

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 768**

51 Int. Cl.:
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07784556 .8**
96 Fecha de presentación: **28.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948155**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden droxidopa**

30 Prioridad:
28.06.2006 US 806036 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.06.2012

73 Titular/es:
**Chelsea Therapeutics Inc.
3530 Toringdon Way
Charlotte, NC 28277, US**

72 Inventor/es:
**ROBERTS, Michael J. y
PEDDER, Simon**

74 Agente/Representante:
Pons Ariño, Ángel

ES 2 383 768 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENEN DROXIDOPA

5 La presente invención se refiere a combinaciones de droxidopa con uno o más compuestos farmacéuticamente activos. Más particularmente, la invención se dirige a combinaciones de droxidopa con uno o más inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, uno o más inhibidores de la colinesterasa, o al uso de droxidopa en combinación con uno o más inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa o inhibidores de la monoaminoxidasa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipotensión ortostática.

10

ANTECEDENTES

Droxidopa es un conocido aminoácido sintético precursor de noradrenalina que se convierte directamente en noradrenalina a través de la acción de la L-aminoácido aromático descarboxilasa, también conocida como dopa
 15 descarboxilasa (DDC). Droxidopa es un aminoácido artificial que ha sido utilizado para complementar la noradrenalina en los trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson. No obstante, se han observado diversas actividades farmacológicas con droxidopa, entre las que se incluyen las siguientes: (1) se convierte directamente en 1-noradrenalina por acción de la L-aminoácido aromático descarboxilasa, que se encuentra ampliamente distribuida en un organismo vivo y, por lo tanto, tiene un efecto de reposición de
 20 noradrenalina; (2) pasa a través de la barrera hematoencefálica hasta el cerebro; (3) recupera específicamente las funciones nerviosas activadas por noradrenalina que se han reducido en el sistema nervioso central y periférico; y (4) presenta diversas acciones a través de los receptores adrenérgicos en diversos tejidos. Droxidopa ha sido particularmente indicada como útil para el tratamiento de la hipotensión ortostática periférica (véase la Patente de EE. UU. N.º 4.330.558).

25

La hipotensión ortostática no es una enfermedad, sino que es un hallazgo físico como manifestación de la regulación anormal de la tensión arterial como consecuencia de diversas causas. La American Autonomic Society (Sociedad Americana del Sistema Nervioso Autónomo, AAS) y la American Academy of Neurology (Academia Americana de Neurología, AAN) definen la hipotensión ortostática como una disminución de la tensión arterial sistólica de al menos
 30 20 mmHg o una disminución de la tensión arterial diastólica de al menos 10 mmHg tres minutos después de levantarse de una posición de no bipedestación.

Si bien se han observado casos de hipotensión ortostática en todas las edades, es más frecuente en la población de edad avanzada, particularmente en individuos débiles o enfermos, o aquellos con enfermedad de Parkinson. La
 35 afección puede estar asociada con múltiples diagnósticos, dolencias y síntomas, como mareos asociados con la bipedestación, susceptibilidad a las caídas y antecedentes de infarto de miocardio o ataque isquémico transitorio. Además, la dolencia puede ser de hecho un factor pronóstico del accidente cerebrovascular isquémico.

La etiología y la fisiopatología de la hipotensión ortostática son bastante complejas, dado que en ellas participan
 40 diversos sistemas del organismo y respuestas físicas. El estrés gravitacional de la incorporación súbita provoca normalmente una acumulación de la sangre en los vasos venosos de capacitancia de las piernas y el tronco (del orden de 300 a 800 ml de sangre). En consecuencia, para el mantenimiento de la tensión arterial durante los cambios de posición, en particular durante la bipedestación, es preciso que se produzcan cardíacas, vasculares,
 45 neurológicas, musculares y neurohumorales rápidas y coordinadas. Las anomalías en cualquiera de estas respuestas pueden causar una reducción de la tensión arterial y la perfusión de los órganos, en especial de la perfusión cerebral.

El sistema nervioso autónomo, en particular, desempeña una función importante en el mantenimiento de la tensión arterial tras un cambio de posición. El sistema nervioso simpático ajusta el tono de las arterias, las venas y el
 50 corazón. Los barorreceptores, que se encuentran principalmente en las arterias carótidas y aorta, son muy sensibles a los cambios de la tensión arterial (por ejemplo, al ponerse de pie desde una posición sentada o acostada) y activan los reflejos autónomos, que normalizan rápidamente la presión sanguínea al provocar una taquicardia transitoria. Estos cambios reflejan principalmente el aumento, mediado por el sistema simpático, de los niveles de catecolaminas, que aumenta el tono vasomotor de los vasos de capacitancia, aumenta la frecuencia cardíaca y la
 55 contractilidad miocárdica y mejora así el gasto cardíaco. La vasoconstricción arterial y venosa están mediadas por mecanismos similares. También pueden estar involucrados otros mecanismos fisiológicos, tales como los receptores de baja presión del corazón y los pulmones, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vasopresina y la liberación sistémica de noradrenalina. En general, todas las partes de los sistemas cardiovascular y nervioso deben trabajar conjuntamente para mantener la tensión arterial tras un cambio de posición. La hipotensión ortostática

puede aparecer si el volumen intravascular es inadecuado, si existe un deterioro del sistema nervioso autónomo, una reducción del retorno venoso o la imposibilidad de que el corazón lata más rápidamente o con mayor potencia.

La hipotensión ortostática se puede clasificar como neurogénica, no neurogénica, o iatrogénica (p. ej., causada por la medicación). Entre las etiologías neurogénicas se incluyen las siguientes: problemas de la médula espinal (por ejemplo, en relación con el síndrome de Shy-Drager, siringomielia, tabes dorsal, mielitis transversa o tumores); problemas del sistema nervioso periférico (por ejemplo, en relación con el VIH/SIDA, polineuropatía alcohólica, amiloidosis, diabetes mellitus, deficiencia de dopamina beta-hidroxilasa, síndrome de Guillain-Barré, síndrome paraneoplásico, insuficiencia renal o deficiencia de vitamina B₁₂); y otras etiologías neurogénicas (por ejemplo, en relación con lesiones del tallo cerebral, tumores cerebrales, hipersensibilidad del seno carotídeo, accidentes cerebrovasculares, disautonomías, esclerosis múltiple, síncope neurocardiogénico, enfermedad de Parkinson, insuficiencia autónoma pura o septicemia con siringobulbia). Entre las etiologías no neurogénicas se incluyen las siguientes: insuficiencia de la bomba cardíaca (por ejemplo, en relación con la estenosis aórtica, bradiarritmia, infarto de miocardio, miocarditis, pericarditis o taquiarritmias); reducción del volumen intravascular (por ejemplo, en relación con la insuficiencia suprarrenal, quemaduras, deshidratación, diabetes insípida, diarrea, hemorragia, neuropatía con pérdida salina, dificultades para levantar objetos pesados, para la micción o para la defecación, o vómitos); y acumulación de sangre en el lecho venoso (por ejemplo, en relación con el consumo de alcohol, fiebre, calor, dilatación posprandial de los lechos venosos espláncnicos, postración o bipedestación prolongada, septicemia o ejercicio físico intenso con dilatación de los lechos venosos esqueléticos). Entre los fármacos conocidos por causar hipotensión ortostática se encuentran los siguientes: alfa y beta bloqueadores; antihipertensivos; bromocriptina (PARLODEL[®]); agonistas de la dopamina; diuréticos; insulina; inhibidores MAO; marihuana; tranquilizantes menores; narcóticos o sedantes; nitratos; fenotiazinas; sildenafil (VIAGRA[®]); simpaticolíticos; simpaticomiméticos (con el uso prolongado); antidepressivos tricíclicos; vasodilatadores y vincristina (Oncovin).

Dada la amplia variedad de causas subyacentes, el tratamiento de la hipotensión ortostática puede variar. Los primeros pasos en el tratamiento de la hipotensión ortostática son el diagnóstico y el tratamiento de la causa subyacente. Cuando no sea posible identificar o mejorar la enfermedad causante, el tratamiento se suele diseñar con el objetivo de lograr la vasoconstricción periférica y/o el aumento del gasto cardíaco. En algunos sujetos se han utilizado análogos de la aldosterona, tales como el mineralocorticoide fludrocortisona (FLORINEF[®]), con el fin de expandir el volumen intravascular. Sin embargo la eficacia de estos medicamentos es a menudo impredecible, y este tipo de tratamiento conlleva el riesgo de hipervolemia, así como el posible desarrollo de hipopotasemia o hipomagnesemia. Midodrina (PROAMITINE[®]), un vasoconstrictor, se puede utilizar en sujetos con ortostatis graves que no respondan a otros fármacos, si bien también presenta efectos secundarios indeseables, como dilatación papilar, piloerección, parestesias, prurito e hipertensión en decúbito supino, y es capaz de inducir crisis hipertensivas.

Además de lo anterior, la hipotensión ortostática también se puede clasificar como de tipo «central» o de tipo «periférico». Se clasifica como hipotensión ortostática de tipo de central aquella que surge como resultado de o está directamente relacionada con el sistema nervioso central, en particular con los nervios simpáticos. La hipotensión ortostática de tipo periférico incluye ampliamente los tipos no centrales, tales como la hipotensión ortostática no neurogénica y iatrogénica, así como la hipotensión ortostática neurogénica relacionada con el sistema nervioso periférico. Como se señaló anteriormente, se sabe que droxidopa se convierte en noradrenalina en el organismo. También se sabe que noradrenalina es una catecolamina útil como hipertensor.

Dada la imprevisibilidad y los efectos secundarios desfavorables asociados con los tratamientos típicos para la hipotensión ortostática, en la técnica sigue existiendo una necesidad de desarrollar composiciones útiles para el tratamiento de la hipotensión ortostática. Además, sigue existiendo la necesidad de desarrollar composiciones útiles para el tratamiento de la hipotensión ortostática en general, independientemente del tipo. La presente invención da a conocer tales composiciones útiles.

50

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer droxidopa en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. Las combinaciones de la invención resultan particularmente útiles en el tratamiento de la hipotensión ortostática.

En ciertas realizaciones, la invención da a conocer droxidopa en combinación con uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, compuestos inhibidores de la monoaminoxidasa y combinaciones de

los mismos. En una realización específica, la combinación comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa. Una realización particular comprende droxidopa y entacapona o tolcapona.

