to 1-amino-3,5-dimethyladamantane hydrochloride. In the United States, the trade name for memantine is Namenda®, in Germany it is Akatinol® and Auxura®, and it is Ebixa® in the remainder of the European Union. Memantine is the subject matter of U.S. Patents No. 4,122,193, 4,273,774 and 5,061,703.

Various salts 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 but are not limited to salts derived from nontoxic inorganic acids such as nitric, phosphoric, sulfuric, or hydrobromic, hydriodic, hydrofluoric, phosphorous, as well as salts derived from nontoxic organic acids such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanoic acids, hydroxyl alkanoic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, and acetic, maleic, succinic, or citric acids. Non-limiting examples of such salts include napadisylate, besylate, sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, trifluoroacetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, phenylacetate, citrate, lactate, maleate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are salts of amino acids such as arginate and the like and gluconate, galacturonate (see, for example, Berge S. M. et al. "Pharmaceutical Salts," J. of Pharma. Sci., 1977; 66:1).

28
76

The acid addition salts of said basic compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner. The free base form may be regenerated by contacting the salt form with a base and isolating the free base in the conventional manner. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base for purposes of the present invention.

Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metals or organic amines. Examples of metals used as cations are sodium, potassium, magnesium, calcium, and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, dicyclohexylamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine.

The base addition salts of said acidic compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in the conventional manner. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid in the conventional manner.

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. Pharmacopeia or other generally recognized pharmacopeia for use in mammals, and more particularly in humans.

The term "carrier" applied to pharmaceutical compositions of the invention refers to a diluent, excipient, or vehicle with which an active compound (e.g., memantine) 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. However, since memantine is highly soluble, aqueous solutions are preferred. Suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 18th Edition. Particularly

X
17

preferred for the present invention are carriers suitable for immediate-release, i.e., release of most or all of the active ingredient over a short period of time, such as 60 minutes or less, and make rapid absorption of the drug possible.

The term "subject in need thereof" as used herein refers to a mammal. In particular, the term refers to humans diagnosed with an autistic spectrum disorder or combined type ADHD.

The term "autistic spectrum disorder" refers to autism-related disorders which include autism, Asperger's syndrome, pervasive developmental disorder (PDD), Rett disorder and childhood disintegrative disorder. Such disorders can be diagnosed using the DSM-IV or ICD-10 criteria or other diagnostic tools such as the Checklist for Autism in Toddlers (CHAT), Childhood Autism Rating Scale (CARS), Parent Interviews for Autism (PIA), Gilliam Autism Rating Scale (GARS), Behavior Rating Instrument for Autistic and other Atypical Children (BRIAC), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), and Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO).

According to DSV-IV-TR™, a diagnosis of autism is made when the patient demonstrates a total of six (or more) items from (1), (2), and (3), with at least two from (1), and one each from (2) and (3):

- (1) qualitative impairment in social interaction, as manifested by at least two of the following:
 - (a) marked impairment in the use of multiple nonverbal behaviors such as eye-to-eye gaze, facial expression, body postures, and gestures to regulate social interaction;
 - (b) failure to develop peer relationships appropriate to developmental level;
 - (c) a lack of spontaneous seeking to share enjoyment, interests, or achievements with other people (e.g., by a lack of showing, bringing, or pointing out objects of interest);
 - (d) lack of social or emotional reciprocity;
- (2) qualitative impairments in communication as manifested by at least one of the following:

18

- (a) delay in, or total lack of, the development of spoken language (not accompanied by an attempt to compensate through alternative modes of communication such as gesture or mime);
 - (b) in individuals with adequate speech, marked impairment in the ability to initiate or sustain a conversation with others;
 - (c) stereotyped and repetitive use of language or idiosyncratic language;
 - (d) lack of varied, spontaneous make-believe play or social imitative play appropriate to developmental level;
- (3) restricted repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests, and activities, as manifested by at least one of the following:
- (a) encompassing preoccupation with one or more stereotyped and restricted patterns of interest that is abnormal either in intensity or focus;
 - (b) apparently inflexible adherence to specific, nonfunctional routines or rituals;
 - (c) stereotyped and repetitive motor mannerisms (e.g., hand or finger flapping or twisting, or complex whole-body movements);
 - (d) persistent preoccupation with parts of objects.

In addition, delays or abnormal functioning in at least one of the following areas, with onset prior to age 3 years: (1) social interaction, (2) language as used in social communication, or (3) symbolic or imaginative play. Lastly, care should be taken to ensure that the disturbance is not better accounted for by Rett Disorder or Childhood Disintegrative Disorder.

In accordance with the present invention, the following instruments may be used to diagnose and/or evaluate efficacy of treatment for the treatment of autistic spectrum disorders.

The Autistic Diagnostic Observation Schedule (ADOS-G). The ADOS-G is a standardized observation of social and communicative behavior performed directly with the child over 20-40 minutes (Lord et al., J. Autism Dev. Disord. 1989; 19(2):185-212). It is organized in four overlapping modules according to the expressive language level of the subject.

\$
19

Test of Nonverbal Intelligence, Third Edition (TONI-3). The TONI-3 is a reliable and validated measure of intelligence, aptitude, abstract reasoning, and problem-solving skills without relying on verbal ability or English-language proficiency (Brown et al., *Test of Non-Verbal Intelligence* (3rd. ed.). Austin, TX: PRO-ED). It contains 50 items arranged in easy to difficult order. Raw scores are converted to percentile ranks and to deviation quotients with a mean of 100 and a standard deviation of 15 points. To maintain the language-free format, instructions are pantomimed and responses are conveyed by pointing or making some other meaningful gesture. It takes approximately 15 minutes to administer and is appropriate for persons 5 through 85 years.

Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). This is a 7-point Likert scale which is anchored at a score of 4 (no change), with a score of 1 corresponding to a rating of "very much improved" and a score of 7 corresponding to a rating of "very much worse." It will be assessed at Visits 3 to 10, or upon early study discontinuation

Clinical Global Impression—ADHD-Severity (CGI-S). This is a 7-point scale (1 [not ill] to 7 [extremely ill]) to be assessed by the Investigator at Screening, Baseline, and Visits 3 to 10, or upon early study discontinuation.

Research Unit Psychopharmacology Autism Network Target Symptoms Assessment (RUPP-TAS). In this assessment, behaviors (usually 1 or 2) of concern to the caregiver are quantified and collected by blinded physicians (who may do CGI assessments) but rated for outcome by other blinded (third-party) clinical judges on a 9-point scale of change from baseline. Information is elicited using a semi-structured 5 to 10 minute interview of the caregiver bar. The test takes approximately 14 minutes to complete. It will be administered at Baseline (end of week 0), Visit 6 (end of week 4), and Visit 10 (end of week 8) or upon early discontinuation (Arnold et al., *Psychiatry* 2003; 42: 1143-1450).

Aberrant Behavior Checklist – Community Version (ABC-CV). The ABC-CV is a symptom checklist for assessing problem behaviors of children and adults with mental retardation (Aman et al., *Am J Mental Deficiency* 1985; 89: 485-491). There are 58 items resolve into five subscales: (1) Irritability, Agitation, (2) Lethargy, Social Withdrawal, (3) Stereotypic Behavior, (4) Hyperactivity, Noncompliance, and (5) Inappropriate

20

Speech. The checklist is completed by the caregiver at Baseline (end of week 0), Visit 6 (end of week 4) and Visit 10 (end of week 8) or upon early study discontinuation.

Peabody Picture Vocabulary Test III (PPVT III). The PPVT III is a reliable and validated measure of receptive vocabulary for standard English and a screening test of verbal ability for ages 2- 1/2 and older (Dunn et al., Peabody Picture Vocabulary Test—Third Edition (PPVT-III). 1997, Circle Pines, Minnesota : AGS Publishing). Each form contains four training items followed by 204 test items divided into 17 sets of 12 items each. Each item has four simple, black-and-white illustrations on a Picture Plate or page arranged in a multiple-choice format. The test taker selects the picture considered to best illustrate the meaning of a stimulus word presented orally by the examiner. The test takes 11 to 12 minutes to administer. It will be administered at Baseline (end of week 0), Visit 6 (end of week 4), and Visit 10 (end of week 8) or upon early discontinuation.

Matching to Sample (MTS) task. This is a computerized color memory test in which the child is shown a color (Aman et al., CNS Spectrums 2004; 9: 36-47). The child presses the screen where the stimulus appears; three colors appear with a delay. The duration of delay is adjusted depending on the test takers accuracy and overall ability. It will be administered at Baseline (end of week 0), Visit 6 (end of week 4), and Visit 10 (end of week 8) or upon early discontinuation.

The term "combined type ADHD" refers to a diagnosis of six or more symptoms of inattention, and six or more symptoms of hyperactivity-impulsivity (according to DSM-IV-TR™) that have persisted for at least six months.

The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Lifetime (K-SADS-PL) is a semi-structured diagnostic interview that assesses the major diagnostic criteria relevant to psychiatric disorders in pediatric patients and adolescents, including ADHD (Kaufman et al., Version 1.0 of October 1996 ed. Pittsburgh, PA: Dept. of Psychiatry, Pittsburgh School of Medicine). It evaluates both past and current episodes and will be used in this study to establish that the patient meets DSM-IV-TR™ criteria for ADHD-combined type and to rule out other psychiatric diagnoses. The K-SADS-PL is composed of 6 sections: 1) an unstructured introductory interview; 2) a Diagnostic Screening Interview; 3) the Supplement Completion Checklist; 4) the appropriate Diagnostic Supplements; 5) the Summary Lifetime Diagnoses Checklist; and

21

6) the Children's Global Assessment Scale (C-GAS) ratings. The unstructured introductory interview takes approximately 10-15 minutes to complete. The duration of the remainder of the interview will vary from patient to patient.

The *Peabody Picture Vocabulary Test III (PPVT III)* can identify patients, with a standardized score of ≥ 70 , considered to be in the non-mentally retarded range (a criterion for ADHD diagnosis).

The *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, Fourth Edition – Parent Version (ADHD -IV-RS)* assesses each of the 18 individual criteria symptoms of ADHD in DSM-IV-TR™ on a severity grid (0 = not present, 3 = severe; overall minimum score = 0, maximum score = 54) (DuPaul et al., ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretations 1998. New York: The Guilford Press). Inattention symptoms comprise the odd-numbered items, and hyperactive-impulsive symptoms are represented by the even-numbered items. The scale takes approximately 10 to 15 minutes to complete. This is a valid and reliable scale that has been shown to be sensitive to drug effects in pediatric and adult groups. It is to be completed by the patient's parent or legal guardian at Screening (part 1.1), Baseline, and from two to eight times during Visits 3 to 10, or upon study discontinuation.

The *Clinical Global Impression-ADHD-Severity (CGI-S)* is a 7-point scale (1 [not ill] to 7 [extremely ill]) to be assessed by the Investigator at Screening (part 1.1), Baseline, and from two to eight times during Visits 3 to 10, or upon study discontinuation.

Conner's Continuous Performance Test II is a computerized test which assesses sustained attention and freedom from distractibility. A single letter is presented in the middle of a computer screen (Connors, Connors' Continuous Performance Test II Computer Program for Windows. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems). If the letter is an X, the patient is instructed not to press the space bar. If it is any letter other than an X the patient is asked to press the space bar. The test takes approximately 14 minutes to complete. It will be administered at Baseline and Visit 10 or upon study discontinuation.

The *Woodcock Johnson III (WJ III) – math fluency test* is one of a battery of tests from the Woodcock Johnson III Tests of Achievement. It assesses the speed of

22

performing simple calculations in 3 minutes and will be administered at Baseline and Visit 10 or upon study discontinuation.

The *Woodcock Johnson III (WJ III) -reading fluency test* is one of a battery of tests from the Woodcock Johnson III Tests of Achievement. It takes approximately 3 minutes to complete. It assesses reading speed and will be administered at Baseline and Visit 10 or upon study discontinuation (Woodcock et al., Woodcock Johnson III Tests of Achievement 2000; Riverside Publishing).

The *Stroop Test* is a test of selective attention which examines the relationship between color naming and word reading. It takes approximately 5 minutes to complete. It will be administered at Baseline and Visit 10 or upon study discontinuation (Golden et al., STROOP Color and Word Test Children's Version for Ages 5-14 2003: Illinois, Stoeting Co.).

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 autism, this includes symptoms in relation to the development of language skills, improvements in eye contact, improved ability to function socially and/or tolerate mild changes in routine, improved response to verbal commands, improved awareness of surroundings, decreased aggression, or self-injurious, hyperactive, or repetitive behavior, and improved sensory perception. For example, in relation to combined type ADHD, this includes symptoms of both inattentiveness and hyperactivity-impulsivity, improvement of attention to detail, reduction of careless mistakes, improved attention to tasks and play activities, improved listening when spoken to directly, improvements in follow-through with instructions and schoolwork, improvements in organizing tasks and activities, improved engagement in tasks that require sustained mental effort, reduction in loss of objects necessary for daily activity, reduction in distraction by extraneous stimuli, reduction in forgetfulness in daily activities, reduction in fidgeting or squirming, improvement in remaining seated when required or expected, reduction in excessive running or climbing in inappropriate situations, reduction in restlessness or behavior described as "driven like a motor", improvement in engaging in quiet leisure activity, reduction in excessive talking or chattering, reduction in inappropriate blurting out of answers or interrupting of others

23

conversations or activities, and/or improvement in social, academic or occupational functioning.

Within the meaning of the present invention, the term "treat" also denotes 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, such as a childhood behavioral disorder such as autism or ADHD. For example, it is known that there is a familial pattern of ADHD, whereby first-degree biological relatives of children with ADHD is more common than in the general population.

The term "therapeutically effective amount" is used herein to mean an amount or dose of memantine that is effective to ameliorate, delay, or prevent any of the foregoing symptoms, behaviors or events associated with autistic spectrum disorders or combined type ADHD.

The terms "about" and "approximately" shall generally mean an acceptable degree of error or variation for the quantity measured given the nature or precision of the measurements. Typical, exemplary degrees of error or variation are within 20 percent (%), preferably within 10%, and more preferably within 5% of a given value or range of values. For biological systems, the term "about" refers to an acceptable standard deviation of error, preferably not more than 2-fold of a give value. Numerical quantities given herein are approximate unless stated otherwise, meaning that the term "about" or "approximately" can be inferred when not expressly stated.

Formulation, Dosage, and Administration

In conjunction with the methods of the present invention, also provided are pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of memantine. The compositions of the invention further can comprise a carrier or excipient (all pharmaceutically acceptable). The compositions can be formulated for once-a-day administration or twice-a-day administration.

Memantine (NAMENDA™) is commercially available as the hydrochloride salt in 5 or 10 mg film-coated tablets. However, according to the present invention, the dosage form of memantine may be a solid, semisolid or liquid formulation according to the following.

24

Memantine 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. In a preferred embodiment for the administration to pediatric subjects, memantine is formulated as a flavored liquid, e.g., peppermint flavor. Memantine 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 S Publishing Co., Easton, PA). The orally administered medicaments may also be administered in the form of a time-controlled release vehicle, including but not limited to diffusion-controlled systems, osmotic devices, dissolution-controlled matrices, and erodible/degradable matrices.

For oral administration in the form of a tablet or capsule, memantine 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.

The tablets can be coated by methods well known in the art. The cores 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. In preferred embodiments, memantine is formulated in to immediate-release (IR) or modified-release (MR) tablets. Immediate release solid dosage forms permit the release of most or all of the active ingredient over a short period of time, such as 60 minutes or less, and make rapid absorption of the drug possible. Modified release solid oral dosage forms permit the

25-28

sustained release of the active ingredient over an extended period of time in an effort to maintain therapeutically effective plasma levels over similarly extended time intervals and/or to modify other pharmacokinetic properties of the active ingredient.

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.

The compositions of the invention can also be 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. WO 95/11010 and WO 93/07861). Biocompatible polymers useful in achieving controlled release of a drug, include 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.

In one embodiment, the compositions of the invention are formulated into immediate-release or modified release beads in an oral dosage form. Beads offer advantages over conventional solid oral modified release dosage forms, such as tablets. Beads are dose proportional, i.e., the same proportions of beads of different types can be used for different doses without significantly altering the percent drug released over time. Different doses are obtained by using different amounts of beads. Beads also enable a variety of dissolution profiles by mixing one or more types of beads with different dissolution properties or using multi-layer coatings, as additional drug layering over a polymer layer and subsequent coatings to prepare unitary beads, as familiar to one skilled in the art. Such dissolution profiles may or may not be possible using modified release tablet formulations. Beads also enable a wide range of drug loading. For example, memantine beads may be loaded on beads at up to 500 mg/g. Memantine bead formations are described in detail in commonly-owned patent application serial number

26

60/691,512 filed on June 16, 2005, which is herein incorporated by reference in its entirety.

Formulation of memantine in semi-solid or liquid form is within the skill of the art, as the active ingredient is highly soluble in aqueous media. Usually the active substance, *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.

In a specific embodiment of the inventions, memantine is administered in a modified release formulation. Modified release dosage forms provide a means for improving patient compliance and for ensuring effective and safe therapy by reducing the incidence of adverse drug reactions. Compared to immediate release dosage forms, modified release dosage forms can be used to prolong pharmacologic action after administration, and to reduce variability in the plasma concentration of a drug throughout the dosage interval, thereby eliminating or reducing sharp peaks. In light of the advantages of modified release dosage forms, it has been the objective of many skilled in the art to develop such dosage forms.

The majority of modified release dosage forms comprise a core either coated with or containing a drug. The core being is then coated with a release modifying polymer within which the drug is dispersed. The release modifying polymer disintegrates gradually, releasing the drug over time. Thus, the outer-most layer of the composition effectively slows down and thereby regulates the diffusion of the drug across the coating layer when the composition is exposed to an aqueous environment, *i.e.* the gastrointestinal tract. The net rate of diffusion of the drug is mainly dependent on the ability of the gastric fluid to penetrate the coating layer or matrix and on the solubility of the drug itself.

In a specific embodiment of the invention, memantine is formulated in an oral, liquid formulation. 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

27

the active compound. A particular example of an oral time-controlled release pharmaceutical formulation is described in U.S. Patent No. 5,366,738.

For oral administration in liquid form, memantine 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. For example, solutions may contain from about 0.2% to about 20% by weight of memantine, with 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.

In a specific embodiment, a therapeutically effective amount of memantine is administered in an oral solution containing a preservative, a sweetener, a solubilizer, and a solvent. The present oral solution may include one or more buffers, flavorings, or additional excipients. In a further preferred embodiment, a peppermint or other flavoring is added to the oral liquid memantine formulation.

For administration by inhalation, memantine 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.

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.

Dosage units for rectal application can be solutions or suspensions or can be prepared in the form of suppositories or retention enemas comprising memantine in a mixture with a neutral fatty base, or gelatin rectal capsules comprising the active substances in admixture with vegetable oil or paraffin oil.

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. Alternatively, the active ingredient can be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, *e.g.*, sterile pyrogen-free water, before use. For parental administration, the rate of infusion must be carefully controlled due to the relatively long half-life of memantine in the blood stream.

The invention also provides a pharmaceutical pack or kit comprising one or more containers containing memantine and, optionally, more of the ingredients of the formulation. In a specific embodiment, memantine is provided as an oral solution (2 mg/ml) for administration with the use of a 2 teaspoon capacity syringe (dosage KORC®). Each oral syringe has blue hatch marks for measurement, with lines on the right side of the syringe (tip down) representing tsp units, and those on the left representing ml units.

Dosages. Preferably, 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.

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

29

and toxic effects is the therapeutic index and it can be expressed as the ratio ED_{50}/LD_{50} . Compositions that exhibit large therapeutic indices are preferred.

Suitable daily doses of the active compounds of the invention in 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.

For adults, suitable daily doses of memantine are within the range from about 5 mg to about 100 mg per day, preferably, from about 20 to about 40 mg per day.

For pediatric subjects aged 4-14, it is preferred that memantine is administered as an oral, liquid dosage form, at about 0.5 mg/kg/day, up to a maximum dose of about 20 mg/day. Titration to the maximum dose over about 4 weeks from a lower initial starting dose, is highly recommended. For liquid, oral administration, memantine is dissolved in about one-half the liquid equivalent of the dose. For example, 12.5 mg memantine will be dissolved in 10 ml of the liquid formulation for administration.

Treatment duration can be short-term, *e.g.*, several weeks (for example 8-14 weeks), or long-term until the attending physician deems further administration no longer is necessary.

Memantine may be administered as monotherapy, or in combination with another agent prescribed for the treatment of autistic spectrum disorders or combined type ADHD, with the exception of an agent that is a GABA analogue if the autistic spectrum disorder is Asperger syndrome.

EXAMPLES

The invention is also described by means of particular examples. However, the use of such examples is illustrative only and in no way limits the scope and meaning of the invention or of any exemplified term. Likewise, the invention is not limited to any particular preferred embodiments described herein. Indeed, many modifications and variations of the invention will be apparent to those skilled in the art upon reading this specification and can be made without departing from its spirit and scope. The invention is therefore to be limited only by the terms of the appended claims along with the full scope of equivalents to which the claims are entitled.

30

EXAMPLE 1: Open-Label Evaluation of Memantine for the Treatment Of Autism

This clinical study will be conducted as an open-label, multi-center, dose-finding outpatient study assessing memantine in pediatric patients diagnosed with Autistic disorder (DSM-IV-TR criteria). Autistic disorder is characterized by impairment in social interaction, in communication skills, and by stereotyped/repetitive behaviors.

Patient population and diagnosis. The study population will consist of 20 children between the ages of 5 and 17 (preferably from between ages 6 and 12) who have been diagnosed with autistic behaviors, and who have not improved on other medications. Diagnosis is confirmed, or in the case of naïve patients, made, using the DSM-IV-TR™ criteria (described above) based on clinical evaluation and a semi-structured interview by a health professional, the Autistic Diagnostic Observation Schedule (ADOS-G). At Screening, patients must have a non-verbal IQ score of ≥ 40 as measured by the Test of Nonverbal Intelligence (TONI-3).