- 5 En otra realización, la invención comprende droxidopa en combinación con uno o más compuestos inhibidores de la colinesterasa. Resulta particularmente preferente droxidopa en combinación con piridostigmina. En otra realización adicional, la invención comprende droxidopa en combinación con uno o más compuestos inhibidores de la monoaminooxidasa. Una realización específica comprende droxidopa en combinación con nialamida.
- 10 Según otro aspecto adicional, la invención da a conocer composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento de ciertas dolencias que respondan a droxidopa en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. En ciertas realizaciones, la dolencia tratada de acuerdo con el procedimiento es la hipotensión ortostática. En una realización específica, la invención da a conocer composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento de la hipotensión ortostática que comprenden la administración a un sujeto que
- 15 precisa un tratamiento para la hipotensión ortostática de una combinación de droxidopa y uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoaminooxidasa y combinaciones de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20

Habiendo descrito anteriormente la invención en términos generales, ahora se hará referencia al dibujo adjunto, que no está necesariamente dibujado a escala, y en el que:

La figura 1 es una representación gráfica de la semivida de droxidopa en un mamífero cuando se administra sola o

25 en combinación de acuerdo con las diversas realizaciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En lo sucesivo, la invención se describirá con mayor detalle haciendo referencia a diversas realizaciones. Estas

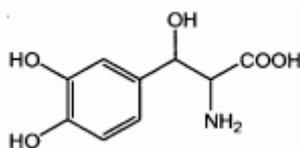
30 realizaciones se incluyen con el objetivo de que esta descripción sea exhaustiva y completa, y logre transmitir plenamente el alcance de la invención para los expertos en la materia. En efecto, la invención se puede realizar de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en esta invención, sino que estas realizaciones se incluyen en aras de que esta descripción satisfaga los requisitos legales aplicables. Tal y como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un»,

35 «una», «el» y «la» incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La presente invención da a conocer combinaciones de compuestos que poseen actividad farmacéutica y que resultan útiles en el tratamiento de dolencias específicas. En particular, las combinaciones resultan útiles en el

40 tratamiento de la hipotensión ortostática.

En términos generales, las combinaciones de la invención comprenden treo-3-(3,4-dihidroxifenil)serina, que se conoce comúnmente como droxidopa y que posee la estructura que se indica a continuación.



45

Droxidopa también se conoce como treo-β,3-dihidroxi-L-tirosina, ácido (-)-(2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico, y treo-dopaserina, así como por los términos comunes DOPS, treo-DOPS y L-DOPS. El compuesto es ópticamente activo y posee formas D- y L-, así como una forma racémica DL-. En términos generales, el isómero L- es preferente de acuerdo con la presente invención. No obstante, la invención abarca asimismo

50 combinaciones y procedimientos de uso que incorporan la forma racémica DL- de droxidopa. En consecuencia, tal como se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva, se pretende que el término «droxidopa» abarque tanto el isómero L- como la forma racémica DL- de droxidopa.

La droxidopa útil de acuerdo con la invención se puede preparar mediante procedimientos convencionales, incluidos

los procedimientos particularmente útiles para aislar el isómero L- de droxidopa. Véanse, por ejemplo, la Patente de EE. UU. N.º 3.920.728; Patente de EE. UU. N.º 4.319.040; Patente de EE. UU. N.º 4.480.109; Patente de EE. UU. N.º 4.562.263; Patente de EE. UU. N.º 4.699.879; Patente de EE. UU. N.º 5.739.387; y Patente de EE. UU. N.º 5.864.041.

5

La presente invención abarca también las combinaciones que comprenden uno o más ésteres, amidas, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de droxidopa. Tales compuestos adicionales se pueden preparar de acuerdo con procedimientos generalmente reconocidos como útiles por el experto en la materia. Como ejemplos no limitativos de tales compuestos se incluyen los ésteres de droxidopa que permiten la descarboxilación lenta o retardada de droxidopa como resultado de la degradación hidrolítica o enzimática del enlace de tipo éster. Además, cualesquiera ésteres, amidas, sales o solvatos de droxidopa capaces de sufrir la conversión sistemática a noradrenalina resultarían útiles de acuerdo con la invención.

Las combinaciones de la invención comprenden droxidopa y uno o más compuestos adicionales. En una realización particular, la combinación de la invención comprende droxidopa y uno o más compuestos que inhiben, al menos parcialmente, la función de la catecol-O-metiltransferasa (tales compuestos se denominan generalmente «inhibidores de la COMT»).

La catecol-O-metiltransferasa cataliza la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina a diversos compuestos de catecol (por ejemplo, las catecolaminas), entre los que se incluyen dopamina, adrenalina, noradrenalina y droxidopa. La enzima COMT resulta importante en la inactivación extraneuronal de las catecolaminas y de los fármacos con estructuras de catecol, y en general es una de las enzimas más importantes de las que intervienen en el metabolismo de las catecolaminas y sus metabolitos. Está presente en la mayoría de los tejidos, incluidos el sistema nervioso periférico y central.

25

Los inhibidores de la COMT ralentizan el metabolismo y la eliminación de compuestos de catecol. En consecuencia, los inhibidores de la COMT puede actuar aumentando los niveles de los compuestos de catecol naturales, así como alterando la farmacocinética de los compuestos de catecol administrados (tales como L-β-3,4-dihidroxi-fenilalanina (L-DOPA), un precursor inmediato de la dopamina, utilizada generalmente para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson). Los inhibidores de la COMT pueden actuar periféricamente (como en el caso del compuesto entacapona), mientras que otros (tales como tolcapona) son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, de modo que actúan tanto a nivel central como periférico.

Sin desear ligarse a teoría alguna, se cree que tanto la hipotensión periférica como la hipotensión central se pueden tratar con mayor eficacia utilizando inhibidores de la COMT que presenten actividad específica sobre un tipo determinado. Por ejemplo, la hipotensión periférica se puede tratar con mayor eficacia utilizando inhibidores de la COMT que presenten únicamente actividad periférica, mientras que la hipotensión central se puede tratar con mayor eficacia utilizando inhibidores de la COMT que presenten actividad central.

De acuerdo con la invención, se puede utilizar cualquier compuesto reconocido generalmente como inhibidor de la COMT. Como ejemplos no limitativos de los inhibidores de la COMT útiles en combinación con droxidopa de acuerdo con la invención se incluyen los siguientes: [(E)-2-ciano-N,N-dietil-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)propenamida], también llamado entacapona (COMTAN[®]); 4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona, también llamado tolcapona (TASMAR[®]), y 3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)metileno-2,4-pentanodiona, también llamado nitecapona. Además de los ejemplos anteriores, la Patente de EE. UU. N.º 6.512.136 describe diversos compuestos de 2-fenil-1-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-etanona sustituidos que también pueden resultar útiles como inhibidores de la COMT de acuerdo con la presente invención. Asimismo, en los documentos siguientes: Patente de EE. UU. N.º 4.963.590; GB 2 200 109; Patente de EE. UU. N.º 6.150.412; y EP 237 929, se describen grupos de compuestos inhibidores de la COMT que podrían ser útiles de acuerdo con la presente invención.

50

De acuerdo con otra realización de la invención, la combinación comprende droxidopa y uno o más compuestos que inhiben, al menos parcialmente, la función de la colinesterasa. Tales compuestos inhibidores de la colinesterasa también se pueden denominar compuestos anticolinesterasa. Los compuestos inhibidores de la colinesterasa pueden ser reversibles o irreversibles. La presente invención abarca preferentemente cualesquiera compuestos que puedan considerarse inhibidores de la colinesterasa reversibles (ya sean inhibidores competitivos o no competitivos). Por lo general, los inhibidores de la colinesterasa no reversibles se utilizan como plaguicidas (por ejemplo, diazinón y Sevin) y armas químicas (tales como tabún y sarín) y no son preferentes de acuerdo con la presente invención.

Se entiende que los inhibidores de la colinesterasa incluyen compuestos que aumentan los niveles de acetilcolina,

- por lo general mediante la reducción o prevención de la actividad de las sustancias químicas implicadas en la descomposición de la acetilcolina, tales como la acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la colinesterasa también pueden incluir compuestos que presentan otros mecanismos de acción, tales como la estimulación de la liberación de acetilcolina y la potenciación de la respuesta de los receptores de acetilcolina. Además, los inhibidores de la colinesterasa pueden actuar potenciando la transmisión ganglionar. Por ejemplo, se ha observado que el bromuro de piridostigmina mejora la transmisión ganglionar, con lo que potencialmente mejora la hipotensión ortostática sin empeorar la hipertensión en decúbito supino. Véase Singer W., Sandroni P., Opfer-Gehrking T.L., Suarez G.A., Klein C.M., Hines S., O'Brien P.C., Slezak J., and Low P.A., (2006) Arch. Neurol. 63(4): 513-518.
- 10 De acuerdo con la invención, se puede utilizar cualquier compuesto reconocido generalmente como inhibidor de la colinesterasa (o un compuesto anticolinesterasa). Como ejemplos no limitativos de los inhibidores de la colinesterasa útiles en combinación con droxidopa de acuerdo con la invención se incluyen los siguientes: 3-dimetilcarbamoiloxi-1-metilpiridinio, también llamado piridostigmina (MESTINON[®] o Regonol); (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1*H*-inden-1-ona, también llamado donepezilo (ARICEPT[®]); (S)-N-etil-3-((1-dimetil-amino)etil)-N-metilfenil-carbamato, también llamado rivastigmina (Exelon); (4*a*S,6*R*,8*a*S)-4*a*,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro [3*a*,3,2*ef*][2]benzacepin-6-ol, también llamado galantamina (REMINYL[®] o RAZADYNE[®]); 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, también llamado tacrina (COGNEX[®]); dimetilcarbamato de metilsulfato de (*m*-hidroxifenil)trimetilamonio, también llamado neostigmina; éster dimetílico del ácido 1-hidroxi-2,2,2-tricloroetilfosfónico, también llamado metrifonato o triclorfón; éster de metilcarbamato de 1,2,3,3*A*,8,8*a*-hexahidro-1,3*a*,8-trimetilpirrolo-[2,3-*b*] indol-5-ol, también llamado fisostigmina; dicloruro de [Oxalilbis(iminoetileno)]-bis-[(*o*-clorobencil) dietilamonio], también llamado ambenonio (MYTELASE[®] o MESTINON[®]); etil(*m*-hidroxifenil)dimetilamonio, también llamado edrofonio (Enlon[®]); demarcarium; tiafisovenina; fenserina; y cimserina.

Más generalmente, los compuestos útiles como inhibidores de la colinesterasa de acuerdo con la invención pueden comprender compuestos de carbamato, en particular, compuestos de fenilcarbamatos, organofosfatos, piperidinas y derivados de fenantrina. La invención comprende además inhibidores de la colinesterasa que son ésteres de carbamoilo, tal y como se da a conocer en la Solicitud de Patente de EE. UU. publicada N.º 2005/0096387.

- Los grupos de compuestos anteriores, y los compuestos específicos, se incluyen a modo de ejemplos de los tipos de inhibidores de la colinesterasa que resultan útiles de acuerdo con la invención y no deben ser interpretados como limitativos del alcance de la invención. De hecho, la invención puede incorporar diversos inhibidores de la colinesterasa adicionales, incluidos los compuestos descritos en los documentos siguientes: Brzostowska, Malgorzata, et al. "Phenylcarbamates of (-)-Eseroline, (-)-N1-Noreseroline and (-)-Physovenol: Selective Inhibitors of Acetyl and, or Butyrylcholinesterase." Medical Chemistry Research. (1992) Vol. 2, 238-246; Flippen-Anderson, Judith L., et al. "Thiaphysovenol Phenylcarbamates: X-ray Structures of Biologically Active and Inactive Anticholinesterase Agents." Heterocycles. (1993) Vol. 36, No. 1; Greig, Nigel H., et al. "Phenserine and Ring C Hetero-Analogues: Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease." Medicinal Research Reviews. (1995) Vol. 15, No. 1, 3-31; He, Xiao-shu, et al. "Thiaphysovenine and Carbamate Analogues: A New Class of Potent Inhibitors of Cholinesterases." Medical Chemistry Research. (1992) Vol. 2, 229-237; Lahiri, D.K., et al. "Cholinesterase Inhibitors, β -Amyloid Precursor Protein and Amyloid β -Peptides in Alzheimer's Disease." Acta Neurologica Scandinavica. (December 2000) Vol. 102 (s176), 60-67; Pei, Xue-Feng, et al. "Total Synthesis of Racemic and Optically Active Compounds Related to Physostigmine and Ring-C Heteroanalogues from 3[2'-(Dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-5-methoxy-1,3-dimethyl]-H-indol-2-ol." Helvetica Chimica ACTA. (1994) Vol.77; Yu, Qian-sheng, et al. "Total Syntheses and Anticholinesterase Activities of (3*a*S)-N (8)-Norphysostigmine, (3*a*S)-N (8)-Norphenserine, Their Antipodal Isomers, and Other N (8)-Substituted Analogues." J. Med. Chem. (1997) Vol. 40, 2895-2901; y Yu, Q.S., et al. "Novel Phenserine- Based-Selective Inhibitors of Butyrylcholinesterase for Alzheimer's Disease." Reproducido con permiso de J. Med. Chem., May 20, 1999, 42, 1855-1861.

De acuerdo con otra realización adicional de la invención, la combinación comprende droxidopa y uno o más compuestos que inhiben, al menos parcialmente, la función de la monoaminoxidasa. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) comprenden una clase de compuestos que se entienden que actúan inhibiendo la actividad de la monoaminoxidasa, una enzima que generalmente se encuentran en muchas partes del organismo, tales como el tejido neuronal, el hígado y otras partes del intestino. La monoaminoxidasa actúa descomponiendo los compuestos de monoamina, normalmente a través de la desaminación.

Existen dos isoformas de inhibidores de la monoaminoxidasa, MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A desamina preferentemente las monoaminas que típicamente suelen ser neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, melatonina, adrenalina, noradrenalina y dopamina). Por lo tanto, históricamente los IMAO se han recetado como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, como la agorafobia y la ansiedad social. La

isoforma MAO-B desamina preferentemente feniletilaminas y oligoaminas. La dopamina es igualmente desaminada por ambas isoformas. Los IMAO pueden ser reversibles o no reversibles, y pueden ser selectivos para una isoforma específica. Por ejemplo, se sabe que el IMAO moclobemida (también conocido como Manerix o Aurorix) es aproximadamente tres veces más selectivo para la MAO-A que para la MAO-B.

5

Cuando se toma oralmente, se sabe que los IMAO inhiben el catabolismo de las aminas presentes en la dieta, tales como tiramina. Por consiguiente, la combinación de MAO con una ingesta suficiente de tiramina puede causar hipertensión. Puesto que tiramina es un componente en la formación de noradrenalina, las concentraciones corporales de tiramina pueden afectar directamente a la cantidad de noradrenalina presente en el organismo. Como se señaló anteriormente, los IMAO inhiben la actividad de la monoaminoxidasa, causando con ello un incremento de los niveles corporales de noradrenalina. Las cantidades excesivas de noradrenalina pueden causar un aumento de la tensión arterial, a veces hasta niveles peligrosamente altos. Sin embargo, en algunas circunstancias, tales como el tratamiento de la hipotensión ortostática, el aumento de los niveles de noradrenalina puede ser deseable.

10

De acuerdo con la invención, se puede utilizar cualquier compuesto reconocido generalmente como IMAO. Como ejemplos no limitativos de los IMAO útiles en combinación con droxidopa de acuerdo con la invención se incluyen los siguientes: isocarboxazida (MARPLAN®); moclobemida (Aurorix, Manerix o Moclodura); fenzilina (NARDIL®); tranilcipromina (PARNATE®); selegilina (ELDEPRYL®, EMSAM® o 1-deprenilo); lazabemida; nialamida; iproniazida (marsilid, iprozid, ipronid, rivivol o propilniazida); iproclozida; toloxatona; harmala; brofaromina (Consonar); benmoxina (Neuralex), y algunas triptaminas, tales como 5-MeO-DMT (5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeO-AMT (5-metoxi- α -metil-triptamina).

20

Los compuestos inhibidores de la COMT, los compuestos inhibidores de la colinesterasa y los compuestos IMAO citados anteriormente no pretenden limitar el alcance de los compuestos dados a conocer de acuerdo con la invención para su uso en combinación con droxidopa. Por el contrario, la invención abarca múltiples variantes de los compuestos anteriores. En particular, la invención abarca también ésteres, amidas, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los diversos compuestos descritos en esta invención.

25

La invención también abarca en particular las variantes biológicamente activas de los inhibidores de la COMT, de los inhibidores de la colinesterasa de los IMAO expuestos anteriormente. Tales variantes deben conservar la actividad biológica de los compuestos originales (es decir, la capacidad de inhibir la actividad de la COMT, la actividad de la colinesterasa o la actividad de la monoaminoxidasa). Tal actividad puede ser evaluada mediante procedimientos estándar de ensayo y bioensayos reconocibles por el experto en la materia como útiles para la identificación de dicha actividad.

30

De acuerdo con una realización de la invención, las variantes biológicamente activas adecuadas comprenden los análogos y derivados de los inhibidores de la COMT, de los inhibidores de la colinesterasa y de los IMAO descritos anteriormente. Según se usa en esta invención, un «análogo» se refiere a un compuesto en el que uno o más átomos o grupos funcionales han sido reemplazados, ya sea por un átomo diferente o por un grupo funcional diferente, lo que en general da lugar a un compuesto con propiedades similares. De hecho, un único compuesto, tal como los descritos anteriormente, puede dar lugar a una familia entera de análogos que tienen actividad similar y, por lo tanto, utilidad de acuerdo con la presente invención. Del mismo modo, un único compuesto, tal como los descritos anteriormente, puede representar un miembro individual de una clase más amplia de compuestos útiles de acuerdo con la presente invención. En consecuencia, la presente invención abarca completamente no solo los compuestos descritos anteriormente, sino también análogos de tales compuestos, en particular aquellos identificables por procedimientos comúnmente conocidos en la técnica y reconocibles por el experto en la materia.

45

Según se usa en esta invención, un «derivado» comprende un compuesto que está formado a partir de un compuesto de partida similar mediante la adición de otra molécula o átomo al compuesto de partida. Además, los derivados, de acuerdo con la invención, abarcan uno o más compuestos formados a partir de un compuesto precursor a través de la adición de uno o más átomos o moléculas o mediante la combinación de dos o más compuestos precursores.

50

La presente invención también incluye los estereoisómeros de los inhibidores de la COMT, de los inhibidores de la colinesterasa y de los IMAO descritos en esta invención, según proceda, ya sea individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, entre otros, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y combinaciones de los mismos. Tales estereoisómeros se pueden preparar y separar mediante técnicas convencionales, ya sea por reacción de materiales de partida enantioméricos o por separación de isómeros de los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Entre los ejemplos de

55

isómeros geométricos se incluyen, entre otros, los isómeros cis o los isómeros trans a través de un doble enlace. Entre los compuestos de la presente invención se contemplan otros isómeros. Los isómeros se pueden utilizar ya sea en forma pura o en mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en esta invención.

5 La presente invención incluye además los profármacos y metabolitos activos de los inhibidores de la COMT, de los inhibidores de la colinesterasa y de los IMAO de la invención. Un profármaco incluye cualquier compuesto que, cuando se administra a un mamífero, se convierte en su totalidad o en parte en un compuesto de la invención. Un metabolito activo es un compuesto fisiológicamente activo que da como resultado del metabolismo un compuesto de la invención, o un profármaco del mismo, cuando dicho compuesto o profármaco se administra a un mamífero.

10

De acuerdo con otro aspecto, la invención está dirigida a composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento de ciertas dolencias. Por ejemplo, una realización de la invención está dirigida a una composición para su uso en procedimientos de tratamiento de la hipotensión ortostática. Estos comprenden preferentemente la administración a un sujeto que precisa tratamiento para la hipotensión ortostática de una combinación de droxidopa
15 y uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la COMT, compuestos inhibidores de MAO y combinaciones de los mismos.

En una realización específica, la invención da a conocer composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento de la hipotensión ortostática que comprenden la administración a un sujeto que precisa un tratamiento
20 para la hipotensión ortostática de una combinación de droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la COMT. La combinación puede comprender droxidopa y cualquiera de los inhibidores de la COMT descritos en esta invención. En una realización particularmente preferente, la combinación comprende droxidopa y entacapona. En otra realización preferente, la combinación utilizada en el procedimiento comprende droxidopa y tolcapona. En otra
25 realización preferente adicional de la invención, la combinación utilizada en el procedimiento comprende droxidopa y nitecapona.