In addition, scales such as the CHAT, CARS, PIA, (GARS), Behavior BRIAC, ADI-R, ADOS-G, and DISCO, described above, may be used to diagnose autism or gauge severity of symptoms. Other measures may include the Communication and Symbolic Behavior Scale (CSBS) and the Ritvo Real-life Rating Scale. MRIs may also be performed to evaluate observed differences in total brain, parieto-temporal lobe, and cerebellar hemisphere volumes, or in sizes of the size of amygdala, hippocampus, and corpus callosum (Brambilla et al., Brain Res Bull. 2003;61(6):557-69) in autism, or the mesencephalon in Asperger's syndrome (Nieminen-von Wendt, Int. J. Circumpolar Health. 2002; 61 Suppl 2:22-35).

Patients will be excluded if they present with a primary psychiatric diagnosis of schizophrenia or bipolar disorder at Screening, with a history of major depressive disorder within the past 6 months, with a history of other neurological disease including but not limited to seizure/epilepsy. Patients also will be excluded if have initiated psychotherapy, behavior therapy, and/or cognitive therapy within 2 months prior to Screening, if are taking or have taken any excluded concomitant medications prior to the minimum allowable interval before Screening, and if they have received treatment with

34

any investigational drug within 30 days or 5 half lives (whichever is longer) prior to study entry. Other exclusion criteria also apply.

Concomitant drugs which are not permitted during the study include anorexics, anticholinergics, anticoagulants, anticonvulsants, antidepressants, antihypertensives, anti-obesity drugs, antipsychotics, anxiolytics, antiviral agents, cholinesterase inhibitors, hormones and hormone suppressants, hypolipidemics, muscle relaxants, psychotropic drugs, sedatives or hypnotics, systemic steroids, systemic antifungal agents, chronic anti-diarrheal preparations, and stimulants and other ADHD treatments,

The "Screened Population" will consist of all patients who had a screening visit with an assigned screen number.

The "Safety Population" will consist of all patients who took at least one dose of study medication.

The "Intent-to-Treat (ITT) Population" will consist of all patients in the Safety Population with at least one post-baseline efficacy assessment of CGI-L

Study design and treatment. Patients who meet eligibility criteria at the Screening (Week 2) will be started on 8 weeks of open-label treatment with memantine. This study will be conducted as a dose-finding study in which all patients, in the absence of dose-limiting adverse events, will be titrated from a starting dose of 2.4 mg/day at the start of Week 1 to 4.8 mg/day at the start of Week 2 to 7.2 mg/day at the start of Week 3 to a maximum dose of 10 mg/day at the start of Week 4. Patients will remain on the maximum tolerated daily dose (up to 10 mg/day) from the start of Week 5 to the end of Week 8. For patients experiencing dose-limiting adverse events, dose reduction to the next lowest tolerated dose with subsequent attempts to retitrate upward will be permitted. Patients who cannot tolerate the 2.4 mg/day dose will be dropped from the study and replaced.

The study will have a total of 11 visits: Screening (Visit 1), Baseline (Visit 2; Week 0), and Visits 3 to 10 (weekly visits at Weeks 1 through 8), and Visit 11 (1 to 5 days after the last dose of study drug) (see Schedule of Evaluations, Section 3.0). Screening may be completed as 2 separate evaluations, Part 1.1 and Part 1.2 within the 2-week screening period. If necessary, Visits 2 to 10 may be conducted up to 3 days before

28
32

or after the final day of the study week. All visits after screening should be scheduled such that the Baseline visit is considered the 0 time point.

Patients who miss two consecutive visits may be discontinued from the study and replaced.

Drug dosing and administration. Memantine HCl will be supplied by Forest Laboratories. Medication is to be administered in the morning as a single daily dose.

The amount of study medication dispensed, titration, and maintenance schedule by visit and week are shown below.

End of:	Titration				Maintenance			
	Visit 1 Week 0	Visit 2 Week 1	Visit 3 Week 2	Visit 4 Week 3	Visit 5 Week 4	Visit 6 Week 5	Visit 7 Week 6	Visit 8 Week 7
Dose mg/day	2.4	4.8	7.2	10	10	10	10	10

Only doses specified in the titration and maintenance schedule (i.e., 2.4 mg/day, 4.8 mg/day, 7.2 mg/day, and 10 mg/day) will be allowed. Patients unable to tolerate the minimum dose of 2.4 mg/day will be discontinued from the study.

Dose adjustments will be permitted for patients experiencing dose-limiting adverse events at the discretion of the investigator. The study physician must be made aware of any dosing modifications. Dose adjustment will always proceed from the intolerant dose to the next lowest or next highest allowed dose.

From the end of Week 2 (Visit 4) to the end of Week 5 (Visit 7), patients experiencing dose-limiting adverse events may have their daily dose of memantine decreased to the dose immediately below the intolerant dose. That is, patients who are unable to tolerate memantine 4.8 mg/day may have their dose reduced to 2.4 mg/day; patients unable to tolerate memantine 7.2 mg/day may have their dose reduced to 4.8 mg/day; and patients unable to tolerate memantine 10 mg/day may have their dose reduced to 7.2 mg/day. If a dose reduction occurs, an attempt may be made to retitrate the

33

dose of memantine back to the higher (previously intolerant) dose in the next study week. Patients unable to tolerate this retitration will be allowed to continue in the study at the lower tolerated daily dose. Patients able to tolerate the retitration may continue to have their dose of memantine increased on a weekly basis until the end of Week 5 (Visit 7). The highest dose tolerated by the end of Week 5 (Visit 7) will be the dose that is maintained during the remaining 3 weeks of the treatment (Visits 8, 9, 10).

During Weeks 6 to 8, patients experiencing dose-limiting adverse events will be allowed to further decrease their daily dose to the dose immediately below the intolerant dose. Up-titration will not be permitted during this time period. For this study, the minimum daily dose will be 2.4 mg/day and the maximum daily dose will be 10 mg/day.

A schematic of the schedule of permissible dose adjustments is presented below.

End of Week	Titration				Maintenance			
	Week 1 (Visit 1)	Week 2 (Visit 3)	Week 3 (Visit 5)	Week 4 (Visit 7)	Week 5 (Visit 7)	Week 6 (Visit 8)	Week 7 (Visit 9)	Week 8 (Visit 10)
Maximum Daily Dose [mg]	2.4	4.8	7.2	10	10	10	10	10
Dose Reduction allowed?	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Dose Increase after Reduction?	—	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No

Evaluation. The primary objective is to provide preliminary safety and tolerability evaluations of memantine in pediatric patients with autistic disorder.

J
34

The secondary objectives are to evaluate the pharmacokinetics of memantine and to provide preliminary evaluations of efficacy based on an 8-week administration of memantine. Efficacy will be evaluated based on the change from Baseline (Visit 2) to the end of Week 8 (Visit 10) in the CGI-I, CGI-S, RUPP-TSA, ABC-RCV, PPVT III, and MTS task. See above for descriptions of these scales. EEGs can also be used to detect differences in frontal lobe electrical activity.

Descriptive statistics (*n*, mean, standard deviation, median, minimum, and maximum) for the total score and the change from Baseline (Visit 2) at each post-baseline visit will be presented for each efficacy parameter.

The primary analysis will be based on observed data. Missing values will not be imputed for the purposes of presentation. A last observation carried forward (LOCF) analysis will also be presented for each efficacy assessment. Using this approach, the last observed value before a missing value at a post-baseline visit is carried forward to impute the missing value, provided that at least one post-baseline assessment is available.

Pharmacokinetics. The plasma concentration-time profile of memantine in pediatric patients with autistic disorder will be described using a mixed effects population pharmacokinetic model. Pharmacokinetic analyses will be carried out using NONMEM® in order to estimate the pharmacokinetic parameters of memantine.

Adverse events. Adverse event (AE) monitoring will be performed at all study visits except Screening, including early termination. An AE is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product. It is not necessary that the AE have a causal relationship to treatment with the product.

An AE therefore is any unfavorable and unintended sign (for example, a clinically significant abnormal laboratory finding) symptom, or disease temporally associated with the use of study medication, whether or not considered related to study medication. Adverse events include treatment-emergent adverse events, serious adverse events, adverse events leading to premature study discontinuation, and deaths. An AE occurring during the open-label treatment period will be counted as a treatment-emergent AE (TEAE) if it is not present prior to the first dose of study medication or if it is present

35

prior to the first dose of study medication but increases in severity following the first dose of study medication.

The number (percentage) of patients with TRAEs will be tabulated by body system and preferred term. Within a specific category (*i.e.*, a specific body system or preferred term), the patient is to be counted only once if the patient had more than one event reported. Listings will be provided for all patients with serious adverse events (SAEs) and adverse events leading to premature study discontinuation (ADOs). A listing of death(s) will also be provided, if applicable.

Results

It is expected that memantine treatment will demonstrate significant improvements in secondary endpoints, *i.e.*, improvements in the behavior and symptomology, compared to placebo-treated individuals. Such improvements may be in one or more of the following: improvements in eye contact, awareness of surroundings, verbal communication skills, response to verbal commands, tolerance of mild changes in routine, and sensory perception; and reductions in hyperactivity, aggression, self-injurious behavior, and repetitive behavior.

For example, improvements on the diagnostic scales, ADOS-G and TONI-3, which measure social and communicative behavior, and non-verbal intelligence, respectively, is expected. Similarly, improvements on the efficacy scales such as the CGI-I, CGI-S, RUPP-TAS, ABC-CV, PPVT III, and MTS scales, are expected with memantine compared to placebo.

EXAMPLE 2: Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial for Memantine for the Treatment of Autistic Spectrum Disorder

The primary objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of memantine in pediatric patients with autism.

Design. This clinical study will be conducted as a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, flexible dose study comparing memantine to placebo in pediatric outpatients diagnosed with autism using the DSM-IV,

36

Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) and Autism Diagnostic Inventory-Revised (ADI-R) criteria. The study will consist of 2 weeks of single-blind, placebo lead-in treatment followed by 12 weeks of double-blind, flexible-dose treatment. At the end of the single-blind period, patients meeting the entry criteria for this study will be randomized (1:1) to one of 2 double-blind treatment groups (memantine or placebo).

Patient population and diagnosis. The study will consist of patients from about 5 to about 12 years who meet diagnostic criteria for autism and who are either not retarded or only mildly retarded.

No concomitant psychotropic medication or medication with a psychotropic component will be permitted.

Dosage. Memantine will be administered orally as a single daily dose of 4 capsules. The proposed dosage regimen is as follows (although it will be subject to change): For the 12 week double-blind flexible dose treatment, the starting dose will be 3 mg/day for the first 2 weeks of double-blind treatment. In the absence of dose-limiting adverse events, memantine dosage will be titrated upward to 6 mg/day at Week 3, then up to 9 mg/day at Week 4, then up to 12 mg/day at Week 5, and then up to 18 mg/day for Weeks 6 through 12. All patients must reach a minimum dose of 6 mg/day by the end of Week 6 in order to be eligible to remain in the study. Flexible dose reduction is permitted before Week 8, and all treatments will remain fixed at the maximum tolerated dose for Weeks 8 through 12. Patients who complete the 12-week, double-blind phase will be eligible to enroll in an open-label extension.

Evaluation. Primary efficacy parameters used to evaluate the patients will be the CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) and CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement). The CGI subscale of severity (CGI-S) is assessed at baseline whereas the CGI-Improvement (CGI-I) scale is sensitive to measuring change from the baseline severity rating at each visit or at certain designated visits during the study and at end point. The ratings for CGI-S range from "1" (not ill) to "7" (extremely ill); the ratings for CGI-I, range from "1" (very much improved) to "7" (very much worsened). CGI-S will be performed at Screening (Visit 1) to determine the patient's fulfillment of the inclusion criteria of a CGI-S score ≥ 4 (moderately ill).

37 

Secondary efficacy parameter used to evaluate the patients will be the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS).

The secondary efficacy parameter will be mean change from Baseline at Week 12 in the total raw score of the items included in the Language and Communication (9 items) as well as the Reciprocal Social Interactions (10 items)

Statistical analysis. The primary efficacy parameter is the percentage of responders (defined as a score of 1 or 2) on the CGI-I rating scale at Week 12 using the last observation carried forward (LOCF) approach. The primary analysis will be based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), controlling for study center, for testing the null hypothesis of no difference in CGI-I positive response rate between the two treatment groups. Safety measures are based on the Safety Population, defined as all randomized patients who receive at least one dose of double-blind study drug. Efficacy measures are based on the Intent-to-Treat (ITT) Population, defined as all patients in the Safety Population with at least one post-Baseline assessment of CGI-I

Results

It is anticipated that memantine will be well-tolerated and will be show to be efficacious for the treatment of autism compared with placebo within the administered dosage range of between about 6-18 mg/day.

EXAMPLE 3: Open-Label Evaluation of Memantine for the Treatment of ADHD

The primary objective of this study was to provide preliminary safety and tolerability evaluations of memantine in pediatric patients with ADHD combined type. The secondary objectives of the study were to evaluate the pharmacokinetics of memantine in this patient population, and to provide preliminary evaluations of efficacy on effect based on a 8-week administration of memantine.

30

Design. This clinical trial was conducted as an open-label, single center, dose-finding outpatient study assessing memantine in pediatric patients diagnosed with ADHD combined type (DSM-IV-TR™ criteria). ADHD combined type is characterized by the presence of significant inattentive and hyperactive/impulsive symptomatology.

This study involved a total of ten clinic visits: Screening, Baseline, weekly visits at the end of Weeks 1 to 8, and a Final visit 1 to 5 days following the last dose of study drug. The maximum duration between the completion of the Screening and the Baseline visits was 2 weeks. In order to reduce patient/parent burden the Screening visit could have been completed in 2 separate evaluations, part 1.1 and part 1.2 within the 2-week period.

Patient Population. The study enrolled sixteen (16) male or female outpatients between the ages of 6 and 12 years, mean age of 8 years, diagnosed with ADHD combined type by DSM-IV-TR™ criteria based on clinical evaluation and a semi-structured interview, the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Pediatric patients-Present and Lifetime (K-SADS-PL). At baseline, patients must have had a total score on the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV (ADHD-IV-RS) Parent Version of 24 or greater, a Clinical Global Impression-ADHD-Severity (CGI-ADHD-S) score ≥ 4 , and verbal intelligence in the non-mentally retarded range as measured by a standardized score of ≥ 70 on the Peabody Picture Vocabulary Test, Third Edition (PPVT III).

A washout period was allowed for candidates on psychoactive medication (except depot neuroleptic and narcotics) during the Screening period for up to 3 weeks or 5 half lives, whichever was shorter. For patients on psychoactive medication, only those with an unsatisfactory therapeutic response were eligible for the study.

Patients presenting with any primary psychiatric diagnosis other than ADHD combined type (oppositional defiant disorder is allowed) at Screening, or with a history of neurological disease including but not limited to seizure/epilepsy (except simple febrile seizures), movement disorder, and Tourette's Disease were excluded. Also excluded, except as indicated in the foregoing paragraph, were patients who have been treated with any stimulant drug [including methylphenidate (Ritalin®, Concerta®), atomoxetine (Strattera®), amphetamine mixed salt (Adderall®), or pemoline (Cylert®)],

39

antidepressant or anxiolytic medication, neuroleptic medication, or epileptic medication within 1-2 weeks of the Screening Visit.

Concomitant CNS-acting medications including but not limited to anorexics, anticholinergics, anticonvulsants, antidepressants, antipsychotics, antiobesity agents, chronic antiemetics, cholinesterase inhibitors, hormone and hormone suppressants, sedatives or hypnotics, or stimulants were not be permitted for inclusion in this study. Other concomitant medications excluded include anesthetics, anticoagulants, chronic antidiarrheal agents, systemic antifungal agents, antihypertensives, chronic anti-inflammatory drugs, antineoplastics, antiviral agents, hypolipidemics, muscle relaxants, systemic steroids, and chronic vaccines.

Dosages. Sixteen (16) outpatients with a diagnosis of ADHD combined type received treatment with memantine for a total of 8 weeks. Patients were enrolled in to two groups of 8 patients each, Cohort 1 and Cohort 2. Dose adjustments were permitted for patients experiencing dose-limiting adverse events. For Cohort 1 patients, treatment consisted of a 4 week titration period from a starting dose of 2.4 mg/day at the start of week 0, to 4.8 mg/day at the start of week 1, to 7.2 mg/day at the start of Week 2 to a maximum dose of 10 mg/day at the start of week 3, with a maintenance dose of 10 mg/day continuing to the end of Week 8. For Cohort 2 patients, treatment consisted of a 4-week titration period from a starting dose of 4.8 mg/day at the start of Week 0, to 10 mg/day at the start of Week 1, to 14.8 mg/day at the start of Week 2, to a maximum dose of 20 mg/day at the start of Week 3, with a maintenance dose of 20 mg/day continuing to the end of Week 8.

The amount of study medication dispensed, titration, and maintenance schedule by visit and week for Cohort 1 and Cohort 2 are shown in Table 1 below.

40

Table 1: Dosing Titration and Scheduling

	Titration				Maintenance			
	Visit 2 End of Week 0	Visit 3 End of Week 1	Visit 4 End of Week 2	Visit 5 End of Week 3	Visit 6 End of Week 4	Visit 7 End of Week 5	Visit 8 End of Week 6	Visit 9 End of Week 7
Cohort 1	2.4	4.8	7.2	10	10	10	10	10
Cohort 2	4.8	10	14.8	20	20	20	20	20

A schematic of the schedule of permissible dose adjustments is presented in Table 2 below.

Table 2: Dosing Titration and Scheduling Adjustments

	Titration				Maintenance			
	Visit 2 End of Week 0	Visit 3 End of Week 1	Visit 4 End of Week 2	Visit 5 End of Week 3	Visit 6 End of Week 4	Visit 7 End of Week 5	Visit 8 End of Week 6	Visit 9 End of Week 7
Cohort 1 Max daily dose	2.4	4.8	7.2	10	10	10	10	10
Cohort 1 Dose Reduction allowed?	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Cohort 1 Dose Increase after Reduction?	—	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Cohort 2 Max daily dose	4.8	10	14.8	20	20	20	20	20

41

Cohort 2 Dose Reduction allowed?	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Cohort 2 Dose Increase after Reduction?	—	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No

Evaluation and assessment. The study had a total of 10 visits: Screening (Visit 1), Baseline (Visit 2; week 0), and Visits 3 to 9 (weekly visits at end of weeks 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, and 8). The Screening Visit may have been completed as 2 separate evaluations, part 1.1 and part 1.2 within the 2-week screening period. If necessary, study Visits 2 to 10 were conducted up to 3 days before or after the final day of the study week. All visits after the screening visit were scheduled such that the Baseline visit is considered the 0 time point.

Patients who missed 2 consecutive visits were discontinued from the study. The "Screened Population" consisted of all patients who had a screening visit with an assigned screen number. The "Safety Population" consisted of all patients who took at least one dose of study medication. The "Intent-to-Treat (ITT) Population" consisted of all patients in the safety population with at least one post baseline efficacy assessment of ADHD-IV-RS or CGI-ADHD-S. ADHD-IV-RS or CGI-ADHD-S were administered 4 times per patient, once at Screening, once at baseline, once at the end of Week 4 and once at the end of Week 8. Patients who did not tolerate the required daily dose during Week 0 of dosing were discontinued from the study with replacement. Those patients unable to tolerate the minimum daily dose after the Week 1 of dosing were discontinued from the study without replacement.

Efficacy parameters used for evaluation were the ADHD-IV-RS, CGI-ADHD-S, CCPT-II, Woodcock Johnson III reading and math fluency tests, and the Stroop test, described above.

The primary analysis for each efficacy parameter was based on observed cases. Only patients completing the evaluation were included in the OC analysis, missing data

27
42

were not imputed. A last observation carried forward (LOCF) analysis was also performed for each efficacy assessment. Using this approach, the last observed value before a missing value at a post baseline visit is carried forward to impute the missing value, provided that at least one post baseline assessment is available. All patients in Cohort 1 and Cohort 2 had at least one post-baseline visit and are included in the LOCF analysis.

Pharmacokinetic evaluation. Plasma samples were to be obtained at Weeks 1 (Visit 3), 2 (Visit 4), 3 (Visit 5), 4 (Visit 6), and 5 (Visit 7) or early termination at random times post-dosing. For Weeks 1, 2, 3, and 4, PK sampling was to be collected during the following time windows: trough (0 hour), >0 – 2 h, >2 – 4 h and 4 – 8 h; on Week 5, PK sampling could take place at any time between >0 – 8 hours. Prior to obtaining the trough blood draw, the patient should not have taken the morning dose of study medication until after arriving at the research site for a morning visit and the trough sample is drawn.

Pharmacokinetic analyses were carried out using NONMEM® in order to estimate the pharmacokinetic parameters of memantine.

Adverse events. Adverse event (AE) monitoring was performed at all study visits except Screening, including early termination. An AE is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product. It is not necessary that the AE have a causal relationship to treatment with the product.

An AE therefore is any unfavorable and unintended sign (for example, a clinically significant abnormal laboratory finding) symptom, or disease temporally associated with the use of study medication, whether or not considered related to study medication. Adverse events include treatment-emergent adverse events, serious adverse events, adverse events leading to premature study discontinuation, and deaths. An AE occurring during the open-label treatment period is counted as a treatment-emergent AE (TEAE) if it is not present prior to the first dose of study medication or if it is present prior to the first dose of study medication but increases in severity following the first dose of study medication.

The number (percentage) of patients with TEAEs were tabulated by body system and preferred term. Within a specific category (i.e., a specific body system or preferred

43

term), the patient was counted only once if the patient had more than one event reported. Listings were provided for all patients with serious adverse events (SARs) and adverse events leading to premature study discontinuation (ADOs). A listing of death(s) were to be provided, if applicable.

Results

Memantine demonstrated improvements in the behavior and symptomology of combined type ADHD for patients in Cohort 2, thereby being an effective treatment for combined type ADHD. Since memantine is not a stimulant, as are conventional ADHD medications which are designated controlled substances, there is no potential for drug abuse.

Patient Disposition. All 8 patients in Cohort 1 discontinued prior to week 8; 7 for insufficient therapeutic efficacy, 5 of whom discontinued within Weeks 1-4, and 1 withdrew consent. In Cohort 2, 4 patients completed the study, 3 discontinued for insufficient therapeutic efficacy, 1 of whom discontinued within Weeks 1-4, and 1 was lost to follow up. All 16 patients completed at least one post-baseline efficacy assessment and were included in the ITT population.

The mean duration of treatment was 29 days in Cohort 1, with a mean daily dose of 5.6 mg/day. The mean duration of treatment was 42.25 days in Cohort 2, with a mean daily dose of 13.5 mg/day. With the exception of 2 patients in Cohort 2 (medication bottles were not returned), all patients were over 75% compliant.

Efficacy Parameters

ADHD-IV-RS. Efficacy was evaluated using the ADHD-IV-RS. By visit scores and change from baseline at Week 8 for cohorts 1 and 2 based on the OC and LOCF analyses are presented in Table 3 and Table 4 below, respectively. At the end of 8 weeks the patients receiving memantine in cohort 2 showed improvement on the ADHD-IV-RS in the OC analysis.

44

Table 3 Change from Baseline in ADHD-IV-RS Parameters: Mean $\pm$ SD ITT Population, OC

Parameter	Cohort	Baseline	Week 4	Change from Baseline	Week 8	Change from Baseline
ADHD-IV-RS	1	44.6 $\pm$ 7.50	42.8 $\pm$ 8.33	-3.5 $\pm$ 2.38	—	—
	2	41.9 $\pm$ 4.64	29.5 $\pm$ 13.32	-11.1 $\pm$ 9.65	22.3 $\pm$ 8.66	-16.5 $\pm$ 8.19

Table 4 Change from Baseline to Week 4 and Week 8 in ADHD-IV-RS: Mean $\pm$ SD ITT Population, LOCF

Parameter	Cohort	Baseline	Week 4	Change	Week 8	Change
ADHD-IV-RS	1	44.6 $\pm$ 7.50	42.8 $\pm$ 8.33	-3.3 1.97	40.9 8.53	-3.8 $\pm$ 2.31
	2	41.9 $\pm$ 7.50	31.3 $\pm$ 13.05	-10.9 8.97	32.9 12.76	-9 $\pm$ 10.00

CGI-ADHD-S. In an OC analysis of Cohort 2 (for patients who completed the evaluation), 75% of the patients were considered borderline or markedly ill compared to 100% being considered moderately or markedly ill at baseline (as indicated by a baseline score of 4-5 on the vertical axis of Figures 3 and 4). At the end of 8 weeks, the distribution of scores in an OC analysis for cohort 1 and cohort 2 at baseline, Week 4 and Week 8 are presented in Figures 3 and 4.

The distribution of scores in an LOCF analysis for Cohort 1 and Cohort 2 at baseline, Week 4 and Week 8 are presented in Figures 1 and 2. As indicated above, all of the patients dropped out prior to completing the study for lack of efficacy in Cohort 1. However, as all completed at least one post-baseline assessment, they are included in the LOCF analysis.

Similarly, the LOCF analysis for Cohort 2 includes the 4 patients who did not complete the study as they each had at least one post-baseline assessment. In addition to the 4 patients who completed the study in Cohort 2, two additional patients reached the maximum daily dose of 20 mg/day.

Conclusion

45

Momantine was safe and well tolerated in patients with ADHD. In addition, after 8 weeks of treatment, improvement in two efficacy parameters was observed, indicating that momantine was of benefit in the treatment of ADHD in the 25% of patients completing the study.

* * *

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 and the accompanying figures. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

It is further to be understood that all values are approximate, and are provided for description.

Patents, patent applications, publications, product descriptions, and protocols are cited throughout this application, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

46

WHAT IS CLAIMED:

1. A method for the treatment of an individual diagnosed with a childhood behavioral disorder wherein the disorder is not Rett syndrome, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of memantine.
2. The method of claim 1, wherein the disorder is autistic spectrum disorder.
3. The method of claim 2, wherein the autistic spectrum disorder is selected from the group consisting of autism, Asperger syndrome, pervasive development disorder, and childhood disintegrative disorder.
4. The method of claim 3, wherein the autistic spectrum disorder is autism.
5. The method of claim 1, wherein the disorder is combined type Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.
6. The method of claim 1, wherein the subject is between the ages of 5 and 17.
7. The method of claim 1, wherein the subject is between the ages of 6 and 12.
8. The method of claim 2 wherein the subject is an adult.
9. The method of claim 5, wherein the subject is an adult.
10. The method of claim 1, wherein the memantine is administered in a dosage range from about 1.25 mg to about 100 mg/day.
11. The method of claim 10, wherein the memantine is administered in a dosage range from about at about 5 to about 40 mg/day.

47

12. The method of claim 10, wherein the memantine is administered at a dose of about 10-20 mg/day.
13. The method of claims 1, wherein the memantine is administered once a day or twice a day (b.i.d.).
14. The method of claim 1, wherein the memantine is administered once a day in a modified release formulation.
15. The method of claim 1, wherein the memantine is administered in a flavored, oral, liquid formulation
16. The method of claim 1, wherein the treatment comprises improvements in one or more of eye contact, awareness of surroundings, verbal communication skills, response to verbal commands, inattentiveness, hyperactivity, impulsivity, aggression, self-injurious behavior, tolerance of mild changes in routine, repetitive behavior, or sensory perception.
17. The method of claim 1, wherein the disorder is selected from the group consisting of an anxiety disorder, bipolar disorder, depression, disruptive behavior disorder, dyslexia, fragile X syndrome, learning disabilities, obsessive-compulsive disorder (OCD), oppositional defiant disorder, reactive attachment disorder, separation anxiety disorder and Tourette's syndrome.
18. The method of claim 1, wherein memantine is administered in combination with another agent prescribed for the treatment of autistic spectrum disorders or combined type ADHD, with the exception of an agent that is a GABA analogue if the autistic spectrum disorder is Asperger syndrome.

52

Figure 1

FIG. 1A-1B: Distribution of Ratings by Visit - 100%
 Subject 1
 HT Population

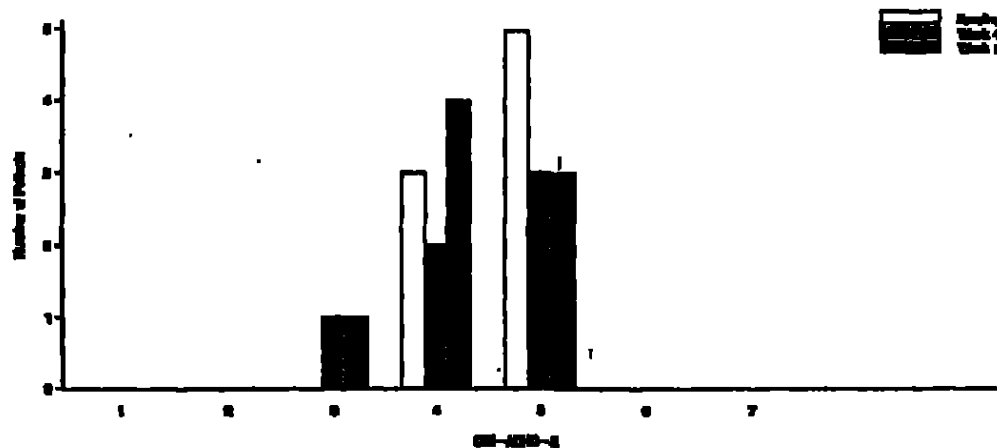
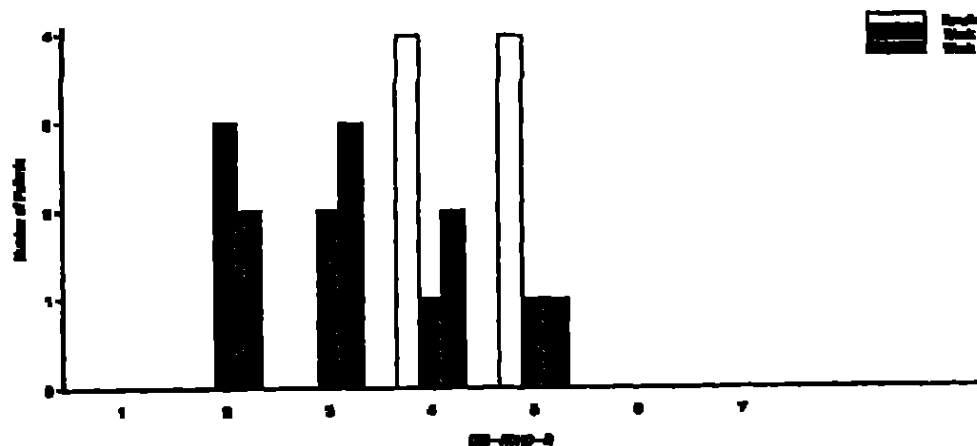


Figure 2

FIG. 2A-2B: Distribution of Ratings by Visit - 100%
 Subject 2
 HT Population



40

Figure 3

CS-2000-20 Distribution of Ratings by Site - CS
School 1
RT Population

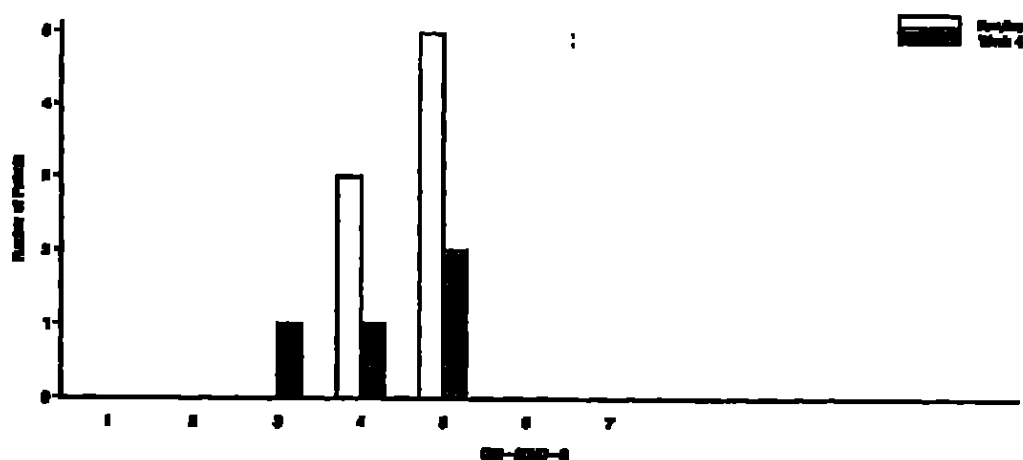
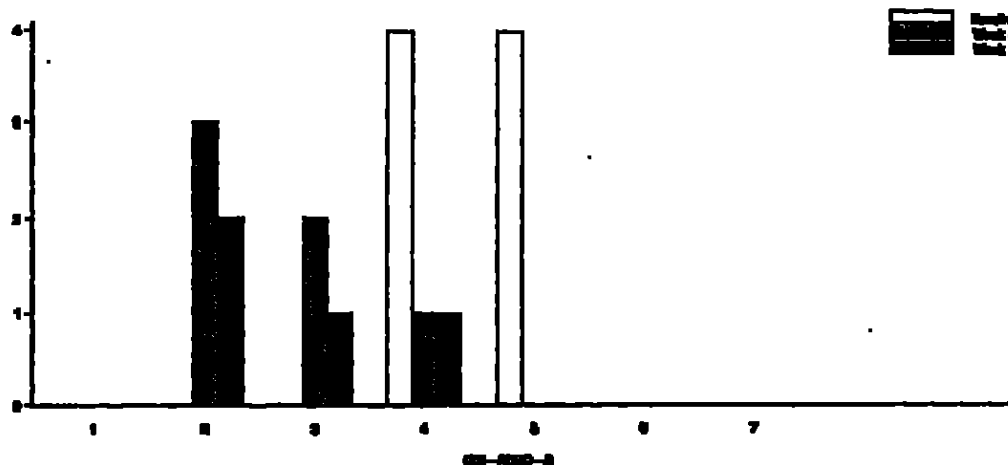


Figure 4

CS-2000-20 Distribution of Ratings by Site - CS
School 2
RT Population



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 bases 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: "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. "Z" 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.O. 5818 Patenkamp 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Zimmer, B

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

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) '00471 claims 1,10-13	1-18
X	SUKHANDY 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

Form PCT/IB/2004 (publication of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/034199

8525

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, this 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	31-07-2003
			CN	1642547 A	20-07-2005
			EP	1471909 A1	03-11-2004
			JP	2005518411 T	23-06-2005
WO 9936064	A	22-07-1999	AU	765522 B2	18-09-2003
			AU	2104199 A	02-08-1999
			CA	2318095 A1	22-07-1999
			CN	1293573 A	02-05-2001
			EP	1047436 A2	02-11-2000
			JP	2002509104 T	26-03-2002
WO 2004009062	A	29-01-2004	AU	2003251993 A1	09-02-2004
			EP	1523309 A2	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		

53

54

MEMANTINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CONDUCTA EN LA INFANCIA

La presente solicitud reclama los beneficios de prioridad de la Solicitud de Patente Provisoria de los Estados Unidos N° de Carpeta 60/ 612.600, presentada el 23 de septiembre de 2004, la cual queda incorporada en su totalidad a la presente mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención suministra un método para el tratamiento de individuos con diagnóstico de trastorno de conducta infantil, tal como los trastornos del espectro autista o el Trastorno de Déficit de Atención combinado con Hiperactividad (ADHD), por medio de la administración de una cantidad eficaz de memantina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Trastornos infantiles

El espectro de los trastornos de conducta en la infancia incluye problemas de salud mental, tales como trastornos de ansiedad, síndrome de Asperger, ADHD, trastornos del espectro autista, autismo, trastorno bipolar, trastorno desintegrativo infantil, depresión, trastorno de conducta disruptiva, dislexia, síndrome de X frágil, trastornos del aprendizaje, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno oposicional desafiante, el trastorno generalizado del desarrollo, el trastorno de apego reactivo, el síndrome de Rett, el trastorno de ansiedad de separación y el síndrome de Tourette. Estos trastornos pediátricos interfieren con el normal desarrollo y funcionamiento del niño. En los Estados Unidos, 1 de cada 10 niños y adolescentes sufre de alguna enfermedad mental con severidad suficiente como para causar algún grado de

deterioro. A pesar de ello, se estima que en un año cualquiera, menos de 1 de cada 5 de estos niños recibe el tratamiento que necesita.

Los trastornos del espectro autista y el ADHD son los dos trastornos neuroconductuales que se diagnostican con mayor frecuencia en la infancia. Se considera que los trastornos del espectro autista son trastornos cerebrales que típicamente afectan la capacidad del individuo para comunicarse, establecer relaciones con otros y responder apropiadamente al medio circundante. Se caracterizan por alteraciones cualitativas en tres conjuntos básicos de síntomas: interacción social, comunicación y conducta y juego (que a menudo es de carácter restrictivo, repetitivo y/o estereotipado) (Tidmarch et al., Can. J. Psychiatry 2003; 48: 517-525). El ADHD es un trastorno clínico heterogéneo caracterizado por grados variables de falta de atención y/o hiperactividad-impulsividad. En ciertos casos, el ADHD tiene un componente familiar. Los tres principales tipos clínicos, tal como se definen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª edición revisada (DSM-IV-TR™- American Psychiatric Association (2000), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association), son: i) tipo con predominio de falta de atención; ii) tipo con predominio de hiperactividad-impulsividad; y iii) tipo combinado (con sintomatología importante de falta de atención y de hiperactividad-impulsividad). El tipo combinado constituye el subgrupo más frecuente (50% al 75%), seguido por el tipo a predominio de falta de atención (20% al 30%) y el tipo a predominio hiperactividad-impulsividad (menos del 15%) (Wilens et al., Annu. Rev. Med. 2002; 53: 113-131). Es común que los síntomas interfieran con el funcionamiento escolar, doméstico o social. Se ha

publicado que aproximadamente el 30-50% del ADHD Infantil persiste en la adultez (Barberesi et al., Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002; 156: 217-224; Kordon et al., Psychother. Psychosom. Med. Psychol. 2004 Mar;54(3-4):124-36).

Trastornos del espectro autista

Los trastornos del espectro autista incluyen autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo y trastorno desintegrativo infantil. En estudios recientes se estima que la prevalencia del autismo, el más frecuente de los trastornos autistas, está en un rango entre aproximadamente 2,5/10.000 al 30,8/10.000, con una mediana estimada en 10/10.000. Si bien las causas no están totalmente dilucidadas, hay evidencias de que la prevalencia del autismo viene en aumento: es de 3 a 4 veces mayor que hace 30 años (Fombonne, JAMA 2003; 289: 87-89). Algunos individuos con autismo tienen un funcionamiento relativamente alto, conservando intactos el habla y la inteligencia. Otros se presentan mentalmente retardados, con mutismo o tienen serios retardos en el lenguaje. En ciertos casos, el autismo los vuelve encerrados en sí mismos, mientras que otros parecen estar fijados a conductas repetitivas y patrones rígidos de pensamiento.

Los trastornos del espectro autista pueden hacerse evidentes entre la lactancia y los 3 años de edad, cuando el niño no desarrolla los patrones y conductas típicas del desarrollo evolutivo normal asociados con el desarrollo social, el lenguaje y los síntomas sensoriales. Los niños con diagnóstico de trastornos del espectro autista exhiben relaciones sociales alteradas o limitadas, tienen menor capacidad de comunicación, presentan conductas, intereses y actividades de carácter repetitivo y exigen que el medio circundante

se mantenga sin cambios. Algunos tienen hipersensibilidad dolorosa al sonido, el tacto o el olfato. Los trastornos del espectro autista también se pueden asociar con conductas de autoagresión, tales como golpearse la cabeza, mesarse el cabello y morderse.

Se acepta generalmente que los trastornos del espectro autista son causados por un desarrollo cerebral anormal durante el embarazo y la temprana infancia. Hay evidencias que indican que los déficits de cognición social y de comunicación en el autismo pueden estar vinculados con disfunciones en la amígdala, el hipocampo y las estructuras límbicas y corticales relacionadas (Tuchman, Neurol. Clin. 2003; 21(4):915-32, viii), así como en el cerebelo y el tronco cerebral (Keller et al., Mol. Neurobiol. 2003; 28(1):1-22).

Si bien los trastornos del espectro autista parecen ser hereditarios, se desconocen las características específicas y la extensión de cualquier fenotipo heredable. Aunque datos recientes sugieren la existencia de genes que determinan la susceptibilidad al autismo, ninguno de ellos ha sido vinculado directamente con su causación (Buxbaum et al., Mol. Psychiatry. Mol. Psychiatry. 2004; 9(2):144-50; Bacchelli et al, Mol. Psychiatry. 2003; 8(11):916-24).

También se está investigando el papel que desempeñan en los trastornos del espectro autista los defectos en los sistemas de los neurotransmisores, particularmente en el sistema serotoninérgico, pero también en los sistemas colinérgico y GABAérgico. En los últimos años, las observaciones clínicas de Horvath et al. trabajaron con la hipótesis de que un defecto en la secretina y sus receptores puede tener algún papel en el autismo

(J. Assoc. Acad. Minor. Physicians 1998; 9: 9). Sin embargo, una forma sintética de la hormona humana secretina, desarrollada por RepliGen como posible tratamiento para el autismo, no demostró producir mejoras significativas de la conducta autista en comparación con el placebo (Sponheim, Acta. Paediatr. 2002;91(5):540-5).

No existen tratamientos farmacológicos que hayan resultado exitosos en el tratamiento de los síntomas básicos del autismo, es decir, la profunda alteración social y la incapacidad comunicativa. No hay actualmente drogas aprobadas por la Food y Drug Administration que tengan como indicación específica el tratamiento del autismo o de sus síntomas básicos. Las terapias medicamentosas actuales se centran en las que tienen actividad sobre los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y opioides (Baghdadli et al., Encephale. 2002; 28: 248-540). En pacientes autistas se han utilizado diversas clases de drogas (Incluyendo antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos), con efectos variados. Los más nuevos antipsicóticos, los psicoestimulantes, los compuestos bloqueantes noradrenérgicos presinápticos (clonidina y guanfacina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) demostraron todos reducir los síntomas limitantes de inestabilidad afectiva, irritabilidad, hiperactividad y falta de atención, agresión, autoagresión y conducta estereotipada. Por ejemplo, en niños se indican a menudo estimulantes como el metilfenidato (Ritalin®) y las anfetaminas, en tanto que en adultos se usan los antipsicóticos típicos y atípicos.

Para la conducta disruptiva/irritable y autoagresiva se ha empleado litio, fenfloramina, naltrexona y otros bloqueantes opioides, inhibidores de la recaptación de serotonina, beta bloqueantes, haloperidol y risperidona. Para

las actividades motrices repetitivas y los movimientos estereotipados se indican fármacos usados típicamente para el tratamiento de trastornos obsesivo-compulsivos. Incluyen los SSRI y la clomipramina, antipsicóticos típicos y la risperidona. Para la ansiedad asociada con autismo, típicamente se indican SSRI tales como la fluvoxamina y la buspirona, usándose benzodiacepinas como drogas potencialmente útiles en pacientes con retardo mental concomitante. Se puede encontrar una síntesis resumida en Lindsay et al., *Pediatr. Ann.* 2003; 32(10): 671-6 y en Stigler et al., *Exp. Rev. Neurotherapeutics* 2002; 2(4): 499-510).

A pesar de los avances publicados acerca del tratamiento de los trastornos del espectro autista con SSRI tales como la fluvoxamina, la fluoxetina y la sertralina para determinadas conductas, tal como la conducta perseverativa, los fármacos que cuentan actualmente con la indicación (p. ej., SSRI y las drogas antes mencionadas) no logran beneficios sobre los síntomas primarios, pudiendo tener marcados efectos secundarios. Los efectos secundarios que los acompañan incluyen inquietud, hiperactividad, agitación, insomnio y disminución del apetito. En este sentido, las medicaciones indicadas típicamente son eficaces en dosis altas, de aproximadamente 20-80 mg/día, que podrían resultar no toleradas debido a los efectos secundarios. Por ejemplo, el tratamiento con risperidona se asoció con aumento de peso, aumento del apetito, fatiga, somnolencia, temblor y babeo.