De acuerdo con otra realización adicional, la invención da a conocer composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento de la hipotensión ortostática que comprenden la administración a un sujeto que precisa un
30 tratamiento para la hipotensión ortostática de una combinación que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la monoaminoxidasa. La combinación puede comprender droxidopa y cualquiera de los IMAO descritos en esta invención. En una realización particular, la combinación utilizada comprende droxidopa y selegilina. En otra realización de la invención, la combinación utilizada comprende droxidopa y moclobemida. En otra
realización adicional de la invención, la combinación utilizada comprende droxidopa y nialamida.

35 Las realizaciones de la invención resultan particularmente útiles en vista de los beneficios aportados por las combinaciones de la invención descritas en este documento. Como se señaló anteriormente, droxidopa se convierte en noradrenalina por acción de la L-aminoácido aromático descarboxilasa. Droxidopa resulta particularmente útil para el tratamiento de la hipotensión ortostática debido a su capacidad para incrementar los niveles de noradrenalina a través del proceso de conversión señalado, aumentando de este modo la tensión arterial. Las diversas
40 combinaciones de la invención, en ciertas realizaciones, resultan particularmente beneficiosas para el tratamiento de la hipotensión ortostática debido a que la combinación del componente adicional con droxidopa tiene un efecto conservador sobre la droxidopa, así como un efecto potencial sobre la redistribución dentro de los compartimentos farmacocinéticos.

45 Como se señaló anteriormente, la catecol-O-metiltransferasa está directamente involucrada en el metabolismo de las catecolaminas, tales como dopamina, adrenalina, noradrenalina y droxidopa. Por consiguiente, al administrar droxidopa en combinación con un inhibidor de la COMT, se conserva el efecto de modificación de la tensión arterial de droxidopa. En concreto, mediante la inhibición de la acción de la COMT, el compuesto inhibidor de la COMT
50 ralentiza o retrasa el metabolismo de droxidopa (así como el de la propia noradrenalina) y, en particular, aumenta la semivida ($T_{1/2}$) de la droxidopa administrada. Esto resulta particularmente beneficioso en cuanto que permite utilizar dosificaciones reducidas de droxidopa sin que ello limite el tratamiento eficaz de la hipotensión ortostática. Además, la combinación del inhibidor de la COMT con droxidopa puede resultar eficaz de cara a aumentar la duración de la actividad de droxidopa (es decir, al aumentar la duración de la actividad de la noradrenalina), lo que puede permitir una reducción de la frecuencia de dosificación de droxidopa. Aún más, la combinación de un inhibidor de la COMT
55 de acción periférica con droxidopa puede ser eficaz para facilitar la redistribución de droxidopa desde un compartimento periférico al compartimento central, hecho que también podría conducir a un aumento de la semivida de droxidopa.

La combinación de droxidopa con un IMAO ejerce un efecto similar de conservación de los niveles corporales de

noradrenalina. En realizaciones particulares, el IMAO inhibe la acción de la monoaminoxidasa en la descomposición de la noradrenalina, incluida la que se forma a partir de la conversión de droxidopa. De este modo, la administración conjunta de un compuesto IMAO con droxidopa incrementa la semivida de droxidopa. Nuevamente, este hecho resulta particularmente beneficioso de cara a permitir una reducción de la frecuencia de dosificación de droxidopa.

En ciertas realizaciones, la combinación de droxidopa con inhibidores de la colinesterasa resulta particularmente efectiva como consecuencia de sus propiedades sinérgicas. Según se señaló anteriormente, se ha observado que ciertos inhibidores de la colinesterasa (tales como piridostigmina) mejoran la transmisión ganglionar, lo que afecta directamente a la tensión arterial y permite tratar en cierta medida la hipotensión ortostática. Por consiguiente, es previsible un efecto sinérgico del inhibidor de la colinesterasa con droxidopa. Por ejemplo, en una realización específica, piridostigmina podría combinarse con droxidopa, de modo que la piridostigmina potenciase la neurotransmisión ganglionar, al tiempo que droxidopa actuaría cargando las neuronas posganglionares con noradrenalina.

Como se señaló anteriormente, la presente invención resulta particularmente útil para aumentar la semivida de droxidopa cuando se administra a un sujeto, en particular a un mamífero. En términos generales, este aumento de la semivida es consecuencia de la administración de droxidopa en combinación con uno o más compuestos adicionales, según lo descrito en esta invención. Además, según se describe a continuación, tal administración combinada puede realizarse mediante una variedad de procedimientos (p. ej., administración simultánea o administración secuencial).

Los compuestos que se pueden combinar con droxidopa comprenden los inhibidores de un número de enzimas que están implicadas en el metabolismo de los neurotransmisores simpáticos (tales como la COMT y la MAO) y de los neurotransmisores parasimpáticos (tales como la colinesterasa). Así pues, la invención resulta útil para aumentar la semivida de droxidopa a través de una variedad de rutas. Por ejemplo, los inhibidores de la COMT, tales como entacapona, actúan periféricamente para bloquear el metabolismo de droxidopa a 3-OM-droxidopa (el metabolito principal de droxidopa), aumentando así la residencia de droxidopa en el organismo. De acuerdo con otro modo de acción, la MAO cataliza la ruta principal de inactivación de los neurotransmisores de tipo catecolamina (p. ej., adrenalina, noradrenalina y dopamina) y generalmente no se considera que constituyan una ruta metabólica importante de droxidopa. Por lo tanto, es particularmente sorprendente de acuerdo con la presente invención que la administración conjunta de droxidopa con un IMAO, tal como nialamida, resultó eficaz para aumentar la semivida de droxidopa después de la administración a un sujeto mamífero. Del mismo modo, por lo general no se espera que los compuestos de tipo colinesterasa afecten al metabolismo de droxidopa. No obstante, tal como se ilustra sorprendentemente en el ejemplo, la combinación de droxidopa con el inhibidor de la colinesterasa piridostigmina incrementó la semivida de droxidopa en más del 30 %. Este aumento puede ser el resultado de un aumento en el volumen de distribución de droxidopa, lo que también constituye un efecto sorprendente derivado de la presente invención. El efecto del aumento de la semivida de droxidopa posterior a la administración también se ilustra en el ejemplo, y se representa en la figura 1. Los datos utilizados en la preparación de la figura 1 se obtuvieron en la evaluación descrita en el ejemplo.

En ciertas realizaciones, las combinaciones de la invención resultan eficaces para aumentar la semivida de droxidopa en un porcentaje específico en relación con la semivida de droxidopa cuando se administra en las mismas condiciones, pero sin los compuestos adicionales. En las realizaciones preferentes, la combinación de uno o más compuestos adicionales con la droxidopa de acuerdo con la invención aumenta la semivida de la droxidopa como mínimo en un 10 %, como mínimo en un 20 %, como mínimo en un 30 %, como mínimo en un 40 % o como mínimo en un 50 %. En una realización particularmente preferente, la combinación de uno o más compuestos adicionales con la droxidopa como mínimo duplica la semivida de la droxidopa (es decir, multiplica la semivida por dos).

Las combinaciones de fármacos de la invención también afectan al volumen aparente de distribución de droxidopa en comparación con la administración de droxidopa sola. El volumen aparente de distribución se utiliza para describir lo bien que un fármaco se distribuye a los tejidos. Un volumen de distribución grande implica una amplia distribución, o una intensa unión tisular, o ambos. En el caso de los fármacos que presentan una gran unión tisular, la parte de una dosis que se mantiene en la circulación y se puede medir es comparativamente pequeña y, por lo tanto, la concentración plasmática es baja y el volumen de distribución es alto. Los medicamentos que permanecen en la circulación (tales como los fármacos ionizados) tienden a presentar un volumen de distribución bajo. El valor resulta particularmente importante para determinar la fracción de fármaco disponible para los órganos de eliminación.

El efecto de las combinaciones de la invención sobre el volumen aparente de distribución se ilustra en los ejemplos

siguientes, en particular en la Tabla 5. Tal aumento del volumen aparente de distribución surge potencialmente de una redistribución de droxidopa (y, por tanto, de noradrenalina) desde el compartimento periférico al compartimento central (es decir, el sistema nervioso central). Tal efecto puede surgir particularmente de la combinación con inhibidores de la COMT, conocidos por actuar periféricamente en el organismo. Así pues, las combinaciones de la invención pueden resultar particularmente útiles para aumentar el efecto central de droxidopa y noradrenalina en los mamíferos. Un aumento del volumen de distribución puede traducirse en un aumento de la semivida de eliminación, dado que es posible que exista una menor cantidad del fármaco disponible para los órganos de eliminación.

En vista de lo anterior, la presente invención, en realizaciones específicas, resulta beneficiosa para aumentar el volumen de distribución de droxidopa en un mamífero. Preferentemente, el procedimiento consiste en administrar la droxidopa al mamífero en combinación con uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, compuestos inhibidores de la monoaminoxidasa y combinaciones de los mismos. Además, la combinación de uno o más compuestos adicionales con la droxidopa de acuerdo con la invención aumenta preferentemente el volumen aparente de distribución de la droxidopa como mínimo en un 10 %, como mínimo en un 20 %, como mínimo en un 30 %, como mínimo en un 40 % o como mínimo en un 50 %.

Las combinaciones de la invención aportan la ventaja adicional de que es posible preparar combinaciones particularmente diseñada con el fin de afectar a la concentración plasmática de noradrenalina. Como se ilustra en el siguiente ejemplo, la administración de droxidopa sola resulta eficaz para aumentar la concentración plasmática de noradrenalina en mamíferos. El efecto de droxidopa sobre la concentración plasmática de noradrenalina aumenta o disminuye dependiendo del compuesto con el que se combine la droxidopa. Por ejemplo, la administración conjunta de droxidopa con compuestos que posean actividad periférica para bloquear la conversión de droxidopa a noradrenalina puede reducir el aumento de la concentración plasmática de noradrenalina derivada de la droxidopa. No obstante, este efecto periférico también puede provocar la redistribución de la droxidopa hacia el sistema nervioso central, lo que da lugar a mayores niveles centrales de noradrenalina.

Entacapona es un ejemplo de un inhibidor de la COMT que actúa periféricamente para bloquear el metabolismo tanto de droxidopa como de noradrenalina. Como se observa en la tabla 5, la administración de droxidopa combinada con entacapona provocó un aumento de la concentración plasmática de noradrenalina superior al efecto de droxidopa sola. Tal efecto puede resultar útil para aumentar los niveles periféricos de noradrenalina para indicaciones específicas. De este modo también se podrían aumentar los niveles de noradrenalina en el sistema nervioso central.

Los compuestos descritos en esta invención utilizados en las combinaciones de la invención se pueden administrar en forma de un éster, amida, sal, solvato, profármaco, metabolito, derivado o similar, siempre que conserven la actividad farmacológica de acuerdo con la presente invención. Los ésteres, amidas, sales, solvatos, profármacos y otros derivados de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos generalmente conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, los procedimientos descritos por J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992).

Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles de acuerdo con la invención se incluyen las sales de adición de ácido. No obstante, las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables pueden resultar útiles, por ejemplo, en la preparación y purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido adecuadas de acuerdo con la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferentes incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico e isetiónico. Otras sales de adición de ácido útiles incluyen las de ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico y similares. Como ejemplos particulares de las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, entre otros, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos.

Una sal de adición de ácido se puede reconvertir en la base libre por tratamiento con una base adecuada. La

preparación de sales básicas de radicales ácidos que pueden estar presentes en un compuesto útil de acuerdo con la presente invención se puede llevar a cabo de una manera similar utilizando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina o similares.

5

Los ésteres de los compuestos útiles en combinaciones de acuerdo con la presente invención se pueden preparar a través de la funcionalización de los grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes en la estructura molecular del compuesto. Las amidas y los profármacos también se pueden preparar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, las amidas se pueden preparar a partir de ésteres, utilizando reactivos de aminas adecuados, o se pueden preparar a partir de un anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con amoniaco o una amina de alquilo inferior. Además, los ésteres y las amidas de los compuestos de la invención se pueden preparar por reacción con un agente carbonilante (p. ej., formiato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoilo, isocianato de metilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (p. ej., 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (p. ej., tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, N,N-dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre 0 °C y 60 °C. Los profármacos generalmente se preparan por la unión covalente de un radical, lo que tiene como resultado un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que sea modificada por el sistema metabólico del individuo. Entre los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen, entre otros, compuestos de acuerdo con la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

En el caso de las formulaciones sólidas, se entiende que los compuestos utilizados en las combinaciones de la invención pueden existir en diferentes formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables, y en formas isotrópicas y amorfas, todas las cuales pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Si un compuesto útil de acuerdo con la invención es una base, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosídlicos tales como el ácido glucurónico y ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales un ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

35

Si un compuesto utilizado en las combinaciones de la invención es un ácido, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, como, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

La entrega de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de acuerdo con la invención se puede obtener mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de la combinación. Por «dosis» o «cantidad terapéuticamente eficaz» se entiende una concentración de droxidopa y uno o más de un compuesto inhibidor de la COMT, un compuesto inhibidor de la colinesterasa y un compuesto inhibidor de monoaminoxidasa, que sea suficiente para producir el efecto terapéutico deseado de acuerdo con los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención. Por consiguiente, en una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar la hipotensión ortostática.

Se contempla que las combinaciones de la invención que comprenden droxidopa y un inhibidor de la COMT, un inhibidor de la colinesterasa o un IMAO, se administren a un sujeto (es decir, un mamífero, preferentemente un humano) en cantidades terapéuticamente eficaces. Es decir, las combinaciones se pueden administrar en una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento de acuerdo con los diversos procedimientos terapéuticos de la invención. Se espera que la cantidad efectiva de las combinaciones varíe en función del peso, el sexo, la edad y la historia clínica del sujeto. Por supuesto, existen otros factores que también podrían influir en la cantidad efectiva de la composición que se administrará. Los expertos en la materia conocen procedimientos para determinar la eficacia y la posología. Véase, por ejemplo, Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-

55

1882.

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 3 g. Tal cantidad terapéuticamente eficaz representa una cantidad de droxidopa que se administraría en una sola dosis cuando se utilice como parte de una combinación de acuerdo con la invención. Se entiende que cuando la droxidopa se presente en forma de una sal, éster, amida u otra forma farmacéuticamente aceptable, la cantidad de la forma farmacéutica de droxidopa podría variar en la medida necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa. Además, puesto que la cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa se proporciona como una cantidad para una dosis única, las cantidades de dosificación indicadas en esta invención no representan necesariamente la cantidad máxima de droxidopa que se puede administrar en el transcurso de un período de 24 horas, ya que es posible que estén indicadas varias dosis de la combinación para el tratamiento de diversas dolencias.

En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa puede abarcar diferentes intervalos, y el intervalo apropiado se podría determinar sobre la base de la dolencia a tratar y el uno o más compuestos adicionales con los que se combine la droxidopa. En realizaciones específicas, una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa está comprendida entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 2 g, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1 g, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 900 mg, entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 850 mg, entre aproximadamente 40 mg y aproximadamente 800 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 750 mg, entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 700 mg, entre aproximadamente 70 mg y aproximadamente 650 mg, entre aproximadamente 80 mg y aproximadamente 600 mg, entre aproximadamente 90 mg y aproximadamente 550 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg, o entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg.

En otras realizaciones adicionales, una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa puede ser incluso mayor, como en el caso de que se proporcione en forma de formulación de liberación prolongada, ampliada o continua. Según se entiende en la técnica, tales formulaciones proporcionan una mayor cantidad de fármaco en un sola forma de dosificación que libera lentamente el fármaco con el tiempo. Se puede calcular una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso en tal formulación sobre la base de las cantidades eficaces descritas anteriormente y la frecuencia de dosificación determinada que, de otro modo, sería necesaria para tratar una dolencia dada.

Se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales que se combinan con droxidopa acuerdo con la invención en relación con la cantidad de droxidopa incluida en la forma de dosificación y con la proporción deseada entre droxidopa y el(los) compuesto(s) adicional(es). Ventajosamente, la presente invención permite una gran flexibilidad en la formulación de las combinaciones. Por ejemplo, los efectos conservadores proporcionados por el uno o más compuestos adicionales pueden permitir el uso de droxidopa en una cantidad menor y aun así lograr los mismos efectos terapéuticos, o mejores, que se consiguen utilizando droxidopa sola. Asimismo, es posible aumentar los efectos terapéuticos de droxidopa mediante una cantidad del uno o más compuestos adicionales que sea menor que la dosis normalmente recomendada para el uno o más compuestos adicionales.

En una realización, la relación entre droxidopa y los uno o más compuestos adicionales se encuentra en el intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:10. En otras realizaciones, la relación droxidopa:compuesto(s) adicional(es) se encuentra en el intervalo comprendido entre aproximadamente 250:1 y aproximadamente 1:5, entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 1:2, entre aproximadamente 80:1 y aproximadamente 1:1, entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 2:1, o entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 3:1.

El uno o más compuestos adicionales combinados con droxidopa de acuerdo con la invención se pueden incluir en la cantidad normalmente recomendada para el uso de los compuestos solos en otras indicaciones. Sin embargo, como se señaló anteriormente, es posible de acuerdo con la invención utilizar el(los) compuesto(s) adicional(es) en cantidades que sean menores que las normalmente recomendadas. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más compuestos adicionales que se combinan con droxidopa se encuentra en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg. Por supuesto, este intervalo se incluye meramente a título de ejemplo y podría variar dependiendo de la cantidad de droxidopa incluida en la combinación y de la proporción deseada entre los compuestos de la combinación, según se describió anteriormente.

En otra realización de la invención, la combinación de la invención se administra de forma intermitente. Por «administración intermitente» se entiende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de una

- combinación de acuerdo con la invención, seguida de un período de suspensión, al que sigue otra administración de una dosis terapéuticamente eficaz, y así sucesivamente. La administración de la dosis terapéuticamente eficaz se puede lograr de una manera continua, como, por ejemplo, con una formulación de liberación prolongada, o se puede conseguir de acuerdo con una pauta deseada de dosificación diaria, como, por ejemplo, con una, dos, tres o más administraciones al día. Por «período de suspensión» se entiende una suspensión de la administración continua de liberación prolongada o diaria de la combinación. El período de suspensión puede ser más largo o más corto que el período de la administración continua de liberación prolongada o diaria. Durante el período de suspensión, el nivel de los componentes individuales de la combinación en el tejido correspondiente es sustancialmente inferior al nivel máximo obtenido durante el tratamiento. La longitud preferente del período de suspensión depende de la concentración de la dosis eficaz y de la forma de composición utilizada. El período de suspensión puede ser como mínimo de 2 días, como mínimo de 4 días o como mínimo de 1 semana. En otras realizaciones, el período de suspensión es como mínimo de 1 mes, como mínimo de 2 meses, como mínimo de 3 meses, como mínimo de 4 meses o superior. En los casos en los que se utilice una formulación de liberación prolongada, se ha de ampliar el período de suspensión para tener en cuenta el mayor tiempo de residencia de la combinación en el organismo.
- 15 Alternativamente, la frecuencia de administración de la dosis eficaz de la formulación de liberación prolongada se puede reducir en consecuencia. Una pauta intermitente de administración de una combinación de la invención puede continuar hasta que se logre el efecto terapéutico deseado y, finalmente, hasta completar el tratamiento de la enfermedad o trastorno.
- 20 Puesto que la invención comprende una combinación de al menos dos agentes farmacéuticamente activos (p. ej., droxidopa y un inhibidor de la COMT, un inhibidor de la colinesterasa o un IMAO), se deduce que la administración de la composición consiste en la administración de droxidopa en combinación con uno o más compuestos adicionales (es decir, la administración conjunta). En consecuencia, se reconoce que la droxidopa y el compuesto farmacéuticamente activo adicional se pueden administrar en una combinación fija en forma de una unidad de dosis única (es decir, una única formulación farmacéutica que contenga ambos materiales activos). Alternativamente, el componente droxidopa se puede administrar simultáneamente con el compuesto farmacéuticamente activo adicional (es decir, unidades de dosis independientes administrados al mismo tiempo). En otra realización, el componente droxidopa y el compuesto farmacéuticamente activo adicional se administran de forma secuencial (es decir, la administración de la droxidopa comienza poco después del final de la administración del compuesto farmacéuticamente activo adicional o, alternativamente, la administración del componente droxidopa precede a la administración del compuesto farmacéuticamente activo adicional). En una administración secuencial como la descrita, el tiempo transcurrido entre las administraciones de los múltiples componentes puede variar. Un experto en la materia reconocerá que el procedimiento de administración de los múltiples componentes permitirá lograr el efecto terapéutico deseado, por ejemplo, el alivio de la hipotensión ortostática. Un ejemplo de una unidad de dosis única de acuerdo con la invención sería una única formulación farmacéutica que incluyese droxidopa y el uno o más compuestos adicionales juntos (p. ej., en una única píldora). Un ejemplo de unidades de dosis independientes sería una primera formulación farmacéutica que incluyese droxidopa y una formulación farmacéutica diferente que incluyese el uno o más compuestos adicionales (p. ej., un envase de tipo blíster con droxidopa incluida en una primera píldora y el uno o más compuestos adicionales incluido en una segunda píldora, en donde la segunda píldora se puede administrar de forma simultánea o secuencial con la primera píldora).