El carácter refractario a la medicación de los déficits sociales y comunicativos asociados con los trastornos del espectro autista probablemente responda a una base neuroquímica todavía no identificada de dichos trastornos y a la no participación de sistemas de neurotransmisores (dopamina,

noradrenalina y serotonina) en la fisiopatología de la conducta social y comunicativa (Bultelaar, Novartis Found. Symp. 2003; 251:235-44).

A pesar de lo expresado anteriormente, hay investigaciones recientes que demuestran la existencia de posibles defectos de los receptores colinérgicos en el lóbulo frontal en individuos autistas y que llevaron a emplear inhibidores de la colinesterasa como el donepezil para el autismo (Perry et al., *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158(7):1058-66; y Hardan et al., *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2002; 12(3): 237-4). Otros inhibidores de la colinesterasa incluyen la galantamina y la rivastigmina. La destrucción de neuronas colinérgicas también se atribuyó a la activación excesiva de receptores glutamato, particularmente del subtipo NMDA (Li et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997; 56(8):901-11).

En el autismo, pueden estar aumentados los niveles de glutamato y los receptores de glutamato están regulados hacia arriba como parte de un proceso excitotóxico que lesiona las redes neuronales, lesión que a su vez puede contribuir a algunos de los síntomas básicos del autismo. Las alteraciones de los niveles de Bcl-2 y P-53 (proteínas marcadoras de apoptosis) en las cortezas frontal, parietal y cerebelosa (Araghi-Niknam et al., *Cell. Mol. Neurolol.* 2003; 23: 945-52), así como una disminución de la proteína cerebelosa Reelina, un glucoproteína responsable de la estratificación celular, en los cerebros de sujetos autistas sugieren que los mecanismos de apoptosis pueden tener algún papel en el proceso patológico. Asimismo, hay evidencias de que en los autistas están aumentados los aminoácidos excitadores. En los sujetos autistas están aumentados los niveles de glutamato en sangre y plaquetas (Aldred et al., *J. Autism Dev. Disord.* 2003; 33: 93-97; Moreno-

Fuenmayor et al., Invest. Clin. 1996; 37: 113-128). Hay déficit de glutámico decarboxilasa, enzima responsable de la conversión del glutamato al ácido gama amino butírico (GABA), en la corteza parietal y cerebelosa de los autistas, lo que podría traducirse en un exceso de glutamato en dichas regiones cerebrales. También se han detectado aumentos del glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con trastorno de Rett, un trastorno que está clasificado como parte del espectro autista (Riikonen, J. Child. Neurol. 2003; 18: 693-697).

Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad

En lo que hace al Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (ADHD), se ha relacionado su fisiopatología con un desequilibrio de neurotransmisores catecolamínicos. Se considera que la dopamina en particular desempeña un importante papel en el ADHD. Los hallazgos incluyen hipoactividad de los sistemas subcorticales frontales ricos en catecolaminas, aumentos en los niveles de transportador de dopamina en el estriado (DAT) (Dougherty et al., Lancet 1999; 354: 2132-2133; Cheon et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2003; 30: 308-311), una asociación entre ADHD y el gen del DAT (Cook et al., Am. J. Med. Gen. 1995; 56: 993-998), y una asociación entre ADHD y el gen del receptor D4 (DRD4) (Faraone et al., Am. J. Psychiatry 1999; 156: 768-770; Benjamin et al., Nat. Genet. 1996; 12: 81-84).

Todos los fármacos que actualmente tienen en su etiqueta la indicación para ADHD en Estados Unidos están dirigidos a modular los niveles de catecolaminas en el SNC. Con una sola excepción, (el HCl de atomoxetina, nombre comercial: Strattera®), pertenecen a la clase de drogas estimulantes (es decir, metilfenidato, pemolina y dextroanfetamina). Los estimulantes

aumentan los niveles sinápticos de dopamina (y de noradrenalina, así como de serotonina) por medio del bloqueo presináptico de la recaptación de monoaminas en las neuronas. Alrededor del 30% de los pacientes con ADHD no responde a ninguna droga estimulante y no existen evidencias claras de alguna respuesta diferencial entre los distintos estimulantes (Wilens et al., J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1996; 35: 409-432). A pesar de que en estudios recientes se sugiere que el tratamiento con estimulantes puede reducir el riesgo futuro de abuso de sustancias en pacientes con ADHD (Biederman et al., J. Clin. Psychiatry. 2003; 64 Suppl 11:3-8), se considera que los estimulantes son drogas con potencial de abuso y, como tales, están clasificados como sustancias controladas e incluidas en tal categoría por la DEA de acuerdo con la legislación federal de EE.UU. (p. ej., metilfenidato, dextroanfetamina – Anexo II [alto potencial de abuso]; pemolina – Anexo IV [bajo potencial de abuso]). Por lo tanto, el desarrollo de otras opciones farmacológicas seguras y eficaces y no estimulantes significaría un gran beneficio clínico para la población con ADHD.

Diversas líneas de investigación sugieren que el glutamato y la actividad del receptor NMDA pueden tener un papel en la fisiopatología del ADHD. Los niveles de glutamato en la corteza prefrontal y el estriado de pacientes pediátricos con ADHD están elevados y se normalizan con el tratamiento farmacológico (Carey et al., Clin. Neuropharmacol. 2003; 26: 218-221). En un modelo genético de rata para el ADHD, la rata con hipertensión espontánea (SHR), la corteza prefrontal demostró aumento de la actividad funcional del subtipo AMPA de receptores de glutamato (Russell et al., Metab. Brain Dis. 2001; 16: 143-149). Si bien en estas ratas no se estudió la actividad del

receptor NMDA, hay evidencias de que el aumento de la función del receptor AMPA aumenta la actividad del receptor NMDA. En la región CA1 del hipocampo, la activación de los receptores de dopamina D4 puede disminuir selectivamente la función del receptor NMDA por medio de la activación de los receptores del factor de crecimiento β derivado de las plaquetas (PDGF- β). Como la distribución regional de los receptores NMDA y de los receptores de dopamina D4 en las regiones límbica y de la corteza cerebral es similar, es muy posible que exista una relación de señalización recíproca, bidireccional. Es decir, es probable que el antagonismo para el receptor NMDA medie un aumento de la señalización para el receptor de dopamina D4.

La Patente de los Estados Unidos 4.994.467 describe un método para tratar el autismo en niños con la administración de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato seleccionado del grupo integrado por ketamina y dextrometorfán. La Patente de los Estados Unidos 6.362.226 describe un método para tratar el autismo en un paciente que comprende administrar un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato. En particular, la patente '226 especifica el tratamiento en el cual el antagonista del receptor N-metil-D-aspartato comprende dextrometorfán. Ni la patente '226 ni la patente '467 describen el uso de 1-amino-alkilciclohexanos (es decir, memantina) para el tratamiento del autismo. La Patente de los Estados Unidos 5.614.560 describe un método para reducir la degeneración neuronal no isquémica mediada por el receptor NMDA usando aminoadamantanos, incluyendo la memantina. La '560 no describe el tratamiento de trastornos del espectro autista ni del ADHD. Finalmente, la Publicación de la Solicitud WO 03/061656 describe un método para tratar trastornos del SNC usando una

terapia combinada con un análogo del GABA y un antagonista no tóxico del receptor NMDA, incluyendo la memantina. La Solicitud '656 no describe el uso de la memantina como monoterapia.

La memantina

Se ha demostrado que el 1-aminoadamantano (amantadina) produjo mejoras estadísticamente significativas en mediciones de la hiperactividad y la irritabilidad en un pequeño estudio doble ciego controlado con placebo en niños autistas (King et al. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2001; 40; 658-65). En vista de las investigaciones recientes descritas más arriba, que vinculan el autismo con defectos en la vía colinérgica, los inventores de la presente trabajaron con la hipótesis de que la memantina, que es un antagonista del receptor NMDA glutamato eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (así como la de Parkinson y otras enfermedades neurológicas), podría ser eficaz para el tratamiento del autismo, el ADHD y otros trastornos del espectro autista.

La memantina (1-amino-3,5-dimetil adamantano), que se revela, p. ej., en la Patente de los Estados Unidos Nos. 4.122.193, 4.273.774 y 5.061.703, es un antagonista sistémico no competitivo del receptor NMDA con afinidad baja a moderada por el receptor y fuerte dependencia del voltaje y con una cinética de bloqueo/desbloqueo rápido. La memantina clorhidrato se comercializa actualmente en Estados Unidos y más de otros 42 países. Está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a severa (AD) en los Estados Unidos en una dosis de hasta 20 mg/día (5-10 mg 2 veces diarias). La aprobación de la memantina (nombre comercial: Namenda®) se basó en los resultados de 2 estudios clínicos randomizados, doble ciego controlados con

placebo, realizados en los Estados Unidos. Estos estudios, llevados a cabo en pacientes ambulatorios de entre 50-93 años con demencia moderada a severa del tipo Alzheimer (MMSE 5-14 y 3-14, respectivamente), demostraron mejorías significativas en las evaluaciones cognitiva, funcional y global (Tariot et al., JAMA 2004; 291: 317-324; Reisberg et al., N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1333-1341). Un tercer estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo (9403) se realizó con pacientes letones internados geriátricos y que presentaban grados moderados a severos de enfermedad de Alzheimer o demencia vascular (MMSE <10), y demostró significativa mejoría en la dependencia del cuidador y de cambio global para la memantina en comparación con el placebo (Winblad et al., Int. J. Geriatr. Psychiatry 1999; 14: 135-46).

Estudios farmacocinéticos en adultos humanos demostraron que la memantina tiene una biodisponibilidad del 100% después de una toma oral, sufre un mínimo metabolismo y exhibe una vida media terminal de eliminación de 60 a 80 horas (57%-82% o más de la dosis se elimina sin modificar por orina). Atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica con una relación LCR/suero de 0,52. La memantina no inhibe las isoenzimas de la citocromo P-450 (CYP 450) in vitro, de modo que no cabe esperar interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por estas enzimas. Su perfil farmacocinético no se ve afectado por las comidas, el sexo ni la edad. En la depuración renal interviene la secreción tubular activa moderada por la reabsorción tubular dependiente del pH.

La memantina exhibió un aceptable perfil de seguridad y tolerancia en 2297 pacientes incluidos en 27 ensayos clínicos que presentaban una variedad

de trastornos neurodegenerativos (p. ej., demencia, dolor neuropático, espasticidad y enfermedad de Parkinson). Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos fueron mareos, cefaleas, constipación y confusión, pero aún así fueron casos relativamente aislados.

No se han publicado estudios clínicos realizados con memantina en poblaciones con autismo o ADHD. De todas formas, la adamantina, antagonista no competitivo del receptor NMDA ha demostrado actividad en niños con otras alteraciones de la conducta. En un pequeño estudio doble ciego controlado con placebo en niños autistas, la amantadina produjo mejoras estadísticamente significativas en mediciones de la hiperactividad y la irritabilidad. Hay otras publicaciones sobre efectos favorables en niños hiperquinéticos (Mattes, *Psychopharmacol. Bull.* 1980; 16: 67-69), y en niños con trastorno de déficit de atención (ADD) (Masters et al., *J Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 1997; 36: 301).

Por lo tanto, sobre la base de experiencias clínicas y experimentales, se formula la hipótesis de que la memantina, antagonista del receptor NMDA, resultará un tratamiento eficaz para trastornos del espectro autista y la forma combinada ADHD. Al reducir la actividad del receptor NMDA mediante la memantina, la actividad/señalización del receptor D4 se podría modificar y producir así efectos saludables en el ADHD. No obstante, de acuerdo con el DSM-IV-TR, la forma combinada ADHD difiere tanto de la hiperactividad (predominio de hiperactividad) como del ADD (predominio de falta de atención), según predominen síntomas de falta de atención o síntomas de hiperactividad-impulsividad. Además, en vista de que la medicación con antipsicóticos convencionales y SSRI que se indica habitualmente a pacientes pediátricos con

67

trastorno del espectro autista requiere dosis similares a las prescritas para adultos, lo que se traduce en una elevada incidencia de reacciones adversas severas, existe la necesidad en el arte de terapias farmacológicas que se puedan administrar en dosis más bajas o que presenten menos reacciones adversas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. La Figura 1 muestra la distribución de los puntajes en un análisis LOCF en la población ITT correspondiente a la cohorte 1 en la Línea de base, la Semana 4 y la Semana 8.

Figura 2. La Figura 2 muestra la distribución de los puntajes en un análisis LOCF en la población ITT correspondiente a la cohorte 2 en la Línea de base, la Semana 4 y la Semana 8.

Figura 3. La Figura 3 muestra la distribución de los puntajes en un análisis OC en la población ITT correspondiente a la cohorte 1 en la Línea de base, la Semana 4 y la Semana 8.

Figura 4. La Figura 4 muestra la distribución de los puntajes en un análisis OC en la población ITT correspondiente a la cohorte 2 en la Línea de base, la Semana 4 y la Semana 8.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra un método para el tratamiento de trastornos del espectro autista o de la forma combinada ADHD mediante la administración de una cantidad eficaz de memantina a un sujeto que lo necesita.

En una realización, el sujeto es un niño que tiene entre aproximadamente 5 y aproximadamente 17 años.

En otra realización, la memantina se administra en un rango de aproximadamente 1,25-100 mg/día.

En una realización específica, la memantina se administra en dosis de alrededor de 5-20 mg/día.

En otra realización específica, la memantina se administra en dosis de alrededor de 10-20 mg/día.

En otra realización específica, la memantina se administra en dosis de alrededor de 20 mg/día.

En otra realización, la memantina se administra en una formulación líquida oral saborizada.

En otra realización, la memantina se administra en una formulación de liberación modificada.

En otra realización, el sujeto que lo necesita es un adulto. En esta realización, la memantina se administra en dosis en un rango de aproximadamente 5-100 mg/día. En una realización específica, la memantina se administra en dosis en un rango de aproximadamente 20-40 mg/día.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención suministra un método para el tratamiento de trastornos del espectro autista o la forma combinada ADHD, de acuerdo con los criterios establecidos en el DSM-IV-TR®, en pacientes pediátricos (es decir, hasta una edad de aproximadamente 17 años) mediante la administración de una cantidad eficaz de memantina.

Se formula la hipótesis de que los trastornos del espectro autista y el ADHD pueden involucrar un desarreglo de la actividad glutaminérgica cerebral que puede contribuir a algunas de las manifestaciones clínicas del trastorno.

89

Se formula asimismo la hipótesis de que, al modificar la actividad glutaminérgica, el antagonista no competitivo del receptor NMDA memantina podría suministrar un beneficio clínico a personas con trastornos del espectro autista o la forma combinada ADHD. En consecuencia, la evidencia clínica y experimental sobre la seguridad y eficacia se obtendrá de acuerdo con estudios abiertos que se describen más adelante. La duración del tratamiento puede ser breve o prolongada, según sea necesario, y puede extenderse a la adultez.

Definiciones

"La memantina" se refiere al 1-amino-3,5-dimetiladamantano, clorhidrato. En Estados Unidos, el nombre comercial de la memantina es Namenda®, en Alemania es Akatinol® y Auxura®, y en el resto de la Unión Europea es Ebixa®. La memantina es el objeto de las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.122.193, 4.273.774 y 5.061.703.

Se pueden usar diversas sales de la memantina. El término "sales" puede incluir sales por agregado de ácidos o sales por agregado de bases libres. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales por agregado de ácidos adecuadas para uso farmacéutico incluyen, sin limitación, sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como el nítrico, fosfórico, sulfúrico o bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, así como sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como los ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos fenil sustituidos, ácidos hidroxilo alcanóicos, ácidos alcanedioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos y ácidos acético, maleico, succínico o cítrico. Ejemplos no limitativos de dichas sales incluyen el napadisilato, besilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, fosfato monohidrogenado ,



fosfato dihidrogenado, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, ioduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenesulfonato, toluenesulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También están contempladas sales de aminoácidos tales como el arginato y similares y gluconato, galacturonato (ver, por ejemplo, Berge S. M. et al. "Pharmaceutical Salts," J. of Pharma. Sci., 1977; 66:1).

Las sales por agregado de ácidos de dichos compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para obtener la sal en la forma convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma sal con una base y separando la base libre en la forma convencional. La forma de base libre difiere un tanto de sus respectivas formas de sal en determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares, pero en lo que hace a las demás, a los fines de la presente invención las sales son equivalentes a sus respectivas bases libres.

Las sales por adición de bases adecuadas para uso farmacéutico se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes son el sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son la N,N'-dibenciletilenediamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilenediamina, N-metilglucamina y la procaína.

Las sales por adición de bases de dichos compuesto ácidos se preparan poniendo en contacto la forma ácido libre con cantidad suficiente de la base deseada para obtener la sal de la manera convencional. La forma ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma sal con un ácido y separando el ácido libre de la manera convencional.

La frase "adecuadas para uso farmacéutico", tal como se usa en conexión con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerados y que típicamente no producen reacciones indeseables cuando se los administra a un mamífero (p. ej., humano). Preferiblemente, como se utiliza en la presente, el término "adecuada para uso farmacéutico" significa aprobada por una agencia regulatoria del gobierno Federal o estadual o que figura enumerada en la Farmacopea de los EE.UU. o en otra farmacopea que tenga reconocimiento general, para el uso en mamíferos y, más en particular, en seres humanos.

El término "vehículo" aplicado a las composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el cual se administra un principio activo (p. ej., memantina). Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de parafina, animales, vegetales o de origen sintético, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. No obstante, como la memantina es sumamente soluble, se prefieren las soluciones acuosas. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin, 18^a

Edición. Se prefieren particularmente para la presente invención vehículos adecuados para la liberación inmediata, es decir, la liberación de la mayor parte o la totalidad del principio activo en un breve período, tal como 60 minutos o menos, y que permitan la rápida absorción de la droga.

El término "sujeto que lo necesita" tal como se usa en la presente, se refiere a un mamífero. En particular, el término se refiere a seres humanos con diagnóstico de un trastorno del espectro autista o de la forma combinada ADHD.

El término "trastorno del espectro autista" se refiere a trastornos relacionados con el autismo, que incluyen autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo (PDD), trastorno de Rett y trastorno desintegrativo infantil. Dichos trastornos se pueden diagnosticar usando los criterios DSM-IV o ICD-10 u otras herramientas diagnósticas, tales como las siguientes: Checklist for Autism in Toddlers (CHAT), Childhood Autism Rating Scale (CARS), Parent Interviews for Autism (PIA), Gilliam Autism Rating Scale (GARS), Behavior Rating Instrument for Autistic and other Atypical Children (BRIAC), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), y Diagnostic Interview for Social y Communication Disorders (DISCO).

De acuerdo con el DSM-IV-TR™, se hace diagnóstico de autismo cuando el paciente exhibe un total de seis (o más) ítems de (1), (2) y (3), con al menos dos de (1), y uno de (2) y de (3):

- (1) deterioro cualitativo de la interacción, manifestado por al menos dos de los siguientes elementos:

(a) marcado deterioro del uso de múltiples conductas no verbales, tales como la mirada mutua, la expresión facial, las actitudes corporales y los gestos que regulan la interacción social;

(b) fracaso en el desarrollo de relaciones con pares de acuerdo con la fase evolutiva correspondiente;

(c) ausencia de búsqueda espontánea para compartir diversiones, intereses o logros con otras personas (p. ej., marcada por la ausencia de mostrar, traer o señalar objetos de interés);

(d) ausencia de reciprocidad social o emocional;

(2) deterioros cualitativos en la comunicación, manifestados por al menos uno de los siguientes elementos:

(a) retardo o ausencia total del desarrollo del lenguaje hablado (no acompañado de intento alguno de compensar mediante modalidades alternativas de comunicación, tales como gestuales o mímicas);

(b) en individuos con habla adecuada, marcada disminución de la capacidad de iniciar o mantener una conversación con otros;

(c) uso estereotipado o repetitivo del lenguaje o lenguaje peculiar propio;

(d) ausencia de juegos de fingir variados, espontáneos o de juegos imitativos sociales adecuados al nivel evolutivo;

(3) patrones de conductas, intereses y actividades de carácter limitado, repetitivo y estereotipado, manifestados por al menos uno de los siguientes elementos:

(a) preocupación generalizada por uno o más patrones de intereses de carácter estereotipado y limitado que es anormal en razón de su intensidad o del punto de interés;

(b) adherencia aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales;

(c) manierismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej., aleteo o torsión de dedos o complejos movimientos de todo el cuerpo);

(d) preocupación persistente con partes de objetos.

Además, retardos o funcionamiento anormal en al menos una de las siguientes áreas, con comienzo anterior a los 3 años de edad: (1) interacción social, (2) lenguaje como se usa en la comunicación social, o (3) juego simbólico o imaginativo. Por último, es necesario afinar el diagnóstico para asegurar que la alteración no se un Trastorno de Rett o un Trastorno Desintegrativo Infantil.

De acuerdo con la presente invención, para diagnosticar y/o evaluar la eficacia de la memantina para el tratamiento de trastornos del espectro autista se pueden emplear los siguientes instrumentos:

Programa de observación y diagnóstico del autismo (*The Autistic Diagnostic Observation Schedule*) (ADOS-G). El ADOS-G es una observación estandarizada del comportamiento social y comunicativo que se administra directamente al niño en el curso de 20-40 minutos (Lord et al., J. Autism Dev. Disord. 1989; 19(2):185-212). Está organizado en cuatro módulos superpuestos, de acuerdo con el nivel de lenguaje expresivo del sujeto.

Test de inteligencia no verbal, tercera edición (*Test of Nonverbal Intelligence, Third Edition* (TONI-3)). El TONI-3 es una medición confiable y

validada de inteligencia, aptitud, razonamiento abstracto y capacidad de resolver problemas sin recurrir a la capacidad verbal ni al nivel de conocimiento del idioma inglés (Brown et al., *Test of Non-Verbal Intelligence* (3rd. ed.). Austin, TX: PRO-ED). Contiene 50 ítems ordenados con grado creciente de dificultad. Los puntajes obtenidos se convierten a rangos percentiles y a cocientes de desviación con una media de 100 y una desviación estándar de 15 puntos. Para mantener el formato de lenguaje libre, las instrucciones se dan en forma gestual y las respuestas se transmiten señalando o haciendo cualquier otro gesto significativo. Su administración tarda unos 15 minutos y es adecuado para personas de 5 a 85 años.

Escala de Impresión Clínica Global – Mejoría (*Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)*). Se trata de una escala de 7 puntos de Likert alrededor de un puntaje de 4 (sin cambios), donde un puntaje de 1 corresponde a "mucho mejor" y un puntaje de 7 corresponde a "mucho peor". Se administrará en las Visitas 3 a 10 o en el momento de una interrupción anticipada.

Escala de Impresión Clínica Global – ADHD – Severidad (*Clinical Global Impression —Severity (CGI- S)*). Se trata de una escala de 7 puntos (1 [sin enfermedad] al 7 [extremadamente enfermo]) a ser administrada por el Investigador en la etapa de Selección, en la Línea de Base y en las Visitas 3 a 10, o en el momento de una interrupción anticipada.

Evaluación de Síntomas Clave – Unidad de Psicofarmacología de la Red para el Autismo (*Research Unit Psychopharmacology Autism Network Target Symptoms Assessment (RUPP-TAS)*). En prueba se evalúan conductas (usualmente 1 o 2) de interés para el cuidador y es enmascarada para los

médicos que la llevan a cabo y las cuantifican (quienes sí pueden hacer evaluaciones de la CGI) y cuyo puntaje de resultados, otorgados en forma también enmascarada, está a cargo de otros expertos clínicos (terceros) en una escala de 9 puntos para registrar el cambio respecto de la línea de base. Se inducen las respuestas mediante una entrevista parcialmente pautada al cuidador, que dura de 5 a 10 minutos. El tiempo que lleva completar esta prueba es de aproximadamente 14 minutos. Se administrará en la Línea de Base (fin de la semana 0), en la Visita 6 (fin de la semana 4) y en Visita 10 (fin de la semana 8) o en el momento de una interrupción anticipada (Arnold et al., *Psychiatry* 2003; 42: 1143-1450).

Lista de Conductas Aberrantes – Versión para uso Comunitario (*Aberrant Behavior Checklist – Community Version (ABC-CV)*). La ABC-CV es una lista de síntomas para evaluar conductas problemáticas en niños y adultos con retardo mental (Aman et al., *Am J Mental Deficiency* 1985; 89: 485-491). Tiene 58 ítems divididos en cinco subescalas: (1) Irritabilidad, Agitación, (2) Letargo, Aislamiento social, (3) Conducta estereotipada, (4) Hiperactividad, no cumplimiento, y (5) Lenguaje inadecuado. La lista será completada por el cuidador en la Línea de base (fin de la semana 0), Visita 6 (fin de la semana 4) y en la Visita 10 (fin de la semana 8) o en el momento de una interrupción anticipada.

Test III de Imágenes y Vocabulario de Peabody (*Peabody Picture Vocabulary Test III (PPVT III)*). El PPVT III es una medición confiable y validada de vocabulario receptivo en inglés estándar y un test de selección de capacidades verbales a partir de los 2 años y medio de edad (Dunn et al., *Peabody Picture Vocabulary Test—Third Edition (PPVT-III)*. 1997, Circle Pines,

27

Minnesota : AGS Publishing). Cada formulario contiene cuatro ítems de preparación seguidos de 204 ítems de test, divididos de 17 conjuntos de 12 ítems cada uno. Cada ítem consiste en cuatro ilustraciones simples en blanco y negro sobre una tarjeta o página, dispuestas en formato para 'multiple-choice'. El administrador selecciona la imagen que considera ilustra mejor el significado de una palabra estímulo que él mismo verbaliza. La administración del test insume 11 a 12 minutos. Se administrará en la Línea de base (fin de la semana 0), Visita 6 (fin de la semana 4), y en la Visita 10 (fin de la semana 8) o en el momento de una interrupción anticipada.

Tarea de Coincidencia con la Muestra (*Matching to Sample (MTS) task*). Se trata de un test computarizado de memoria de los colores en el cual se muestra al niño un color (Aman et al., CNS Spectrums 2004; 9: 36-47). El niño toca la pantalla donde aparece el estímulo; aparecen tres colores con algún retardo. La duración del retardo se regula de acuerdo con la precisión y capacidad general de quienes hacen la prueba. Se administrará en la Línea de base (fin de la semana 0), Visita 6 (fin de la semana 4), y en la Visita 10 (fin de la semana 8) o en el momento de una interrupción anticipada.

El término "la forma combinada ADHD" se refiere al diagnóstico de seis o más síntomas de falta de atención y de seis o más síntomas de hiperactividad-impulsividad (de acuerdo con el DSM-IV-TR™) que persisten durante un mínimo de seis meses.

El Programa para Diagnóstico de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia en Niños y Adolescentes – Actuales y Pasados (*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Lifetime (K-SADS-PL)*) es una entrevista diagnóstica parcialmente pautada en la que se evalúan los

principales criterios diagnósticos correspondientes a trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos y adolescentes, incluyendo ADHD (Kaufman et al., Version 1.0 of October 1996 ed. Pittsburgh, PA: Dept. of Psychiatry, Pittsburgh School of Medicine). Se evalúan episodios pasados y actuales y se lo utilizará en este estudio para establecer si el paciente cumple con los criterios del DSM-IV-TR™ para la forma combinada ADHD y para descartar otros diagnósticos psiquiátricos. El K-SADS-PL está integrado por 6 secciones: 1) una entrevista no pautada de introducción; 2) una Entrevista de Selección diagnóstica; 3) el llenado complementario de la Lista; 4) los complementos diagnósticos necesarios; 5) la Lista de Resumen de los diagnósticos presentes y pasados; y 6) la Escala de Evaluación Global en Pediatría (*Children's Global Assessment Scale (C-GAS)*). La entrevista no pautada de introducción se completa en aproximadamente 10-15 minutos. La duración del resto de la entrevista variará de acuerdo con el paciente.

El *Peabody Picture Vocabulary Test III (PPVT III)* permite identificar pacientes, con un puntaje estandarizado ≥ 70 , que se consideran incluidos en la categoría de no retardados mentales (criterio para hacer diagnóstico de ADHD).

La *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, Fourth Edition – Parent Version (ADHD -IV-RS)* evalúa por separado los 18 criterios de síntomas de ADHD en el DSM-IV-TR™ dentro de una grilla de severidad (0 = ausente, 3 = severo; puntaje mínimo global = 0, puntaje máximo = 54) (DuPaul et al., ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretations 1998. New York: The Guilford Press). Los síntomas de falta de atención están en los ítems impares y los síntomas de hiperactividad-impulsividad están en los

Ítems pares. Administrar la escala insume aproximadamente 10 a 15 minutos. Se trata de una escala válida y confiable que demostró sensibilidad a los efectos de drogas en grupos pediátricos y de adultos. Deberá ser completada por el padre o tutor legal del paciente en la Selección (parte 1.1), Línea de base, y entre dos y ocho veces en las Visitas 3 a 10, o en el momento de una interrupción anticipada.

La *Clinical Global Impression-Severity-ADHD (CGI-S)* es una escala de 7 puntos (1 [sin enfermedad] a 7 [extremadamente enfermo]) que será administrada por el Investigador en la Selección (parte 1.1), Línea de base, y entre dos y ocho veces en las Visitas 3 a 10, o en el momento de una interrupción anticipada.

El Test de Continuidad de Conner II (*Conner's Continuous Performance Test II*) es un test computarizado que evalúa el mantenimiento de la atención y la ausencia de distracción. Se presenta una sola letra en el medio de la pantalla de una computadora (Connors, Connors' Continuous Performance Test II Computer Program for Windows. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems). Si la letra es la X, se instruye al paciente que no oprima la barra espaciadora. Si es cualquier otra letra, se pide al paciente que oprima la barra espaciadora. La administración insume aproximadamente 14 minutos. Será administrado en la Línea de base y en la Visita 10 o en el momento de una interrupción anticipada.

El Test de Rapidez Matemática (*Woodcock Johnson III (WJ III) – math fluency test*) forma parte de una batería de tests de los "Woodcock Johnson III Tests of Achievement". Se evalúa la rapidez para realizar cálculos simples

durante 3 minutos y será administrado en la Línea de base y en la Visita 10 o en el momento de una interrupción anticipada.

El Test de Rapidez de Lectura (*Woodcock Johnson III (WJ III) –reading fluency test*) forma parte de una batería de tests de los "Woodcock Johnson III Tests of Achievement". Su administración insume aproximadamente 3 minutos. Se evalúa la velocidad de lectura y será administrado en la Línea de base y en la Visita 10 o en el momento de una interrupción anticipada (Woodcock et al., Woodcock Johnson III Tests of Achievement 2000; Riverside Publishing).

El Test de Stroop (*Stroop Test*) es un test para atención selectiva en el que se examina la relación entre nombrar colores y la lectura de palabras. Insume aproximadamente 5 minutos. Será administrado en la Línea de base y en la Visita 10 o en el momento de una interrupción anticipada (Golden et al., STROOP Color and Word Test Children's Version for Ages 5-14 2003: Illinois, Stoelting Co.).

El término "tratar" se usa en la presente para significar mitigar o aliviar al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, con relación al autismo, incluye síntomas relacionados con el desarrollo del lenguaje, mejoras en el contacto visual, mayor capacidad de funcionamiento social y/o de tolerar ligeros cambios en las rutinas, mejor respuesta ante indicaciones verbales, mayor conciencia del entorno, menor agresividad o menos conductas autoagresivas, hiperactivas o repetitivas y mejor percepción sensorial. Por ejemplo, en relación a la forma combinada ADHD, incluye síntomas de falta de atención y de hiperactividad-impulsividad, aumento de atención a los detalles, disminución de los errores por descuido, mayor atención en las tareas y juegos, mejora en la escucha cuando se le habla directamente, mejoras en el

seguimiento de instrucciones y en las tareas escolares, mejoras en la organización de tareas y actividades, mayor inserción en tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido, menos pérdidas de objetos de uso diario, menos distracción ante estímulos extraños, menos olvidos en la vida diaria, disminución de los movimientos de inquietud, mejora en la capacidad de permanecer sentado cuando corresponde o cuando se le pide, corre o trepa menos en situaciones en las que no corresponde, disminución de la inquietud o de la conducta que se describe como "parece que tuviera pulgas", se compromete más en actividades de esparcimiento silenciosas o tranquilas, habla o farfulla menos, contesta menos antes de terminar la pregunta o interrumpe menos las conversaciones o actividades de otros y/o mejora en el funcionamiento social, escolar u ocupacional.

Dentro del significado de la presente invención, el término "tratar" denota también detener, demorar el desencadenamiento (es decir, el período previo a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o de empeorar una enfermedad, tal como un trastorno de conducta infantil como el autismo o el ADHD. Por ejemplo, se sabe que el ADHD tiene un componente familiar, es decir, que es más frecuente en los parientes biológicos de personas con ADHD que en la población general.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se usa en la presente para significar una cantidad o dosis de memantina que es eficaz para mejorar, retardar o prevenir cualquier de los síntomas, conductas o episodios mencionados anteriormente asociados con trastornos del espectro autista o la forma combinada ADHD.

82

Los términos "alrededor de" o "aproximadamente" significarán en general un grado aceptable de error o variación respecto de la cantidad medida, de acuerdo con la índole o la precisión de las mediciones. Típicamente, ejemplos de grados de error o variación son desviaciones dentro del 20 por ciento (%), preferiblemente dentro del 10% y más preferiblemente dentro del 5% de cualquier valor o rango de valores. En sistemas biológicos, el término "alrededor de" se refiere a una desviación estándar aceptable del error, preferiblemente de no más de 2 veces el valor. Las cantidades numéricas que aparecen en la presente son aproximadas, a menos que se indique lo contrario, lo que significa que el término "alrededor de" o "aproximadamente" se puede inferir aunque no figure expresamente.

Formulación, Dosis y Administración

En conjunción con los métodos de la presente invención, se suministran también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de memantina. Las composiciones de la invención pueden comprender además un vehículo o excipiente (todos adecuados para uso farmacéutico). Las composiciones se pueden formular para administrar una vez diaria o para administrar dos veces diarias.

La memantina (NAMENDA™) está en el mercado como la sal clorhidrato en comprimidos recubiertos de 5 o 10 mg. No obstante, de acuerdo con la presente invención, la forma farmacéutica de la memantina puede ser una formulación sólida, semisólida o líquida, de acuerdo con lo siguiente.

La memantina se puede administrar por vía oral, tópica, parenteral o mucosa (p. ej., bucalmente, por inhalación o por vía rectal) en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos convencionales no tóxicos adecuados

para uso farmacéutico. Usualmente, es deseable usar la vía oral. En una realización preferente para la administración a sujetos pediátricos, la memantina se formula como líquido saborizado, p. ej., sabor a menta. La memantina se puede 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 también se pueden administrar bajo la forma de un vehículo de liberación controlada, incluyendo, sin limitación, sistemas de difusión controlada, dispositivos osmóticos, matrices de disolución controlada y matrices erosionables/degradables.

Para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, la memantina se puede combinar con excipientes no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico, tales como aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (p. ej., lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores o no reductores, celulosa microcristalina, sulfato de calcio o bifosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco, sílice, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, behenato de glicerilo, estearato de calcio y similares); desintegrantes (p. ej., almidón de papa o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico), colorantes y saborizantes, gelatina, edulcorantes, gomas naturales o sintéticas (tales como acacia, tragacanto o alginatos), sales amortiguadoras, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

Los comprimidos se pueden revestir con métodos bien conocidos en el arte. Los núcleos también se pueden revestir con una solución concentrada de



azúcar que puede contener, p. ej., goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Como alternativa, los comprimidos se pueden revestir con un polímero conocido por el experto en el arte, donde el polímero se disuelve en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos de rápida volatilización. En realizaciones preferentes, la memantina se formula en comprimidos de liberación inmediata (IR) o de liberación modificada (MR). Las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata permiten liberar la mayor parte o la totalidad del principio activo en un breve período, tal como de 60 minutos o menos, y posibilitar la rápida absorción de la droga. Las formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada permiten la liberación sostenida del principio activo durante un período prolongado, con el fin de mantener niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces durante intervalos de extensión similar y/o para modificar otras propiedades farmacocinéticas del principio activo.

Para la formulación de cápsulas de gelatina blanda, los principios activos se pueden mezclar, p. ej., con un aceite vegetal o con polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden llenarse con gránulos de los principios activos usando los excipientes antes mencionados para los comprimidos, p. ej., lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (p. ej., almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina), derivados de la celulosa o gelatina. En las cápsulas de gelatina dura también se pueden incorporar formas líquidas o semisólidas de la droga.

Las composiciones de la invención también se pueden introducir en microesferas o microcápsulas, p. ej., fabricadas con ácido poliglicólico/ácido láctico (PGLA) (ver, p. ej., las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.814.344;

5.100.669 y 4.849.222; Publicaciones PCT Nos. WO 95/11010 y WO 93/07861). Polímeros biocompatibles útiles para obtener la liberación controlada de una droga incluyen, por ejemplo, poliácido láctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácidos poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxiбутírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o con bloque anfipático.

En una realización, las composiciones de la invención se formulan en gránulos de liberación inmediata o de liberación modificada para una forma farmacéutica de uso oral. Los gránulos ofrecen ventajas sobre las formas farmacéuticas de liberación modificada convencionales sólidas de uso oral, tales como comprimidos. Los gránulos son dosis proporcionales, es decir, se pueden usar las mismas proporciones de gránulos de diferentes tipos para diferentes dosis sin modificar sustancialmente el porcentaje de droga liberada a lo largo del tiempo. Las dosis diferentes se obtienen usando cantidades diferentes de gránulos. Los gránulos permiten también una variedad de perfiles de disolución a través de la mezcla de uno o más tipos de gránulos con propiedades de disolución diferentes o usando revestimientos de capas múltiples, como una capa adicional de droga sobre una capa de polímero y posteriores revestimientos para preparar gránulos unitarios, en la forma conocida por los expertos en el arte. Los mencionados perfiles de disolución pueden o no ser posibles cuando se usan formulaciones en comprimidos de liberación modificada. Los gránulos permiten también una amplia gama de carga de droga. Por ejemplo, los gránulos de memantina se pueden cargar en gránulos de hasta 500 mg/g. Las formulaciones de memantina en gránulos se

describen detalladamente en la solicitud conjunta de patente N° de carpeta 60/691.51, presentada el 16 de junio de 2005, la cual queda incorporada en su totalidad a la presente mediante referencia.

La formulación de la memantina en forma semisólida o líquida está dentro de los conocimientos del arte, ya que el principio activo es muy soluble en medios acuosos. Usualmente, el principio activo, es decir, la memantina, representa 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 inyectables y entre el 0,2 y el 50% en peso en formulaciones adecuadas para administración oral.

En una realización específica de las invenciones, la memantina se administra en una formulación de liberación modificada. Las formas farmacéuticas de liberación modificada ofrecen un medio para mejorar la adherencia del paciente y para asegurar una terapia segura y eficaz por medio de la reducción de la incidencia de reacciones adversas a la droga. En comparación con las formas farmacéuticas de liberación inmediata, las formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden usar para prolongar la acción farmacológica después de la administración y reducir la variabilidad de la concentración plasmática de la droga durante todo el intervalo entre tomas, reduciendo o eliminando así los picos de concentración. En vista de las ventajas que tienen las formas farmacéuticas de liberación modificada, el desarrollo de dichas formas farmacéuticas es un objetivo de muchos expertos del arte.

La mayoría de las formas farmacéuticas de liberación modificada comprenden un núcleo que contiene la droga o que está recubierto con la

JP
87

misma. Posteriormente, el núcleo se recubre con un polímero modificador de la liberación dentro del cual se dispersa la droga. El polímero modificador de la liberación se desintegra gradualmente, liberando la droga a lo largo del tiempo. De este modo, la capa más externa de la composición retarda eficazmente, y por lo tanto regula la difusión de la droga a través de la capa de recubrimiento cuando la composición queda expuesta a un medio acuoso, es decir, el tracto gastrointestinal. La velocidad neta de difusión de la droga depende principalmente de la capacidad de penetración del jugo gástrico en la capa o matriz de recubrimiento y de la solubilidad propia de la droga.

En una realización específica de la invención, la memantina se prepara en una formulación oral líquida. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar 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 usar. Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para conferir una forma de liberación controlada o retardada del principio activo. Un ejemplo particular de formulación farmacéutica oral de liberación controlada se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5.366.738.

Para su administración oral en forma líquida, la memantina se puede combinar con vehículos inertes no tóxicos adecuados para uso farmacéutico (p. ej., etanol, glicerol, agua), agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de la celulosa o grasas hidrogenadas aptas para el consumo), agentes emulsificantes (p. ej., lecitina o acacia), vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p. ej., metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido

sórbico), y similares. Para estabilizar las formas farmacéuticas también se pueden agregar agentes estabilizantes, tales como antioxidantes (BHA, BHT, propil galato, ascorbato de sodio, ácido cítrico). Por ejemplo, las soluciones pueden contener entre alrededor del 0,2% y alrededor del 20% en peso de memantina, pudiendo el resto estar constituido por azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Optativamente, dichas formulaciones líquidas pueden contener colorantes, saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como espesante u otros excipientes conocidos para el experto en el arte.

En una realización específica, una cantidad terapéuticamente eficaz de memantina se administra en solución oral que contiene un conservante, un edulcorante, un solubilizante y un solvente. La solución oral de la presente puede incluir una o más soluciones amortiguadoras, saborizantes o excipientes adicionales. En otra realización preferente, se agrega a la formulación oral líquida de memantina menta u otro saborizante.

Para su administración por inhalación, la memantina se puede administrar convenientemente en forma de aerosol, presentada en envases presurizados o con un nebulizador, usando un propelente adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis unitaria se puede determinar suministrando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, p. ej., de gelatina para usar en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las soluciones para aplicación parenteral 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 de alrededor del 0,5% hasta alrededor del 10% en peso. Estas soluciones pueden contener también estabilizantes y/o amortiguadores y pueden presentarse convenientemente en ampollas con diversas dosis unitarias.

Las formas farmacéuticas para aplicación rectal pueden ser soluciones o suspensiones o bien se pueden preparar bajo la forma de supositorios o enemas a retener que comprenden memantina en una mezcla con una base grasa neutra, o como cápsulas rectales de gelatina que comprenden los principios activos en una mezcla con aceite vegetal o aceite mineral.

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.), intraperitoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subdérmica (s.d.), o intradérmica (i.d.), mediante inyección directa, por ejemplo por medio de la inyección de un bolo o bien en una infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en dosis unitarias, p. ej., en ampollas, o en envases con dosis múltiples con el agregado de un conservante. Como alternativa, el principio activo puede estar como polvo para reconstitución con un vehículo adecuado antes de su uso, p. ej., agua esterilizada libre de pirógenos. Debido a la vida media relativamente prolongada de la memantina en el torrente sanguíneo, en la administración parenteral se debe controlar estrictamente la velocidad de infusión.

La invención también suministra una caja o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que contienen memantina y, optativamente,

más de los ingredientes de la formulación. En una realización específica, la memantina se suministra como solución oral (2 mg/ml) para administrar usando una jeringa con capacidad igual a la de dos cucharaditas de té (dosis KORC®). Cada jeringa oral tiene grabadas marcas azules para medición, con líneas a la derecha de la jeringa (con la punta hacia abajo) que representan unidades de cucharaditas de té, en tanto que las de la izquierda representan mililitros.

Dosis

Preferentemente, la cantidad óptima terapéuticamente eficaz se determina experimentalmente, tomando en cuenta la vía precisa de administración, la forma en que se administra la droga, la indicación a la que está destinada la administración, el sujeto involucrado (p. ej., peso, estado general, edad, sexo, etc.) y la preferencia y experiencia del médico o veterinario tratante.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones de la invención se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en animales de laboratorio, p. ej., determinando la DL_{50} (dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos terapéuticos y efectos tóxicos es el índice terapéutico, que se puede expresar como relación DE_{50}/DL_{50} . Son preferibles las composiciones que exhiben altos índices terapéuticos.