En vista de la flexibilidad ofrecida por la administración de las combinaciones de la invención, se entiende que el uso del término «formulación farmacéutica» en la presente solicitud no tiene necesariamente la intención de limitar el alcance de la invención a una unidad de dosis única que contenga en su interior todos los ingredientes activos. Bien al contrario, el término formulación farmacéutica puede abarcar de manera más amplia todas las diversas rutinas de administración descritas en esta invención (p. ej., unidades de dosis única así como unidades de dosis independientes para su administración simultánea o secuencial).

Si bien es posible administrar el compuesto individual utilizado en las combinaciones de la presente invención en su forma química sin procesar, es preferible que los compuestos que se administren como una formulación farmacéutica. En consecuencia, la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden droxidopa y al menos un compuesto adicional seleccionado entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la COMT, compuestos inhibidores de la colinesterasa e IMAO. Así pues, las formulaciones de la presente invención comprenden los compuestos farmacéuticamente activos, según se ha descrito anteriormente, o los ésteres, amidas, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. Además, las composiciones de la invención se pueden preparar y administrar en una variedad de formas. Por ejemplo, la composición puede comprender una única formulación que contenga todos los ingredientes activos (p. ej., una unidad de dosis única de droxidopa y un inhibidor de la COMT, un inhibidor de la colinesterasa, un IMAO o una combinación de los mismos).

Alternativamente, la composición puede comprender múltiples formulaciones que comprendan ingredientes activos independientes pero destinados a ser administrados simultáneamente, de forma sucesiva o de alguna otra forma en estrecha proximidad en el tiempo (p. ej., unidades de dosis independientes de droxidopa y el uno o más compuestos adicionales).

5

Por «vehículo farmacéuticamente aceptable» se entiende un vehículo que se utiliza convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto curativo del agente. Los vehículos deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con cualesquiera otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el receptor de los mismos. Un portador también puede reducir los efectos secundarios no deseables del agente. Tales vehículos son conocidos en la técnica. Véase, Wang et al. (1980) J. Parent. Drug Assn. 34(6):452-462, que se incorpora en esta invención a modo de referencia en su totalidad.

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir formulaciones de liberación a corto plazo, de comienzo rápido, de finalización rápida, de liberación controlada, de liberación prolongada, de liberación retardada y de liberación pulsátil, siempre y cuando las formulaciones consigan la administración de un compuesto tal y como se describe en esta invención. Consulte Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, 1990), que se incorpora en esta invención a modo de referencia en su totalidad.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención resultan adecuadas para diferentes modos de administración, tales como la administración por vía oral, parenteral (como, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, y transdérmica), tópica (como, por ejemplo, dérmica, bucal y sublingual) y rectal. El modo más útil y/o beneficioso de administración puede variar, especialmente en función del estado del receptor y del trastorno que se esté tratando.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en una forma de dosis unitaria, y tales formulaciones se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos generalmente conocidos en las técnicas farmacéuticas. En términos generales, tales procedimientos de preparación comprenden la combinación (por diversos procedimientos) de los compuestos activos de la invención, tales como droxidopa y un inhibidor de la COMT, un inhibidor de la colinesterasa o un IMAO (o ésteres, amidas, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos) con un vehículo u otro adyuvante adecuado, que puede estar compuesto por uno o más ingredientes. Posteriormente, la combinación de los ingredientes activos con uno o más adyuvantes es tratada físicamente con el objetivo de presentar la formulación en una forma adecuada para la administración (p. ej., conformación en un comprimido o preparación de una suspensión acuosa).

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención que resultan adecuadas para su administración por vía oral pueden adoptar diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas (como, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura llenas de líquido y cápsulas blandas), comprimidos oblongos y pastillas planas (como, por ejemplo, de disolución rápida o efervescente), cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo. Las formulaciones también se pueden presentar en forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como una emulsión líquida (oleoacuosa e hidrooleosa). Los agentes activos también se pueden administrar en forma de polvo para su reconstitución, bolo, electuario o pasta. En términos generales se entiende que los procedimientos de preparación de las formas de dosificación anteriores son ampliamente conocidos en la técnica, y que cualquiera de dichos procedimientos resultaría adecuado para la preparación de las respectivas formas de dosificación utilizadas en la administración de las composiciones de acuerdo con la presente invención.

Un comprimido que contenga una combinación de los compuestos de acuerdo con la presente invención se puede fabricar mediante cualquier procedimiento estándar fácilmente conocido para un experto en la materia, tal como, por ejemplo, por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más adyuvantes o ingredientes auxiliares. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o estriados y se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada de los agentes activos.

Los adyuvantes o ingredientes auxiliares utilizados en las formulaciones de la presente invención pueden incluir cualquier ingrediente farmacéutico considerado comúnmente como aceptable en la técnica, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, diluyentes, tensioactivos, estabilizantes, conservantes, aromatizantes y colorantes, y similares. Los aglutinantes se usan generalmente para facilitar la cohesión del comprimido y garantizar que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, entre otros: almidón, polisacáridos, gelatina, polietilenglicol, propilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas. Las cargas aceptables incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín,

celulosa en polvo y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Los lubricantes resultan útiles para facilitar la fabricación de los comprimidos e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Los disgregantes, que resultan útiles para facilitar la disgregación del comprimido, por lo general incluyen almidones, 5 arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los diluyentes, que generalmente se incluyen para aportar volumen al comprimido, pueden incluir fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Los tensioactivos adecuados para su uso en la formulación de acuerdo con la presente invención pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los estabilizantes se pueden incluir en las formulaciones con el fin de inhibir o disminuir las reacciones que 10 conducen a la descomposición de los agentes activos, tales como las reacciones de oxidación.

Las formas sólidas de dosificación se pueden formular de modo que proporcionen una liberación retardada de los agentes activos, por ejemplo mediante la aplicación de un recubrimiento. En la técnica se conocen diversos recubrimientos de liberación retardada, y se pueden preparar formas de dosificación que los contengan mediante 15 cualquier procedimiento adecuado conocido. En general, tales procedimientos incluyen que, después de la preparación de la forma de dosificación sólida (p. ej., un comprimido o comprimido oblongo), se aplique una composición de recubrimiento de liberación retardada. La aplicación se puede llevar a cabo mediante procedimientos tales como pulverización sin aire, recubrimiento en lecho fluidizado, uso de una bandeja de recubrimiento, o similares. Los materiales utilizados como recubrimientos de liberación retardada pueden ser de 20 naturaleza polimérica, tal como un material celulósico (p. ej., ftalato butirato de celulosa, ftalato de hipromelosa y carboximetilcelulosa), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y ésteres de los mismos.

Las formas de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención también puede ser de liberación prolongada (es decir, liberación de los agentes activos durante un período prolongado), y puede ser o no de liberación 25 retardada. En la técnica se conocen diversas formulaciones de liberación prolongada y se preparan generalmente mediante la dispersión de un fármaco dentro de una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrófilo o un compuesto graso. Alternativamente, se puede recubrir una forma de dosificación sólida con un material de este tipo.

Las formulaciones para administración por vía parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas, que puede contener además agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor al que se destinan. Las formulaciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que contengan agentes de 30 suspensión y agentes espesantes. Tales formulaciones para administración por vía parenteral se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, tales como, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones de desecación-congelación (liofilizadas) que requieren únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua (para inyección), inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles del tipo que se ha descrito anteriormente. 40

Las combinaciones de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica, en la que los agentes activos se incorporan en una estructura laminada (generalmente denominado un «parche») que está adaptada para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado. Típicamente, dichos parches están disponibles en forma de parches «fármaco sobre adhesivo» de una sola capa o 45 parches de capas múltiples en los que los agentes activos están contenidos en una capa separada de la capa adhesiva. Por lo general, ambos tipos de parches también contienen una capa de soporte y un recubrimiento que se elimina antes de la fijación a la piel del receptor. Los parches para administración de fármacos por vía transdérmica también pueden comprender un depósito subyacente a la capa de soporte que está separado de la piel del receptor por una membrana semipermeable y por la capa adhesiva. La administración de fármacos por vía transdérmica 50 puede tener lugar mediante difusión pasiva o puede ser facilitada mediante electrotransporte o iontoforesis.

Las formulaciones para la administración por vía rectal de las combinaciones de la presente invención incluyen supositorios rectales, cremas, pomadas y líquidos. Los supositorios se pueden presentar como los agentes activos en combinación con un vehículo generalmente conocido en la técnica, tal como polietilenglicol. Tales formas de 55 dosificación pueden estar diseñadas de forma que se desintegren rápidamente o durante un período prolongado, y el tiempo necesario para completar la desintegración puede variar desde un tiempo corto, tal como aproximadamente 10 minutos, a un período prolongado, tal como aproximadamente 6 horas.

Las formulaciones tópicas se pueden presentar en cualquier forma adecuada y perfectamente conocida en la técnica

para la administración de agentes activos a la superficie del organismo, como, por ejemplo, por vía dérmica, bucal y sublingual. Los ejemplos típicos de formulaciones tópicas incluyen pomadas, cremas, geles, pastas y soluciones. Las formulaciones para la administración tópica por la boca también incluyen pastillas.