Las dosis adecuadas diarias de memantina en el tratamiento terapéutico de seres humanos son de aproximadamente 0,01-10 mg/kg de peso para la administración oral y de 0,001-10 mg/kg de peso para la administración parenteral.

En adultos, las dosis diarias adecuadas están dentro del rango de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 mg por día, preferentemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40 mg por día.

En sujetos pediátricos de 4-14 años es preferible que la memantina se administre en una forma farmacéutica líquida oral en dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg/día, hasta un máximo de alrededor de 20 mg/día. Se recomienda especialmente hacer el ajuste hasta la dosis máxima en el curso de aproximadamente 4 semanas, comenzando con una baja dosis inicial, con incrementos semanales de aproximadamente 1,25 mg/día. Para la administración oral líquida, la memantina se disuelve en aproximadamente la mitad del equivalente líquido de la dosis. Por ejemplo, 12,5 mg de memantina se disolverán en 10 ml de la formulación líquida para administración.

La duración del tratamiento puede ser de corto plazo, p. ej., varias semanas (por ejemplo, 8-14 semanas), o de largo plazo, hasta que el médico tratante estime que ya no es necesario continuar la administración.

La memantina se puede administrar como monoterapia o en combinación con otro agente indicado para el tratamiento de trastornos del espectro autista o la forma combinada ADHD, excepto con un agente análogo del GABA si el trastorno del espectro autista es el síndrome de Asperger.

EJEMPLOS

La invención se describe también por medio de ejemplos particulares. No obstante, el uso de dichos ejemplos tiene meramente carácter ilustrativo y no limita en modo alguno el alcance y significado de la invención ni de ningún término ejemplificado. Del mismo modo, la invención no está limitada a ninguna de las realizaciones preferentes descriptas en la presente. En

8
92

realidad, muchas modificaciones y variaciones de la invención se harán evidentes para los expertos en el arte mediante la lectura de la presente memoria descriptiva, las que pueden introducirse sin apartarse de su espíritu ni de su alcance. Por lo tanto, la invención quedará limitada únicamente por los términos de las reivindicaciones anexas con toda la gama de equivalentes a la que tienen derecho las reivindicaciones.

EJEMPLO 1: **Evaluación abierta de la memantina para el tratamiento del autismo**

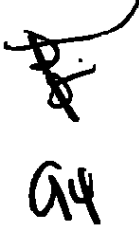
Este estudio clínico se realizará en pacientes ambulatorios para determinar la dosis, con un diseño abierto y multicéntrico, para evaluar la memantina en pacientes pediátricos con diagnóstico de trastorno autista (criterios DSM-IV-TR). El trastorno autista se caracteriza por un deterioro de la interacción social, de la capacidad de comunicación y por conductas estereotipadas/repetitivas.

Población de pacientes y diagnóstico. La población del estudio estará integrada por 20 niños entre 5 y 17 años (preferiblemente entre 6 y 12 años) con diagnóstico de conductas autistas y que no hayan mejorado con otras medicaciones. El diagnóstico se confirma o, en el caso de pacientes vírgenes, se realiza usando los criterios del DSM-IV-TR™ (descritos anteriormente) sobre la base de una evaluación clínica y una entrevista parcialmente pautada realizada por un profesional de la salud, el Programa de Observación Diagnóstica en Autismo (Autistic Diagnostic Observation Schedule) (ADOS-G). En la Selección, los pacientes deben tener un CI no verbal ≥ 40 , medido con el Test de Inteligencia No Verbal (Test of Nonverbal Intelligence) (TONI-3).

Además, se pueden usar para diagnosticar autismo o medir la severidad de los síntomas escalas antes descritas, tales como CHAT, CARS, PIA, (GARS), Behavior BRIAC, ADI-R, ADOS-G, y DISCO. Otras mediciones pueden incluir la Escala de Comunicación y Conducta Simbólica (Communication and Symbolic Behavior Scale) (CSBS) y la Escala de Ritmo para la Vida Real (Ritmo Real-life Rating Scale). Se pueden realizar también IRM para evaluar las diferencias observadas en los volúmenes totales cerebrales, de los lóbulos parietal y temporal y de los hemisferios cerebelosos o en los tamaños de la amígdala, el hipocampo y el cuerpo calloso (Brambilla et al., Brain Res Bull. 2003;61(6):557-69) en el autismo, o el mesencéfalo en el síndrome de Asperger (Nieminen-von Wendt, Int. J. Circumpolar Health. 2002; 61 Suppl 2:22-35).

Se excluirán los pacientes que presenten en la Selección un diagnóstico psiquiátrico primario de esquizofrenia o trastorno bipolar, antecedentes de trastorno depresivo mayor en los últimos 6 meses, antecedentes de otra enfermedad neurológica, incluyendo sin limitaciones, convulsiones/epilepsia. También se excluirán los pacientes que haya comenzado psicoterapia, terapia conductista y/o terapia cognitiva dentro de los 2 meses anteriores a la Selección, a los que estén tomando o hayan tomado cualquier medicación concomitante excluida dentro del intervalo mínimo admisible antes de la Selección y a los que hayan recibido tratamiento con cualquier droga en investigación dentro de los 30 días o 5 vidas medias (la que sea mayor) previos al ingreso al estudio. También se aplicarán otros criterios de exclusión.

Las drogas concomitantes no autorizadas durante el estudio incluyen: anorexígenos, anticolinérgicos, anticoagulantes, anticonvulsivantes,



antidepresivos, antihipertensivos, fármacos contra la obesidad, antipsicóticos, ansiolíticos, agentes antivirales, inhibidores de la colinesterasa, hormonas y supresores hormonales, hipolipemiantes, relajantes musculares, drogas psicotrópicas, sedantes o hipnóticos, corticoides sistémicos, antimicóticos sistémicos, uso crónico de preparados antidiarreicos y estimulantes que no sean tratamientos para el ADHD.

La "Población Seleccionada" consistirá en pacientes que hicieron una visita de selección y se les asignó un número de selección.

La "Población para Seguridad" consistirá en todos los pacientes que hayan tomado al menos una dosis de la medicación del estudio.

La "Población con Intención de Tratar" (ITT) consistirá en todos los pacientes comprendidos en la Población para Seguridad con al menos una evaluación de eficacia de CGI-I posterior a la línea de base.

Diseño del estudio y tratamiento. Los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad en la Selección (semana 2) iniciarán un tratamiento abierto de 8 semanas con memantina. Este estudio se realizará para determinar la dosis, donde en todos los pacientes, en ausencia de reacciones adversas que limiten la dosis, se irá ajustando a partir de una dosis inicial de 2,4 mg/día al comienzo de la semana 1, pasando a 4,8 mg/día al comienzo de la semana 2 y a 7,2 mg/día al comienzo de la semana 3 hasta una dosis máxima de 10 mg/día al comienzo de la semana 4. Se mantendrán las dosis máximas diarias toleradas (hasta 10 mg/día) desde el comienzo de la semana 5 hasta el fin de la semana 8. En los pacientes que presenten reacciones adversas limitantes de la dosis se admitirá una reducción de la dosis a la dosis inferior que le siga con posteriores intentos de reajustarla nuevamente hacia

95

arriba. Los pacientes que no puedan tolerar la dosis de 2,4 mg/día serán retirados del estudio, procediéndose a su reemplazo.

El estudio contempla un total de 11 Visitas: Selección (Visita 1), Línea de base (Visita 2; semana 0), y Visitas 3 a 10 (Visitas semanales en las semanas 1 a 8), y Visita 11 (1 a 5 días después de la última toma de la droga del estudio) (ver Cronograma de Evaluaciones, Sección 3.0). La Selección se podrá completar en dos evaluaciones separadas, Parte 1.1 y Parte 1.2 dentro del periodo de selección de 2 semanas. De ser necesario, las Visitas 2 a 10 se pueden realizar hasta 3 días antes o después del último día de la semana del estudio. Se programarán todas las Visitas después de la Selección de modo que la visita de Línea de base se considere el momento 0.

Los pacientes que falten a dos Visitas consecutivas podrán ser retirados del estudio, procediéndose a su reemplazo.

Dosis y administración de la droga. El HCl de memantina será suministrado por Forest Laboratories. La medicación será administrada en una sola toma diaria por las mañanas.

A continuación se muestra el programa de cantidad dispensada de la medicación del estudio, la titulación y la dosis de mantenimiento, por visita y por semana.

	Titulación				Mantenimiento			
	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7	Visita 8	Visita 9
Fin de la:	(semana 0)	(semana 1)	(semana 2)	(semana 3)	(semana 4)	(semana 5)	(semana 6)	(semana 7)

96

Dosis								
mg/día	2,4	4,8	7,2	10	10	10	10	10

Se admitirán únicamente las dosis especificadas en el programa de titulación y mantenimiento (es decir, 2,4 mg/día, 4,8 mg/día, 7,2 mg/día, y 10 mg/día). Los pacientes que no puedan tolerar la dosis mínima de 2,4 mg/día serán retirados del estudio.

A criterio del Investigador, se autorizarán ajustes de la dosis en pacientes que presenten reacciones adversas limitantes de la dosis. El médico del estudio deberá ser informado acerca de cualquier modificación de la dosis. Los ajustes de la dosis se harán en todos los casos partiendo de la dosis no tolerada a la siguiente dosis inferior o superior admitida.

Entre el fin de la semana 2 (Visita 4) y el fin de la semana 5 (Visita 7), en los pacientes que presenten reacciones adversas limitantes de la dosis se podrá reducir su dosis diaria de memantina a la dosis inmediatamente inferior a la dosis que provocó la intolerancia. Es decir, en los pacientes que no puedan tolerar la memantina a razón de 4,8 mg/día may se puede reducir la dosis a 2,4 mg/día; en los pacientes que no puedan tolerar la memantina a razón de 7,2 mg/día se puede reducir la dosis a 4,8 mg/día; y en los pacientes que no puedan tolerar la dosis de memantina de 10 mg/día se puede reducir a 7,2 mg/día. Cuando se proceda a una reducción de la dosis, se podrá intentar reajustar la dosis de memantina nuevamente al nivel superior (antes no tolerado) en la semana siguiente del estudio. Los pacientes que no toleren este reajuste serán autorizados a continuar en el estudio con la dosis diaria tolerada inferior. Los pacientes que puedan tolerar el reajuste pueden continuar con la dosis aumentada de memantina en forma semanal hasta el fin

97

de la semana 5 (Visita 7). La dosis máxima tolerada al fin de la semana 5 (Visita 7) será la dosis de mantenimiento durante las 3 semanas restantes de tratamiento (Visitas 8, 9, 10).

Durante las semanas 6 a 8, se permitirá que los pacientes que presenten reacciones adversas limitantes de la dosis vuelvan a disminuir la dosis diaria el nivel inmediatamente inferior al de la dosis no tolerada. En este período no se permitirá el ajuste hacia arriba. Para este estudio, la dosis mínima diaria será de 2,4 mg/día y la dosis máxima diaria será de 10 mg/día.

A continuación se presenta un esquema de los ajustes de dosis admitidos.

98

	Titulación				Mantenimiento			
	Visita 2 (semana 0)	Visita 3 (semana 1)	Visita 4 (semana 2)	Visita 5 (semana 3)	Visita 6 (semana 4)	Visita 7 (semana 5)	Visita 8 (semana 6)	Visita 9 (semana 7)
Fin de la semana								
Dosis diaria máxima [mg]	2,4	4,8	7,2	10	10	10	10	10
¿Se admite reducción de la dosis?	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Aumento de la dosis después de la reducción?	—	No	Si	Si	Si	No	No	No

Evaluación. El objetivo primario es la evaluación preliminar de la seguridad y la tolerancia de la memantina en pacientes pediátricos con trastorno autista.

Los objetivos secundarios son evaluar la farmacocinética de la memantina y obtener evaluaciones preliminares de eficacia sobre la base de la administración de memantina durante 8 semanas. La eficacia será evaluada de acuerdo con el cambio en las mediciones de las escalas CGI-I, CGI-S, RUPP-TSA, ABC-RCV, PPVT III, y la tarea MTS entre la Línea de base (Visita 2) y el fin de la semana 8 (Visita 10). Ver la descripción de estas escalas más

arriba. También se puede usar el EEG para detectar diferencias en la actividad eléctrica del lóbulo frontal.

Para cada parámetro de eficacia se calcularán estadísticas descriptivas (n , media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo) correspondientes al puntaje total y al cambio respecto de la Línea de base (Visita 2) en cada visita post-línea de base.

El análisis primario se hará sobre la base de los datos observados. En la presentación no se computarán los valores faltantes. También se presentará un análisis de última observación llevada a cabo (LOCF) para cada evaluación de eficacia. Aplicando este criterio, el último valor observado previo al valor faltante en una visita post-línea de base se traslada para imputar el valor faltante, siempre y cuando se disponga al menos de una evaluación post-línea de base.

Farmacocinética. Se describirá el perfil de concentración plasmática-tiempo de la memantina en pacientes pediátricos con trastorno autista usando un modelo farmacocinético de población con efectos mixtos. Los análisis farmacocinéticos se realizarán usando NONMEM® para estimar los parámetros farmacocinéticos de la memantina.

Reacciones adversas. El monitoreo de las reacciones adversas se realizará en todas las Visitas del estudio excepto la de Selección e incluyendo la de interrupción precoz. Una RA es cualquier episodio médico indeseable que se presente en un paciente o un sujeto en una investigación clínica a quien se le administra un producto farmacéutico. No es necesario que la RA tenga relación causal con el producto del tratamiento.

Es decir, una RA es cualquier signo desfavorable y no buscado (por ejemplo, un resultado anormal de laboratorio clínicamente significativo), síntoma o enfermedad asociados en el tiempo con el uso de la medicación del estudio, independientemente de que se los considere relacionados con la medicación del estudio. Las reacciones adversas pueden ser reacciones adversas que aparecen durante el tratamiento, reacciones adversas serias, reacciones adversas que llevan a interrumpir anticipadamente el estudio y decesos. Una RA que se produzca durante el período de tratamiento abierto se contabilizará como RA aparecida durante el tratamiento (TEAE) cuando no haya estado presente antes de la primera toma de la medicación del estudio o, si estuviera presente antes de la primera toma de la medicación del estudio pero aumentara su severidad después de la primera toma de la medicación del estudio.

El número (porcentaje) de pacientes con TEAE se tabulará por aparato y denominación preferida. Dentro de una categoría específica (es decir, un aparato específico o una denominación preferida), se computará el paciente únicamente cuando el paciente haya reportado más de una reacción. Se confeccionarán listas con todos los pacientes con reacciones adversas serias (RAS) y reacciones adversas que lleven a la interrupción anticipada del estudio (ADO). Si corresponde, también se confeccionará una lista con el o los decesos.

Resultados

Se prevé que el tratamiento con memantina demostrará mejoras significativas en puntos finales secundarios, es decir, mejoras en la conducta y la sintomatología, en comparación con los individuos que reciban placebo.

Dichas mejoras pueden aparecer en uno o más de los siguientes elementos: mejoras en el contacto visual, conciencia del entorno, habilidades de comunicación verbal, respuesta a órdenes verbales, tolerancia de leves cambios en la rutina y percepción sensorial; así como en reducciones de la hiperactividad, de la agresión y de las conductas autoagresivas y repetitivas.

Por ejemplo, se prevén mejoras en las escalas diagnósticas ADOS-G y TONI-3, que miden la conducta social y comunicativa, y la inteligencia no verbal, respectivamente. Análogamente, se esperan mejoras en las escalas de eficacia, tales como las escalas CGI-I, CGI-S, RUPP-TAS, ABC-CV, PPVT III y MTS, con la memantina en comparación con el placebo.

EJEMPLO 2: ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO SOBRE MEMANTINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

El objetivo primario de este estudio es valorar la eficacia y seguridad de la memantina en pacientes pediátricos con autismo.

Diseño. Este estudio clínico tendrá un diseño multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo y grupos paralelos con dosis flexible para comparar la memantina con placebo en pacientes ambulatorios pediátricos con diagnóstico de autismo de acuerdo con los criterios del DSM-IV, del Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) y del Autism Diagnostic Inventory-Revised (ADI-R). El estudio consistirá en 2 semanas de tratamiento de preparación simple ciego, seguidas de 12 semanas de tratamiento doble ciego con dosis flexibles. Al finalizar el período de simple ciego, los pacientes que cumplan los criterios de ingreso para este estudio serán randomizados (1:1) a uno de 2 grupos de tratamiento doble ciego (memantina o placebo).

202

Población de pacientes y diagnóstico. La población consistirá en pacientes de alrededor de 5 hasta alrededor de 12 años que cumplan los criterios diagnósticos de autismo y que no tienen retardo o tienen retardo mental leve.

No se autorizará medicación concomitante con psicotrópicos ni medicación con algún componente psicotrópico.

Dosis. La memantina se administrará por vía oral en una sola toma diaria de 4 cápsulas. El régimen posológico previsto es el siguiente (aunque estará sujeto a cambios): En el tratamiento de 12 semanas doble ciego con dosis flexible, la dosis inicial será de 3 mg/día durante las primeras 2 semanas de tratamiento doble ciego. En ausencia de reacciones adversas limitantes de la dosis, la dosis de memantina se reajustará aumentando hasta 6 mg/día en la Semana 3, luego hasta 9 mg/día en la Semana 4, luego hasta 12 mg/día en la Semana 5, y posteriormente hasta 18 mg/día en las Semanas 6 a 12. Para poder ser elegibles para permanecer en el estudio, los pacientes deben alcanzar una dosis mínima de 6 mg/día al final de la Semana 6. La reducción flexible de la dosis está permitida antes de la Semana 8, y todos los tratamientos se mantendrán fijos en la dosis máxima tolerada durante las Semanas 8 a 12. Los pacientes que completan la fase de 12 semanas doble ciego serán elegibles para enrolarse en una extensión abierta.

Evaluación. Los parámetros primarios de eficacia usados para evaluar a los pacientes serán las escalas CGI-S (Impresión Clínica Global – Severidad) y CGI-I (Impresión Clínica Global – Mejoría). La subescala de severidad del CGI (CGI-S) se evalúa en la línea de base, mientras que la escala CGI–Mejoría (CGI-I) es sensible para medir cambios en el puntaje de severidad respecto de

la línea de base en cada visita o en determinadas visitas preestablecidas durante el estudio y en el punto final. Los puntajes con la CGI-S van desde "1" (no enfermo) hasta "7" (extremadamente enfermo); los puntajes con la CGI-I, van desde "1" (muy mejorado) hasta "7" (muy empeorado). La CGI-S se administrará en la Selección (Visita 1) para determinar si el paciente cumple con el criterio de inclusión de un puntaje CGI-S ≥ 4 (moderadamente enfermo).

El parámetro secundario de eficacia usado para evaluar a los pacientes será el Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic (ADOS).

El parámetro secundario de eficacia será el cambio medio entre la Línea de base y la Semana 12 en el puntaje total bruto de los ítems incluidos en Lenguaje y Comunicación (9 ítems), así como en Interacciones Sociales Recíprocas (10 ítems)

Análisis estadístico. El parámetro primario de eficacia es el porcentaje de respondedores (definidos como puntaje de 1 o 2) en la escala CGI-I en la Semana 12 aplicando el criterio última observación llevada a cabo (LOCF). El análisis primario estará basado en el Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), controlado por centro del estudio para someter a prueba la hipótesis de nulidad de no diferencia en la tasa de respuesta positiva en la CGI-I entre los dos grupos de tratamiento. Las mediciones de seguridad se basan en la Población de Seguridad, definida como el total de pacientes randomizados que reciben al menos una dosis de la droga en la etapa doble ciego. Las mediciones de eficacia se basan en la Población con Intención de Tratar (ITT), definida como el total de pacientes en la Población de Seguridad con al menos una evaluación CGI-I post-Línea de base.

Resultados

Se prevé que la memantina resultará bien tolerada y demostrará eficacia para el tratamiento del autismo en comparación con el placebo dentro del rango de dosis administradas de aproximadamente 6-18 mg/día.

EJEMPLO 3: EVALUACIÓN ABIERTA DE LA MEMANTINA PARA EL TRATAMIENTO DEL ADHD

El objetivo primario de este estudio fue obtener evaluaciones preliminares de la seguridad y tolerancia de la memantina en pacientes pediátricos con la forma combinada ADHD. Los objetivos secundarios del estudio fueron la evaluación de la farmacocinética de la memantina en esta población de pacientes, y la obtención de evaluaciones preliminares de eficacia sobre la base de la administración de memantina durante 8 semanas.

Diseño. Este estudio clínico se realizó como estudio abierto, en un solo centro para determinación de la dosis con pacientes ambulatorios, para evaluar la memantina en pacientes pediátricos con diagnóstico de forma combinada de ADHD (criterios DSM-IV-TR™). La forma combinada ADHD se caracteriza por la presencia de sintomatología importante de falta de atención y de hiperactividad/impulsividad.

El estudio incluyó un total de diez Visitas clínicas: Selección, Línea de base, Visitas semanales al fin de las Semanas 1 a 8, y una visita Final 1 a 5 días después de la última toma de la droga del estudio. El tiempo máximo entre la finalización de la Selección y las Visitas de Línea de base fue de 2 semanas. Con el fin de reducir la carga sobre el paciente y los padres, la visita de Selección se pudo completar en dos evaluaciones separadas, parte 1.1 y parte 1.2 dentro del período de 2 semanas.

Población de pacientes. En el estudio se enrolaron dieciséis (16) pacientes ambulatorios varones o mujeres de entre 6 y 12 años de edad, media de 8 años, con diagnóstico de forma combinada de ADHD de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR™ sobre la base de una evaluación clínica y una entrevista parcialmente pautada, el Programa para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Pacientes Pediátricos en edad escolar – actuales y pasados (Schedule for Affective Disorders y Schizophrenia for School-Age Pediatric patients-Present and Lifetime) (K-SADS-PL). En la Selección, los pacientes debían tener un puntaje total en la escala de Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad-IV (ADHD-IV-RS) Versión para Padres de 24 o más, un puntaje en la escala de Impresión Clínica Global-ADHD-Severidad (Clinical Global Impression-ADHD-Severity) (CGI-ADHD-S) ≥ 4 , y una inteligencia verbal en el rango de no retardo mental medida con una escala estandarizada de ≥ 70 con el Test de Vocabulario e Imagen de Peabody (Peabody Picture Vocabulary Test), Tercera Edición (PPVT III).

Se admitió un período de lavado en candidatos que estaban tomando medicación psicoactiva (excepto neurolépticos de depósito y narcóticos) durante el período de Selección durante un máximo de 3 semanas o 5 vidas medias, lo que fuera más breve. En cuanto a los pacientes que tomaban medicación psicoactiva, fueron elegibles para el estudio únicamente los que presentaban una respuesta terapéutica insatisfactoria.

Se excluyó a los pacientes que presentaban cualquier diagnóstico psiquiátrico primario que no fuera la forma combinada ADHD (se admitió el diagnóstico de trastorno oposicional desafiante) en la Selección, o con antecedentes de enfermedad neurológica, incluyendo sin limitación,

convulsiones / epilepsia (excepto convulsiones febriles simples), trastornos de movimiento y enfermedad de Tourette. También se excluyeron, excepto por lo indicado en el párrafo precedente, los pacientes que habían sido tratados con cualquier droga estimulante [incluyendo metilfenidato (Ritalin®, Concerta®), atomoxetina (Strattera®), sal mixta de anfetamina (Adderall®), o pemolina (Cylert®)], con medicación antidepresiva o ansiolítica, con medicación neuroléptica o con medicación antiepiléptica dentro de las 1-2 semanas previas a la Visita de Selección.

No se admitieron para la inclusión en este estudio medicaciones concomitantes que actúan sobre el SNC, incluyendo sin limitación, los anorexígenos, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antipsicóticos, agentes contra la obesidad, antieméticos en forma crónica, inhibidores de la colinesterasa, hormonas y supresores hormonales, sedantes o hipnóticos ni estimulantes. Otras medicaciones concomitantes excluidas fueron los anestésicos, anticoagulantes, antidiarreicos en forma crónica, antimicóticos sistémicos, antihipertensivos, antiinflamatorios en forma crónica, antineoplásicos, antivirales, hipolipemiantes, relajantes musculares, corticoides sistémicos y vacunas crónicas.

Dosis. Dieciséis (16) pacientes ambulatorios con diagnóstico de la forma combinada ADHD recibieron tratamiento con memantina durante 8 semanas en total. Los pacientes fueron enrolados en dos grupos de 8 pacientes cada uno, Cohorte 1 y Cohorte 2. Se admitieron ajustes de la dosis en pacientes que presentaran reacciones adversas limitantes de la dosis. En los pacientes de la Cohorte 1, el tratamiento consistió en un período de titulación de 4 semanas a partir de una dosis inicial de 2,4 mg/día al comienzo de la Semana 0; pasando

107

a 4,8 mg/día al comienzo de la Semana 1, pasando a 7,2 mg/día al comienzo de la Semana 2, hasta una dosis máxima de 10 mg/día al comienzo de la Semana 3, seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg/día hasta el fin de la Semana 8. En los pacientes de la Cohorte 2, el tratamiento consistió en un período de titulación de 4 semanas a partir de una dosis inicial de 4,8 mg/día al comienzo de la Semana 0; pasando a 10 mg/día al comienzo de la Semana 1, pasando a 14,8 mg/día al comienzo de la Semana 2, hasta una dosis máxima de 20 mg/día al comienzo de la Semana 3, seguida de una dosis de mantenimiento de 20 mg/día hasta el fin de la Semana 8.

La cantidad de medicación del estudio dispensada, la titulación y el esquema de mantenimiento por visita y por semana correspondientes a la Cohorte 1 y a la Cohorte 2 se presentan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. Titulación de la dosis y Cronograma

	Titulación				Mantenimiento			
	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7	Visita 8	Visita 9
	(fin de la semana 0)	(fin de la semana 1)	(fin de la semana 2)	(fin de la semana 3)	(fin de la semana 4)	(fin de la semana 5)	(fin de la semana 6)	(fin de la semana 7)
Cohorte 1	2,4	4,8	7,2	10	10	10	10	10
Cohorte 2	4,8	10	14,8	20	20	20	20	20

En la siguiente Tabla 2 se presenta un cuadro con los ajustes de dosis permitidos.

Tabla 2. Titulación de la dosis y Cronograma de ajustes

108

	Titulación				Mantenimiento			
	Visita 2 (fin de la semana 0)	Visita 3 (fin de la semana 1)	Visita 4 (fin de la semana 2)	Visita 5 (fin de la semana 3)	Visita 6 (fin de la semana 4)	Visita 7 (fin de la semana 5)	Visita 8 (fin de la semana 6)	Visita 9 (fin de la semana 7)
Cohorte 1 Dosis diaria máxima	2,4	4,8	7,2	10	10	10	10	10
Cohorte 1 ¿Se admite reducción de la dosis?	No	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Cohorte 1 ¿Aumento de la dosis después de la reducción?	—	No	SI	SI	SI	No	No	No
Cohorte 2 Dosis diaria máxima	4,8	10	14,8	20	20	20	20	20
Cohorte 2 ¿Se admite reducción de la dosis?	No	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

58/109

Cohorte 2								
¿Aumento de la dosis después de la reducción?	—	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No

Evaluación y valoración. El estudio comprendió un total de 10 Visitas: Selección (Visita 1), Línea de base (Visita 2; semana 0), y Visitas 3 a 9 (Visitas semanales al fin de las semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8). La Visita de Selección pudo haberse completado en 2 evaluaciones separadas, parte 1.1 y parte 1.2 dentro del período de selección de 2 semanas. Cuando fue necesario, las Visitas del estudio 2 a 10 se realizaron hasta 3 días antes o después del último día de la semana del estudio. Se programaron todas las Visitas después de la Selección de modo que la visita de Línea de base se considerara el momento 0. Los pacientes que faltaron a dos Visitas consecutivas fueron retirados del estudio. La "Población Seleccionada" consistió en todos los pacientes que hicieron una visita de selección y se les asignó un número de selección. La "Población para Seguridad" consistió en todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio. La "Población con Intención de Tratar" (ITT) consistió en todos los pacientes comprendidos en la Población para Seguridad con al menos una evaluación de eficacia con ADHD-IV-RS o CGI-S posterior a la línea de base. Las escalas ADHD-IV-RS o CGI-ADHD-S se administraron 4 veces a cada paciente, una vez en la Selección, una vez en la Línea de base, una vez al fin de la Semana 4 y una vez al fin de la Semana 8. Los pacientes que no toleraron la dosis diaria requerida durante la Semana 0 de administración fueron retirados del estudio, procediéndose a su

reemplazo. Los pacientes que no toleraron la dosis diaria mínima después de la Semana 1 de administración fueron retirados del estudio sin ser reemplazados.

Los parámetros de eficacia usados para la evaluación fueron las escalas ADHD-IV-RS, CGI-ADHD-S, CCPT-II, los tests de velocidad de lectura y matemática de Woodcock Johnson III y el test de Stroop que se describieron anteriormente.

El análisis primario para cada parámetro de eficacia se basó en casos observados. En el análisis OC se incluyeron únicamente los pacientes que completaron la evaluación, sin imputarse los datos faltantes. También se realizó un análisis de última observación llevada a cabo (LOCF) para cada evaluación de eficacia. Aplicando este criterio, el último valor observado previo al valor faltante en una visita post-línea de base se traslada para imputar el valor faltante, siempre y cuando se disponga al menos de una evaluación post-línea de base. Todos los pacientes de la Cohorte 1 y de la Cohorte 2 tuvieron por lo menos una visita post-Línea de base y están incluidos en el análisis LOCF.

Evaluación farmacocinética. Se extrajeron muestras en las Semanas 1 (Visita 3), 2 (Visita 4), 3 (Visita 5), 4 (Visita 6) y 5 (Visita 7), o en el momento de la interrupción anticipada y las extracciones se efectuaron después de la toma en distintos horarios. En las Semanas 1, 2, 3 y 4, las muestras para PK (farmacocinética) se debían extraer en las siguientes ventanas: valle (0 hora), >0 – 2 h, >2 – 4 h y 4 – 8 h; en la Semana 5 la muestra PK se podía extraer en cualquier momento entre >0 – 8 horas. Antes de extraer la muestra de sangre para determinar el valle, el paciente no debía haber tomado la dosis matutina

de la medicación del estudio hasta después de llegar al centro de la investigación para su visita matutina y se le extrajera la muestra.

Los análisis farmacocinéticos se realizaron usando NONMEM® a fin de estimar los parámetros farmacocinéticos de la memantina.

Reacciones adversas. El monitoreo de las reacciones adversas se realizó en todas las Visitas del estudio excepto la de Selección e incluyendo la de interrupción precoz. Una RA es cualquier episodio médico indeseable que se presente en un paciente o un sujeto en una investigación clínica a quien se le administra un producto farmacéutico. No es necesario que la RA tenga relación causal con el producto del tratamiento.

Es decir, una RA es cualquier signo desfavorable y no buscado (por ejemplo, un resultado anormal de laboratorio clínicamente significativo), síntoma o enfermedad asociados en el tiempo con el uso de la medicación del estudio, independientemente de que se los considere relacionados con la medicación del estudio. Las reacciones adversas pueden ser reacciones adversas que aparecen durante el tratamiento, reacciones adversas serias, reacciones adversas que llevan a interrumpir anticipadamente el estudio y decesos. Una RA aparecida durante el período de tratamiento abierto se contabiliza como RA aparecida durante el tratamiento (TEAE) cuando no haya estado presente antes de la primera toma de la medicación del estudio o, si estuviera presente antes de la primera toma de la medicación del estudio pero aumentara su severidad después de la primera toma de la medicación del estudio.

El número (porcentaje) de pacientes con TEAE se tabuló por aparato y denominación preferida. Dentro de una categoría específica (es decir, un

aparato específico o una denominación preferida), se computó el paciente únicamente cuando el paciente hubiera reportado más de una reacción. Se confeccionaron listas con todos los pacientes con reacciones adversas serias (RAS) y reacciones adversas que lleven a la interrupción anticipada del estudio (ADO). Cuando correspondía, también se confeccionaría una lista con el o los decesos.

Resultados

La memantina demostró mejoras en la conducta y la sintomatología de la forma combinada ADHD en los pacientes de la Cohorte 2, resultando por lo tanto un tratamiento eficaz para la forma combinada ADHD. Como la memantina no es un estimulante, como lo son las medicaciones convencionales para el ADHD que están clasificadas como sustancias controladas, no existe potencial de abuso de drogas.

Resumen de los cursos de los pacientes. Los 8 pacientes de la Cohorte 1 interrumpieron antes de la Semana 8; 7 debido a insuficiente eficacia terapéutica, de los cuales 5 interrumpieron en las Semanas 1-4, en tanto que 1 retiró el consentimiento. En la Cohorte 2, 4 pacientes completaron el estudio, 3 interrumpieron debido a insuficiente eficacia terapéutica, 1 de los cuales interrumpió en las Semanas 1-4 y en 1 no se pudo hacer el seguimiento. Los 16 pacientes completaron al menos una evaluación de eficacia post-Línea de base y quedaron incluidos en la población ITT.

La duración media del tratamiento fue de 29 días en la Cohorte 1, con una dosis media diaria de 5,6 mg/día. En la Cohorte 2, la duración media del tratamiento fue de 42,25 días, con una dosis media diaria de 13,5 mg/día. Con

113

excepción de 2 pacientes de la Cohorte 2 (no devolvieron los frascos de la medicación) todos los pacientes exhibieron una adherencia superior al 75%.

Parámetros de eficacia. ADHD-IV-RS. La eficacia se evaluó usando la escala ADHD-IV-RS. En las siguientes Tabla 3 y Tabla 4 se presentan los puntajes por visita y cambio respecto de la Línea de base en la Semana 8 correspondientes a las Cohortes 1 y 2 de acuerdo con análisis OC y LOCF, respectivamente. Al fin de las 8 semanas, los pacientes tratados con memantina en la Cohorte 2 exhibieron mejoría en la escala ADHD-IV-RS con el análisis OC.

Tabla 3 Cambio respecto de la Línea de base en los parámetros de la escala ADHD-IV-RS: Media ± DS Población ITT, OC

Parámetro	Cohorte	Línea de base	Semana 4	Cambio respecto de Línea de base	Semana 8	Cambio respecto de Línea de base
ADHD-IV-RS	1	44,6 ± 7,50	42,8 ± 8,33	-3,5 ± 2,38	—	—
	2	41,9 ± 4,64	29,5 ± 13,32	-11,±5 9,65	22,3±8,66	-16,5 ± 8,19

Tabla 4 Cambio entre la Línea de base y la Semana 4 y Semana 8 en los parámetros de la escala ADHD-IV-RS: Media ± DS Población ITT, LOCF

Parámetro	Cohorte	Línea de base	Semana 4	Cambio	Semana 8	Cambio
ADHD-IV-RS	1	44,6 ± 7,50	42,8 ± 8,33	-3,3 1,97	40,9 ± 8,53	-3,6 ± 2,31
	2	41,9 ± 7,50	31,3 ± 13,05	-10,9 8,97	32,9 ± 12,76	-9 ± 10,00

CGI-ADHD-S. En un análisis OC de la Cohorte 2 (pacientes que completaron la evaluación), el 75% de los pacientes fueron considerados borderline o marcadamente enfermos, frente al 100% considerados moderada o marcadamente enfermos en la Línea de base (indicado por un puntaje en la línea de base de 4-5 en el eje vertical de las Figuras 3 y 4). En las Figuras 3 y



4 se presenta la distribución de los puntajes en un análisis OC correspondientes a la Cohorte 1 y la Cohorte 2 en la Línea de base.

En las Figuras 1 y 2 se presenta la distribución de los puntajes en un análisis LOCF correspondientes a la Cohorte 1 y la Cohorte 2 en la Línea de base. Como se mencionó anteriormente, todos los pacientes de la Cohorte 1 abandonaron antes de completar el estudio debido a falta de eficacia. De todas formas, como completaron al menos una evaluación post-Línea de base, están incluidos en el análisis LOCF.

Análogamente, el análisis LOCF de la Cohorte 2 incluye a los 4 pacientes que no completaron el estudio, puesto que cada uno tenía al menos una evaluación post-Línea de base. Además de los 4 pacientes que completaron el estudio en la Cohorte 2, otros dos pacientes alcanzaron la dosis máxima diaria de 20 mg/día.

Conclusión

La memantina resultó segura y bien tolerada en pacientes con ADHD. Además, al cabo de 8 semanas de tratamiento, se observó mejoría en dos parámetros de eficacia, indicando que la memantina fue beneficiosa para el tratamiento del ADHD en el 25% de los pacientes que completaron el estudio.

El alcance de la presente Invención no queda limitado por las realizaciones específicas descritas en la presente. Diversas modificaciones de la invención, además de lo descrito en esta solicitud, se harán evidentes para los expertos en el arte a partir de la descripción precedente y de las figuras anexas. Dichas modificaciones caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Queda entendido además que todos los valores son aproximados y que se ofrecen con fines descriptivos.

En esta solicitud se citan patentes, solicitudes de patentes y protocolos, cuyos contenidos quedan en su totalidad incorporados a la presente mediante referencia y a todos los efectos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de un individuo con diagnóstico de trastorno de conducta infantil, no siendo el trastorno un síndrome de Rett, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de memantina.
2. El método de la reivindicación 1, donde el trastorno es un trastorno del espectro autista.
3. El método de la reivindicación 2, donde el trastorno del espectro autista está seleccionado del grupo integrado por autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, y trastorno desintegrativo infantil.
4. El método de la reivindicación 3, donde el trastorno del espectro autista es autismo.
5. El método de la reivindicación 1, donde el trastorno es la forma combinada del Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad.
6. El método de la reivindicación 1, donde el sujeto tiene entre 5 y 17 años.
7. El método de la reivindicación 1, donde el sujeto tiene entre 6 y 12 años.
8. El método de la reivindicación 2, donde el sujeto es un adulto.
9. El método de la reivindicación 5, donde el sujeto es un adulto.
10. El método de la reivindicación 1, donde la memantina se administra en un rango de dosis entre alrededor de 1,25 mg hasta alrededor de 100 mg/día.

11. El método de la reivindicación 10, donde la memantina se administra en un rango de dosis entre alrededor de 5 hasta alrededor de 40 mg/día.

12. El método de la reivindicación 10, donde la memantina se administra en dosis de alrededor de 10 mg/día.

13. El método de la reivindicación 1, donde la memantina se administra una vez diaria o dos veces diarias (2 veces diarias).

14. El método de la reivindicación 1, donde la memantina se administra una vez diaria en una formulación de liberación modificada.

15. El método de la reivindicación 1, donde la memantina se administra en una formulación líquida oral saborizada

16. El método de la reivindicación 1, donde el tratamiento comprende mejoras en uno o más de los siguientes elementos: contacto visual, conciencia del entorno, habilidades de comunicación verbal, respuesta a órdenes verbales, falta de atención, hiperactividad, impulsividad, agresión, conducta autoagresiva, tolerancia a los cambios leves de la rutina, conducta repetitiva o percepción sensorial.

17. El método de la reivindicación 1, donde el trastorno se selecciona del grupo integrado por trastorno de ansiedad, trastorno bipolar, depresión, trastorno de conducta disruptiva, dislexia, síndrome de X frágil, trastornos del aprendizaje, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno oposicional desafiante, trastorno de apego reactivo, trastorno de ansiedad de separación y el síndrome de Tourette.

18. El método de la reivindicación 1, donde la memantina se administra en combinación con otro agente indicado para el tratamiento de

trastornos del espectro autista o de la forma combinada ADHD, excepto un agente que sea un análogo del GABA cuando el trastorno del espectro autista sea el síndrome de Asperger.

**MEMANTINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CONDUCTA
EN LA INFANCIA**

RESUMEN

Un método para el tratamiento de individuos con diagnóstico de trastorno de conducta infantil, tal como los trastornos del espectro autista o la forma combinada del Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (ADHD) mediante la administración de una cantidad eficaz de memantina.

92
120

Figura 1

CGI-ADHD-S: Distribución de puntajes por Visita – LOCF

Cohorte 1 Población ITT

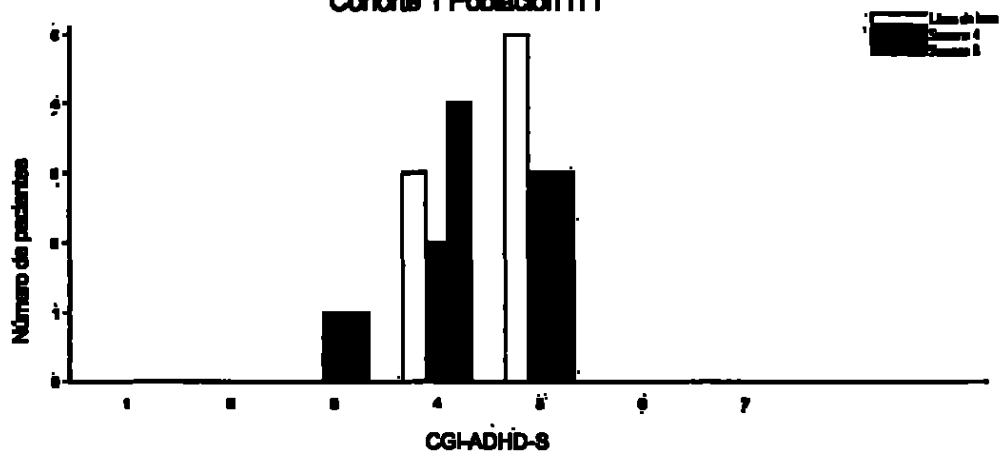


Figura 2

CGI-ADHD-S: Distribución de puntajes por Visita – LOCF

Cohorte 2 Población ITT

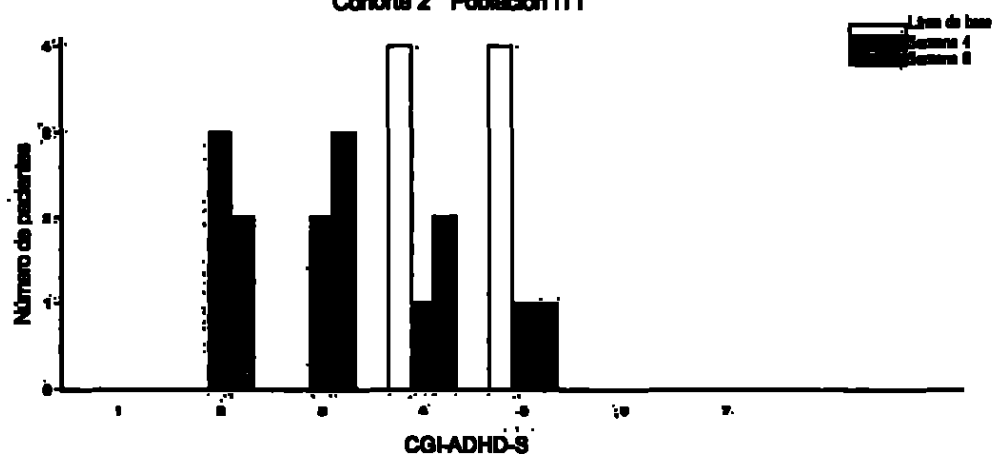


Figura 3

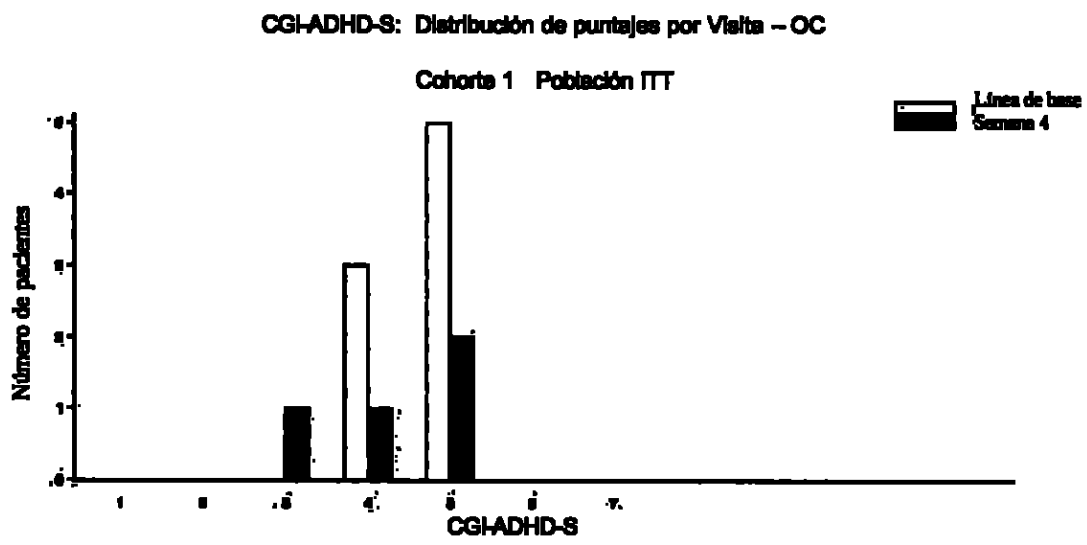
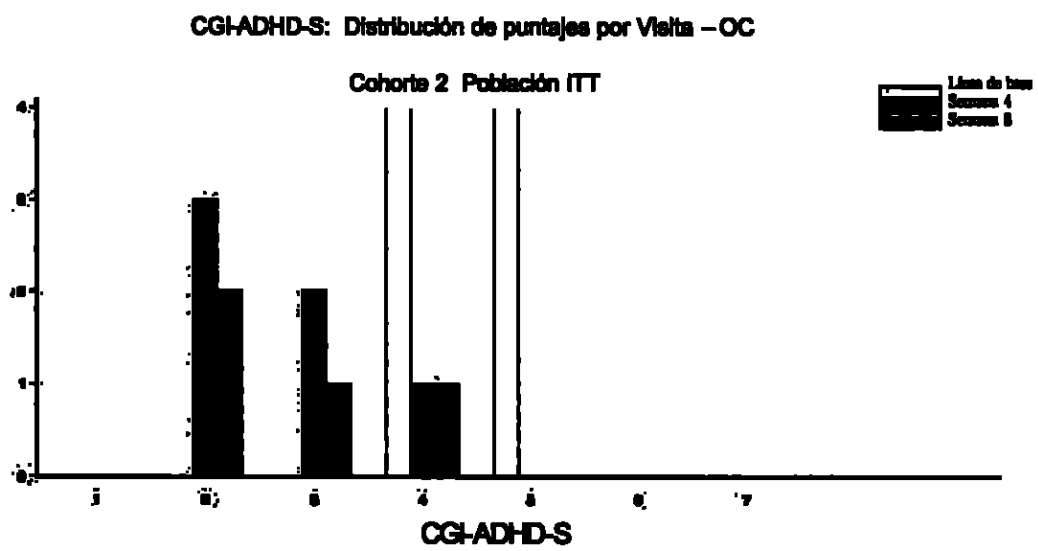