- 5 La presente invención también incluye un artículo manufacturado que proporciona una combinación de droxidopa y uno o más inhibidores de la COMT, inhibidores de la colinesterasa, IMAO o combinación de los mismos. El artículo manufacturado puede contener las combinaciones de los compuestos descritos en esta invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El artículo manufacturado puede incluir un vial u otro recipiente que contenga una composición adecuada para su uso según la presente invención junto con cualquier vehículo, ya sea seco o en forma líquida. En particular, el artículo manufacturado puede comprender un kit que incluya un recipiente con una combinación de acuerdo con la invención. En tal kit, la composición se puede presentar en una variedad de combinaciones. Por ejemplo, la composición puede comprender una unidad de dosis única que comprenda todos los ingredientes activos (p. ej., droxidopa y un inhibidor de la COMT, droxidopa y un inhibidor de la colinesterasa, droxidopa y un IMAO, o droxidopa y dos o más de un inhibidor de la COMT, inhibidor de la colinesterasa e IMAO).
- 10 15 Alternativamente, la composición puede comprender unidades de dosis múltiples, cada una de las cuales incluya un solo ingrediente activo, estando concebidas las dosis para su administración en combinación, en sucesión, o de alguna otra forma en estrecha proximidad en el tiempo. Por ejemplo, las dosificaciones podrían ser formas sólidas (p. ej., comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas o similares) o formas líquidas (p. ej., viales y jeringas precargadas), cada una de las cuales comprende un único ingrediente activo, pero que se presentan en envases de tipo blíster, bolsas o similares, para su administración de forma combinada.
- 20

El artículo manufacturado incluye además instrucciones en forma de una etiqueta en el envase y/o en forma de un prospecto incluido en una caja en la que se embala el recipiente, para la realización del procedimiento de la invención. Las instrucciones también pueden aparecer impresa en la caja en la cual se embala el vial. Las instrucciones contienen información tal como información suficiente acerca de la posología y administración, con la cual el sujeto o un profesional sanitario puedan administrar la composición farmacéutica. Se entiende que el término profesional sanitario incluye a cualquier médico, personal de enfermería, técnico, cónyuge u otro cuidador que pueda administrar la composición. La composición farmacéutica también puede ser autoadministrada por el sujeto.

25 30

30 EJEMPLO

Propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de droxidopa

A continuación se describirá la presente invención haciendo referencia específica al siguiente ejemplo. No se pretende que el siguiente ejemplo sea limitativo de la invención, sino que se ofrece a modo de realizaciones a título de ejemplo.

35

Las propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de droxidopa de acuerdo con la invención se evaluaron en ratas Sprague Dawley. Se establecieron cuatro grupos de ensayo con cuatro ratas en cada grupo. Al grupo 1 se le administró droxidopa sola como grupo de referencia. Al grupo 2 se le administró droxidopa en combinación con el inhibidor de la COMT entacapona. Al grupo 3 se le administró droxidopa en combinación con el inhibidor de la colinesterasa piridostigmina. Al grupo 4 se le administró droxidopa en combinación con el IMAO nialamida. Para cada grupo, la droxidopa o la combinación de droxidopa se formuló con un vehículo formado por una solución acuosa con un 1 % de carboximetilcelulosa y un 0,2 % del emulsionante TWEEN® 80. En la tabla 1 se muestran los pesos de droxidopa, entacapona, piridostigmina, nialamida y del vehículo incluido en las diversas formulaciones. En la tabla 2 se muestran las concentraciones calculadas para cada componente por separado. Las cantidades de entacapona, piridostigmina y nialamida utilizadas en las formulaciones 2-7 fueron incluidas como dosis «bajas» y dosis «altas» sobre la base de las descripciones publicadas en la bibliografía acerca de los intervalos de dosificación generalmente aceptados para sus respectivas indicaciones conocidas. En consecuencia,

40 45

Tabla 1

Formulación	Componentes de la formulación - Peso (g)				
	Vehículo	Droxidopa	Entacapona	Piridostigmina	Nialamida
1	13,87 g	0,280 g			
2	13,65 g	0,280 g	0,0084 g		
3	13,60 g	0,280 g	0,0842 g		
4	13,53 g	0,280 g		0,0028 g	
5	13,60 g	0,280 g		0,0563 g	
6	13,61 g	0,280 g			0,0028 g
7	13,70 g	0,280 g			0,0842 g

Tabla 2

Formulación	Componentes de la formulación - Concentración (mg/g)			
	Droxidopa	Entacapona	Piridostigmina	Nialamida
1	19,81 mg/g			
2	20,11 mg/g	0,603 mg/g		
3	20,08 mg/g	6,031 mg/g		
4	20,30 mg/g		0,203 mg/g	
5	20,20 mg/g		4,042 mg/g	
6	20,15 mg/g			0,202 mg/g
7	20,04 mg/g			5,985 mg/g

- 5 Las ratas de cada grupo recibieron una única dosis por sonda nasogástrica de droxidopa sola o de la combinación de droxidopa, y se registró el momento de la dosificación como el tiempo = 0. La dosificación se basó en el peso del sujeto y se ajustó con el fin de proporcionar a todos los sujetos del ensayo una dosis de droxidopa de aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 100 μ l) a aproximadamente 5, 15 y 30 minutos, y aproximadamente 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación. La
- 10 dosificación y la extracción de sangre se realizaron a través de una cánula permanente colocada en la vena yugular. Las muestras de sangre se extrajeron mediante una jeringa heparinizada de 1 ml (cargada con 5 μ l de solución de heparina [1000 U/ml]) y luego se transfirieron a una microcentrífuga.

- Se añadió acetonitrilo (100 μ l) con un 0,2 % de ácido fórmico a 25 μ l de cada muestra de plasma en un tubo de
- 15 microcentrífuga. Se añadió un patrón interno (5 μ l de 3,4-dihidroxibencilamina (DHBA) a una concentración de 4 μ g/ml en acetonitrilo), y las muestras se agitaron con un mezclador vorticial y se centrifugaron para precipitar las proteínas. El sobrenadante se transfirió a un vial para inyector automático con inserto y se inyectó en un aparato de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) API 4000 de Applied Biosystems conectado con un aparato de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Agilent 100. Los datos se recogieron y se procesaron utilizando
- 20 el software Analyst. El inyector automático se enfrió a 4 °C y el volumen de inyección de la muestra fue de 5 μ l. La cromatografía se llevó a cabo en una columna Waters Atlantis dC 18 (25 cm x 4,6 mm, 5 μ m) con precolumna. El disolvente fue agua con un 0,2 % de ácido fórmico y el caudal se fijó en 0,8 ml/min.

- En la tabla 3 se muestra la concentración plasmática de droxidopa en las ratas sujetos de ensayo después de la
- 25 administración de droxidopa sola o de combinaciones de droxidopa de acuerdo con la invención. El procedimiento también incluyó la evaluación de la concentración plasmática de droxidopa en ratas a las que se les administró el vehículo farmacológico sin droxidopa ni combinaciones de droxidopa, y no se detectó droxidopa durante un período de 24 horas en el plasma de las ratas que recibieron únicamente el vehículo. Del mismo modo, no se detectó droxidopa en los sujetos antes de la dosificación de droxidopa o de las combinaciones de droxidopa. Como se
- 30 observa en la tabla 3, la concentración plasmática de droxidopa alcanza una concentración máxima para todas las formulaciones en un tiempo de aproximadamente 1-2 horas después de la dosificación.

Tabla 3

Formulación	Media	Plasma	Droxidopa	Concentración ($\mu\text{g/ml}$) según el tiempo tras la dosis				
	0,083 h	0,25 h	0,5 h	1 h	5 h	4 h	8 h	24 h
1	0,401	3,996	7,869	11,336	10,548	3,391	0,610	0,001
2	0,328	3,245	8,641	12,050	8,772	4,795	3,054	0,005
3	0,189	2,799	6,775	8,440	9,270	3,425	1,853	0,010
4	0,459	3,570	7,941	10,054	8,650	2,976	1,795	0,005
5	0,456	4,033	7,341	8,380	5,989	2,429	0,431	0,002
6	0,493	2,867	6,807	8,579	6,065	1,829	0,297	0,000
7	0,311	3,017	6,506	7,886	6,381	2,380	1,535	0,113

Se ha observado que la administración de combinaciones de droxidopa afecta a la concentración plasmática de noradrenalina en comparación con la administración de droxidopa sola. En la tabla 4 se indica la concentración plasmática media de noradrenalina a las 2 horas después de la dosificación de las diversas formulaciones evaluadas. La formulación 0 indica la administración del vehículo solo, sin droxidopa ni una combinación de droxidopa de la invención, y sirve como base comparativa de los niveles plasmáticos de noradrenalina en un sujeto no tratado.

10

Tabla 4

Formulación	Concentración plasmática de noradrenalina ($\text{pg}/\mu\text{L}$)
0	0,711
1	3,320
2	3,358
3	6,359
4	4,000
5	2,290
6	2,182
7	2,674

Como se observa en la tabla 4, la administración de droxidopa sola causó un aumento aproximado de 5 veces en la concentración plasmática de noradrenalina. El tratamiento con droxidopa en combinación con el compuesto inhibidor de la COMT causó un incremento aún mayor en la concentración plasmática de noradrenalina. De forma similar, el tratamiento con droxidopa en combinación con una dosis relativamente baja del compuesto inhibidor de la colinesterasa causó un aumento de la concentración plasmática de noradrenalina en relación con el tratamiento con droxidopa sola. No obstante, la concentración plasmática de noradrenalina se redujo en relación con el tratamiento con droxidopa sola cuando se utilizó una combinación de droxidopa con una dosis relativamente alta del compuesto inhibidor de la colinesterasa. La concentración plasmática de noradrenalina después del tratamiento con ambas combinaciones de droxidopa con el compuesto IMAO se redujo en relación con el tratamiento con droxidopa sola.

En la tabla 5 se muestran los valores medios para las diversas propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de la invención utilizadas en el estudio anterior. En concreto, la tabla 5 muestra la semivida de eliminación terminal ($T_{1/2}$) de las formulaciones administradas, la concentración máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de los ingredientes activos en cada formulación, el tiempo para alcanzar la concentración máxima observada ($T_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde el tiempo cero hasta el último punto de tiempo medido (AUC_{todo}), y el volumen de distribución observado en estado estacionario ($V_z_F_obs$). Se ha de tener en cuenta que, en el caso de los modelos extravasculares, no es posible estimar la fracción de la dosis absorbida. Por lo tanto, el $V_z_F_obs$ para estos modelos es en realidad el Volumen/F, en donde F es la fracción de la dosis absorbida.