Figura 4



PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MERZ 42 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/034199	International filing date (day/month/year) 23/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/09/2004
Applicant MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

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 8.4(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, this 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

national 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, 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.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 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 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zimmer, B

124

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

125

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	

176
\$

PATENT COOPERATION TREATY

8
17A

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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/US2005/034199	International filing date (day/month/year) 23.09.2005	Priority date (day/month/year) 23.09.2004
---	---	---

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/55, A61P25/00, A61P25/22, A61P25/24

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-80289 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523858 apmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Zimmer, B

Telephone No. +49 89 2369-8800



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/034199

\$
128

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/US2005/034199

2X
129

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. 1-18 with regard to industrial applicability

because:

- ☒ the said International application, or the said claims Nos. 1-18 with regard to industrial applicability 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/US2005/034199

730

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	14,15
	No: Claims	1-13,16-18
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	see item III
	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

131

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1-18 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 (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: XP009058844
D2: XP004666246
D3: WO-A-03/ 061656 (cited in the application)
D4: WO-A-99/ 36064
D5: WO-A-2004/ 009062
D6: US-A-6 057 373
D7: US-A-4 994 467 (cited in the application)
D8: US-A-2001/ 0044446
D9: XP009048169

2. Novelty

Prior art document D1 discloses the use of the NMDA antagonist memantine for the treatment of autistic spectrum disorders in children (in an amount of 2.5-10mg/ day) and adolescents by improving the frontal executive functions including better attention and improved speech expression (abstract).

The treatment of autism in children with memantine is described in D2 (p. 230, right col., para. 4).

132

The therapeutic use of a pharmaceutical composition comprising an NMDA receptor antagonist, such as memantine, in combination with a GABA analog for the treatment of CNS disorders such as attention deficit disorder, Tourette's syndrome, Asperger's syndrome, depression, anxiety, dyslexia or obsessive compulsive disorder is known from D3 (claim 22).

The administration of the NMDA antagonist memantine for the treatment of Tourette's syndrome and hyperkinetic movement disorders at a dose of 5-10 mg three times per day is known from D4 (claims 6, 16, 17, 35, 36, 47, 48)

The treatment of autism and spasticity with memantine is known from D5 (claims 1, 5 and 9); the treatment of Tourette's syndrome with memantine is known from D6 (claims 49 and 51) and prior art document D9 discloses the use of NMDA antagonists such as memantine for the treatment of ADHD and other disorders in which impulsivity is a prevalent (p. 270, right col., last para.).

Thus, in view of the cited prior art the subject-matter of claims 1-13 and 16-18 does not seem to be novel (Art. 33(2) PCT).

3. Inventive Step

3.1 Even if the subject-matter of the present application were new it would not be inventive for the following reasons:

Prior art document D7 discloses the therapeutic use of an NMDA antagonist for the treatment of autism or other pervasive developmental disorders in children (claim 1). The treatment of autism, particularly in children, with a glutamine or glycine level reducing agent in combination with an NMDA antagonist of a dose of 0.1-10mg/kg bw/day is known from D8 ([0047] and claims 1, 10-13).

Both D7 and D8 differ from the subject-matter of independent claim 1 of the present application in that they do not explicitly disclose memantine.

Thus the technical problem of the present application is the provision of an alternative therapeutic agent for the treatment of autism or other pervasive developmental disorders.

As memantine is a well-known NMDA antagonist (see D1-D6) its use for the treatment of autism or other pervasive developmental disorders in children is obvious for a person skilled in the art.

- 3.2 Dependent claims 14 and 15 do not appear to contain any additional features which involve an inventive step when combined with the subject-matter of any claim to which they refer. Dependent claims are only allowable when related to a patentable independent claim (Rule 6.4 PCT).
- 3.3 As a result, the subject-matter of claims 1-18 does not seem to involve an inventive step in view of the cited prior art (Art. 33(3) PCT).
4. For the assessment of the present claims 1-18 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.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO-2005/084655	15.09.2005	03.03.2005	03.03.2004

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) MERZ 42 PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

MEMANTINE FOR THE TREATMENT OF CHILDHOOD BEHAVIORAL DISORDERS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D60318 Frankfurt
DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DE

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States☒ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Jeffrey JONAS
1 Independence Court N507
Hoboken, New Jersey 07030
US

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is
marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☒ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SAGE, G. Patrick
CUDAHY, Michele M.
WEILAND, Kathie
THE FIRM OF HUESCHEN AND SAGE
Seventh Floor, Kalamazoo Building
107 West Michigan Avenue
Kalamazoo, MI 49077
US

Telephone No.
269-382-0030

Facsimile No.
269-382-2030

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
37710,55093,56942

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

A34

135

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Pradeep K. BANERJEE 105 Nostrand Road Hillsborough, New Jersey 08844 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Sandeep GUPTA 6 Birch Drive Plainsboro, New Jersey 08538 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Allison MANN 1 Independence Court, #7T Fort Lee, New Jersey 07024 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Hans-Joerg MOEBIUS Im Trutz Frankfurt 13 60322 Frankfurt am Main DE		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental		
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.		

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member	regional application: * regional Office	international application: receiving Office
item (1) 23 SEP 2004 (23.09.2004)	60/612,600	US		
item (2)				
item (3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

- | | | | |
|---|--|---|------------------------|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : | Number of declarations |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : | |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : | |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : | |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : | |

137

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains: (a) on paper, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 4 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 41 claims : 2 abstract : 1 drawings : 2 Sub-total number of sheets : 50 sequence listing : : tables related thereto : : (for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below) Total number of sheets : 50 (b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : : 2. ☐ original separate power of attorney : : 3. ☐ original general power of attorney : : 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: : : 5. ☐ statement explaining lack of signature : : 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : : 7. ☐ translation of international application into (language): : : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : : 9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : : 10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : : 11. ☐ other (specify): : :	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract: 1	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).


G. Patrick SAGE

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JANUARY 14, 2006

PTAS

700224601ATHE FIRM OF HUESCHEN AND SAGE
G. PATRICK SAGE
107 WEST MICHIGAN AVENUE
KALAMAZOO, MI 49007

700224601A

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT**

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 11/14/2005

REEL/FRAME: 017017/0133
NUMBER OF PAGES: 6

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
JONAS, JEFFREY

DOC DATE: 10/25/2005

ASSIGNOR:
GUPTA, SANDEEP

DOC DATE: 10/28/2005

ASSIGNOR:
MOEBIUS, HANS-JOERG

DOC DATE: 09/22/2005

ASSIGNOR:
BANERJEE, PRADEEP K.

DOC DATE: 10/28/2005

ASSIGNOR:
MANN, ALLISON

DOC DATE: 10/25/2005

8
139

017017/0133 PAGE 2

ASSIGNEE:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
ECKENHEIMER LANDSTRASSE 100
FRANKFURT, GERMANY D-60318

SERIAL NUMBER:

PATENT NUMBER:

PCT NUMBER: US5034199

TITLE:

FILING DATE:

ISSUE DATE:

SHARON BROOKS, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

A
147

Assignment of Rights, Title and Interest in Invention

Docket No. MERZ 42 PCT

This is an Assignment of the following rights, title and interest for:

**Title of the Invention: MEMANTINE FOR THE TREATMENT OF CHILDHOOD
BEHAVIORAL DISORDERS**

Inventor (Assignor):

Jeffrey JONAS, ~~1 Independence Court~~ ^{736 PARK AVE #}, N507, Hoboken, New Jersey 07030 US
Pradeep K. BANERJEE, 105 Nostrand Road, Hillsborough, New Jersey 08844 US
Sandeep GUPTA, 6 Birch Drive, Plainsboro, New Jersey 08536 US
Allison MANN, 1 Independence Court, #7T, Fort Lee, New Jersey 07024 US
Hans-Joerg MOEBIUS, Im Trutz Frankfurt 13, 60322 Frankfurt am Main, DE

Assignee: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Germany

Whereas, we, the above-identified Inventors, 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 we desire to assign our 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;

We hereby assign, sell and transfer our 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 Patent Applications and Letters Patent of the PCT and member countries 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 PCT and member countries thereto, unto said Assignee;

And we further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for worldwide patents, for filing divisions, continuations, and continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissue or

1
-147

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: Jeffrey JONAS

Date: October 25, 2006

Inventor's Signature: Pradeep K. BANERJEE

Date: October 25, 2006

Inventor's Signature: Sandeep GUPTA

Date: October 25, 2006

Inventor's Signature: Allison MANN

Date: _____

Inventor's Signature: Hans-Joerg MOEBIUS

Date: _____

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: _____
Jeffrey JONAS

Date: _____

Inventor's Signature: _____
Pradeep K. BANERJEE

Date: _____

Inventor's Signature: _____
Sandeep GUPTA

Date: _____

Inventor's Signature: *Alh* _____
Allison MANN

Date: *7* *10-25-05* _____

Inventor's Signature: _____
Hans-Joerg MOEBIUS

Date: _____

143

744

Assignment of Rights, Title and Interest in Invention

Docket No. MERZ 42 PCT

This is an Assignment of the following rights, title and interest for:

Title of the Invention: MEMANTINE FOR THE TREATMENT OF CHILDHOOD
BEHAVIORAL DISORDERS

Inventor (Assignor):

Jeffrey JONAS, 1 Independence Court, N507, Hoboken, New Jersey 07030 US
Pradeep K. BANERJEE, 105 Nostrand Road, Hillsborough, New Jersey 08844 US
Sandeep GUPTA, 6 Birch Drive, Plainsboro, New Jersey 08536 US
Allison MANN, 1 Independence Court, #7T, Fort Lee, New Jersey 07024 US
Hans-Joerg MOEBIUS, Im Trutz Frankfurt 13, 60322 Frankfurt am Main, DE

Assignee: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt
Germany

Whereas, we, the above-identified Inventors, 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 we desire to assign our 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;

We hereby assign, sell and transfer our 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 Patent Applications and Letters Patent of the PCT and member countries 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 PCT and member countries thereto, unto said Assignee;

And we further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for worldwide patents, for filing divisions, continuations, and continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissue or

145

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: Jeffrey JONAS

Date: _____

Inventor's Signature: Pradeep K. BANERJEE

Date: _____

Inventor's Signature: Sandeep GUPTA

Date: _____

Inventor's Signature: Allison MANN

Date: _____

Inventor's Signature: 
Hans-Joerg MOEBIUS

Date: September 22, 2005

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/034465 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/55 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/09 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

[DE/DE]: Im Trutz Frankfurt 13, D-60322 Frankfurt am
main (DE).

(21) International Application Number:

PCT/US2005/034199

(74) Agents: SAGE, Patrick, G. et al.; The Firm of Hueschen
and Sage, Seventh Floor, Kalamazoo Building, 107 West
Michigan Avenue, Kalamazoo, MI 49077 (US).

(22) International Filing Date:

23 September 2005 (23.09.2005)

(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, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/612,600 23 September 2004 (23.09.2004) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KH, 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, LV, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): MERZ
PHARMA GMBH & CO. KGAA [DE/DE]; Ecken-
heimer Landstrasse 100, D-60318 Frankfurt (DR).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): JONAS, Jeffrey
[US/US]; 1, Independence Court N507, Hoboken, NJ
07030 (US). BANERJEE, Pradeep, K. [US/US]; 105
Nostrand Road, Hillsborough, NJ 08844 (US). GUPTA,
Sandeep [US/US]; 6 Birch Drive, Plainsboro, NJ 08536
(US). MANN, Ailann [US/US]; 1, Independence Court,
W7T, Fort Lee, NJ 07024 (US). MOEBIUS, Hans-Joerg

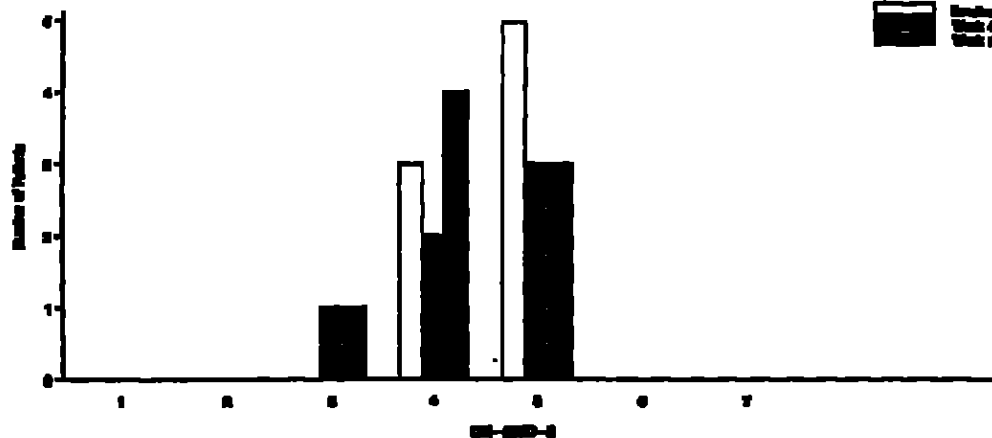
Published:

— with international search report

(Continued on next page)

(54) Title: MEMANTINE FOR THE TREATMENT OF CHILDHOOD BEHAVIORAL DISORDERS

MEM-00000-00 Distribution of Subjects by Age - 100%
Sheet 1
87 Population



(57) Abstract: The present invention provides a method for the treatment of individuals diagnosed with a childhood behavioral disorder such as autistic spectrum disorders or combined type Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) by administering an effective amount of memantine.

WO 2006/034465 A1



147

(88) Date of publication of the revised international search report: 8 June 2006

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 23/2006 of 8 June 2006

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.



Clarke, Modet & Co

COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43, Of. 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813-Pax: (57 1) 6350824-Email:clarke@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 cruces 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 de las acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, contratos de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en acciones, comerciales, penales, contencioso-administrativas, tutela judicial; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en su nombre (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados tendrán facultades para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en juicio, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y apoderar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión, en los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Conceder facultad (facultades) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, así como el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

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

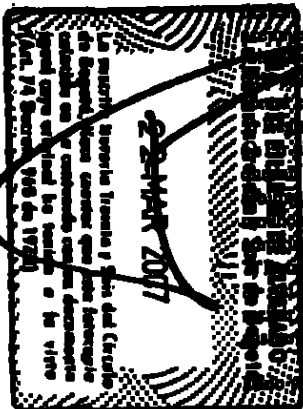
and in present execution of its business activity, domiciled at
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt Main
Germany

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 afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Frankfurt, Germany

on this 17 day of June of 2004



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 €

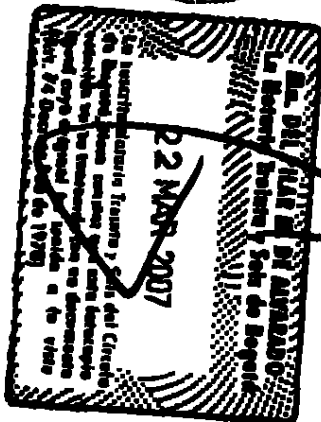
21,55 €

3,45 €

25,00 €

16 % Mwst.

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	
6. in Frankfurt/Main	6. am <i>17. Juni 2004</i>
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts	
8. unter Nr. 91 Ea A	<i>Vrb</i>
9. Siegel/Stempel	10. Unterschrift
	<i>Schlitz</i>

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Powers of attorney granted in: 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)

mayer de edad y domiciliado en _____
firmó de su puño

y letró 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)

mayer 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 su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan están facultadas para hacerlo, dejando constancia del mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acreditan tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

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

This _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

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

of _____ legal age and _____ domiciled in _____
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)

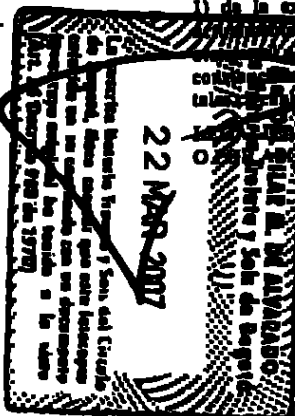
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

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 Arriaga 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

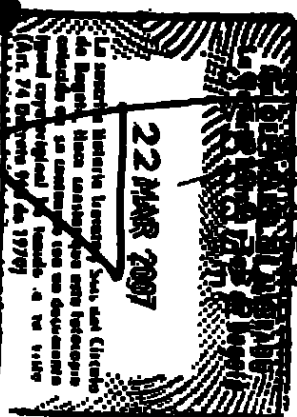
Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mi por el señor Christian PERTSCHY, con domicilio comercial en Eckenheimer Landstraße 100-104, 69318 Frankfurt am Main, luego de haberme trasladado por solicitud a las oficinas de la Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. El mencionado señor fue instruido 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



Costos
Notarías € 5.000,00
Art. 32, 45 KostO ¼
Art. 58 KostO
Art. 137, 152 KostO
Total
16%

10,50 €
10,50 €
0,55 €
21,55 €
3,45 €
25,00

Fdo.: firma ilegible
Notario

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.598 Minjusticia

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

151

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1981)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Haase

3. Actuando en calidad de notario oficial

4. Lleva el sello del notario

Certificado

5. en Frankfurt/Main

6. el 17 de junio 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8 bajo el No. 91 Ea A 4430

9. Sello

10. Firma

El Presidente del Tribunal

Fdo.: ilegible

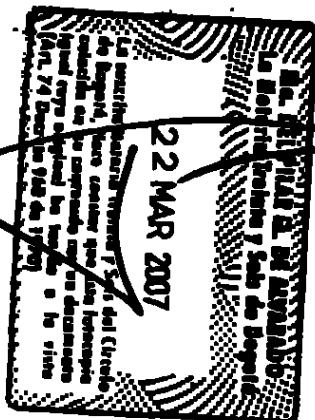
Regional de Frankfurt am Main

Schitz

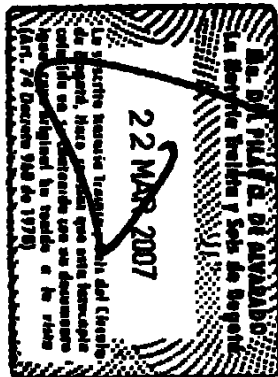
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 5 de octubre 2004

C 1890



LUZ ARRIAGA DE HERSE
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Firma Luz Arriaga de Herse
Escripción No. 300 (anexada)



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

71048
COTA PARA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2008 OCT -8 P 1:27
FEE DE LEGALIZACIONES
SANTIAPE DE BOGOTÁ D.C.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 10 No. 100, San José, Costa Rica

152

Expediente No		07-029605	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Artic final

153

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028605-00000-0000
Fec: 2007-03-22 18:41:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folios: 151

**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 ☐

Claudio M. Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

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

754

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA

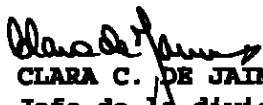
REFERENCIA	Radicación No.	07 28605
	Solicitud internacional	PCT/UB2005/034199
	Fecha inicio fase nacional	23/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07936

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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 Unica No.10 de 2001.


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 6 JUL. 2007
adpall