25

Tabla 5

Formulación	T _{1/2} (h)	C _{máx} (µg/ml)	T _{máx} (h)	AUC _{todo} (h µg/ml)	V _z _F_obs (ml/kg)
1	1,4	11,4	1,25	44,4	5270,4
2	1,86	12,4	1,125	71,1	5016,4
3	2,64	10,2	1,38	52,3	8854,1
4	1,93	10,1	1,25	51,2	5900,8
5	1,79	8,4	1	30,5	8763,6
6	1,41	8,6	1	27,2	8030,0
7	3,77	8,1	0,875	42,0	16404,1

Como se ha visto anteriormente, la invención resulta útil para incrementar la semivida de droxidopa, y dicho aumento se puede observar en una variedad de rutas, tales como un efecto sobre el metabolismo del fármaco, el volumen de distribución del fármaco, o una combinación de los dos. Por ejemplo, el aumento en la semivida resultante de la combinación con entacapona es indicativo de una actividad periférica para bloquear el metabolismo de droxidopa a 3-OM-droxidopa (el metabolito principal de droxidopa), aumentando así el tiempo de residencia de droxidopa en el organismo. Del mismo modo, un aumento en el volumen de distribución indica una disminución en la cantidad de fármaco disponible para los órganos de eliminación, lo cual también puede afectar a la semivida. El aumento de la semivida asociado con la dosis relativamente alta de nialamida es sorprendente, dado que en general no se considera que los IMAO constituyan una ruta metabólica importante para droxidopa, y es probablemente el resultado del incremento inesperado del volumen aparente de distribución. De manera similar, la combinación con piridostigmina también condujo sorprendentemente a un aumento de la semivida de droxidopa, aunque por lo general no se espera que los compuestos de tipo colinesterasa afecten al metabolismo de droxidopa. La semivida de droxidopa cuando se administra sola o en combinación con entacapona, piridostigmina o nialamida se ilustra gráficamente en la figura 1.

Los expertos en la materia a la que pertenecen estas invenciones podrán concebir muchas modificaciones y realizaciones adicionales de las invenciones expuestas en esta invención que ofrezcan el beneficio de las explicaciones presentadas en las descripciones que anteceden. Por lo tanto, se debe entender que las invenciones no se limitan a las realizaciones específicas descritas y que el alcance de las reivindicaciones adjuntas pretende incluir esas modificaciones y realizaciones adicionales. Aunque en esta invención se emplean términos específicos, estos se utilizan en un sentido genérico y descriptivo y no con fines de limitación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende droxidopa en combinación con uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, 5 compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos, en la que la droxidopa y el uno o más compuestos adicionales se combinan en una relación en peso de entre 100:1 y 1:2.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque los compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa se seleccionan entre el grupo formado por entacapona, tolcapona, nitecapona, y 10 combinaciones de los mismos.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que los compuestos inhibidores de la colinesterasa se seleccionan entre el grupo formado por piridostigmina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, demarcarium, tiafisovenina, fenserina, edrofonio, 15 cimserina, y combinaciones de los mismos.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que uno o más compuestos adicionales se seleccionan entre el grupo formado por entacapona, tolcapona, piridostigmina, donepezilo, y combinaciones de los 20 mismos.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende droxidopa en combinación con tolcapona.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende droxidopa en combinación con 25 piridostigmina.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende droxidopa en combinación con entacapona.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende droxidopa en combinación con 30 donepezilo.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la droxidopa y el uno o más compuestos adicionales se combinan en una relación en peso de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 2:1. 35
10. Una composición farmacéutica que comprende droxidopa en combinación con uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos, en la que la composición comprende 40 entre 10 mg y 2 g de droxidopa y entre 1 mg y 200 mg de el uno o más compuestos adicionales.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende entre 1 mg y 200 mg de un compuesto inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende entre 1 mg y 200 mg de un 45 compuesto inhibidor de la colinesterasa.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que los compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa se seleccionan entre el grupo formado por entacapona, tolcapona, nitecapona, y 50 combinaciones de los mismos.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que los compuestos inhibidores de la colinesterasa se seleccionan entre el grupo formado por piridostigmina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, demarcarium, tiafisovenina, fenserina, edrofonio, 55 cimserina, y combinaciones de los mismos.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que uno o más compuestos adicionales se seleccionan entre el grupo formado por entacapona, tolcapona, piridostigmina, donepezilo, y combinaciones de los mismos.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende droxidopa en combinación con tolcapona.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende droxidopa en combinación con 5 piridostigmina.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende droxidopa en combinación con entacapona.
- 10 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende droxidopa en combinación con donepezilo.
20. Una composición farmacéutica que comprende droxidopa en combinación con uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, 15 compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos, en la que la combinación se presenta en forma de una unidad de dosis única.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que los compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa se seleccionan entre el grupo formado por entacapona, tolcapona, nitecapona, y 20 combinaciones de los mismos.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que los compuestos inhibidores de la colinesterasa se seleccionan entre el grupo formado por piridostigmina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, demarcarium, tiafisovenina, fenserina, edrofonio, 25 cimserina, y combinaciones de los mismos.
23. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que uno o más compuestos adicionales se seleccionan entre el grupo formado por entacapona, tolcapona, piridostigmina, donepezilo, y combinaciones de los mismos. 30
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que comprende droxidopa en combinación con tolcapona.
25. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que comprende droxidopa en combinación con 35 piridostigmina.
26. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que comprende droxidopa en combinación con entacapona.
- 40 27. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que comprende droxidopa en combinación con donepezilo.
28. Uso de droxidopa en combinación con uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo formado por compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la 45 monoaminoxidasa, y combinaciones de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipotensión ortostática.
29. El uso de la reivindicación 28, en el que la droxidopa y el uno o más compuestos adicionales se combinan en una relación en peso de entre 100:1 y 1:2. 50
30. El uso de la reivindicación 28, en el que la droxidopa y el uno o más compuestos adicionales se combinan en una relación en peso de entre 50:1 y 2:1.
31. El uso de la reivindicación 28, en el que la combinación comprende entre 10 mg y 2 g de droxidopa y 55 entre 1 mg y 200 mg de el uno o más compuestos adicionales.
32. El uso de la reivindicación 28, en el que la combinación se presenta en forma de una unidad de dosis única.

33. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en el que la droxidopa y el uno o más compuestos adicionales se administran simultáneamente.
34. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en el que la droxidopa y el uno o más compuestos adicionales se administran secuencialmente.
35. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en el que los compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa se seleccionan entre el grupo formado por entacapona, tolcapona, nitecapona, y combinaciones de los mismos.
- 10 36. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en el que los compuestos inhibidores de la monoaminoxidasa se seleccionan entre el grupo formado por isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina, nialamida, iproniazida, iproclozida, toloxatona, harmala, brofaromina, benmoxina, 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina, 5-metoxi- α -metiltriptamina, y combinaciones de los mismos.
- 15 37. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en el que uno o más compuestos adicionales se seleccionan entre el grupo formado por entacapona, tolcapona, nialamida, y combinaciones de los mismos.
38. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en el que el uno o más compuestos adicionales es entacapona.
- 20 39. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en el que el uno o más compuestos adicionales es tolcapona.
- 25 40. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en el que el uno o más compuestos adicionales es nialamida.

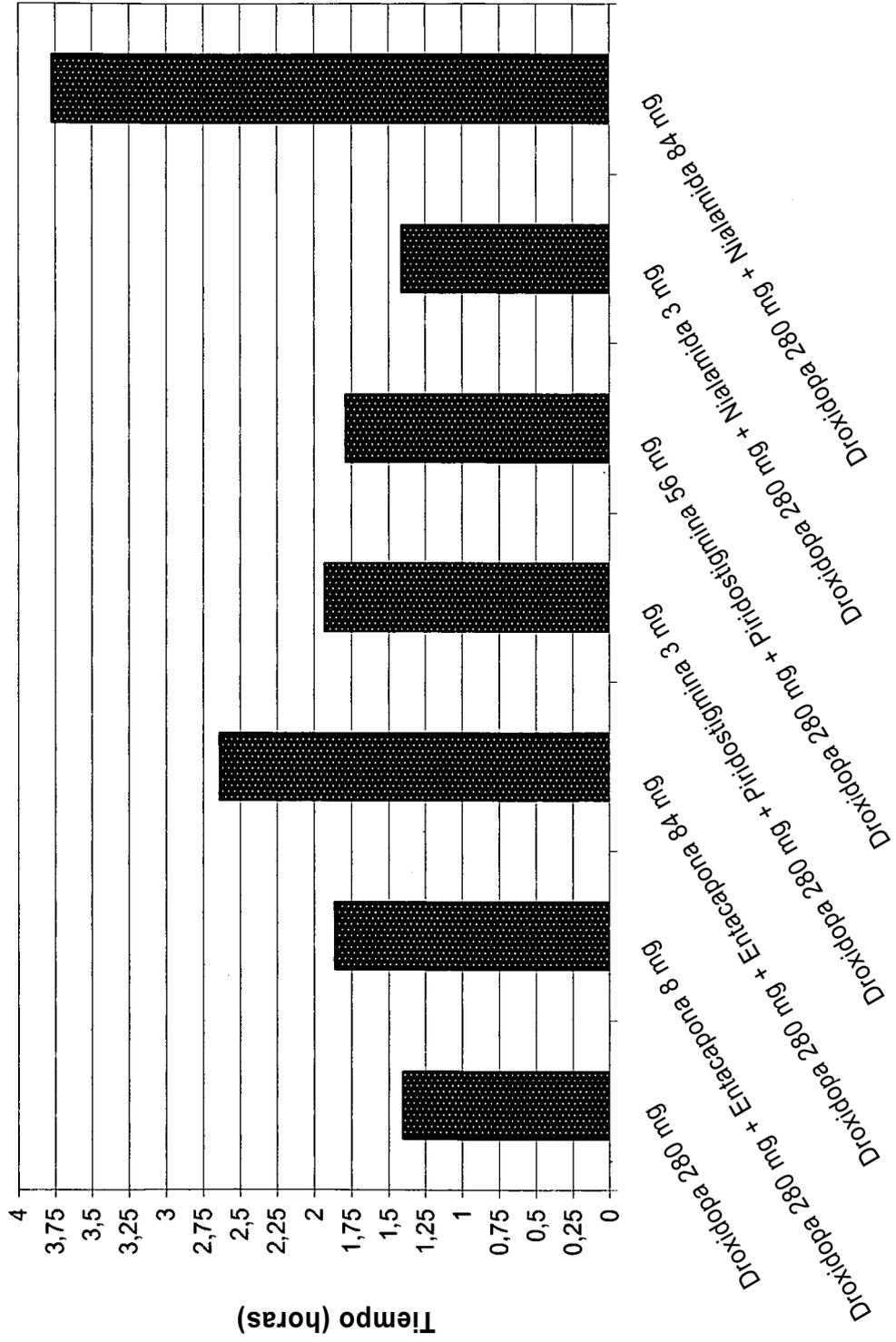


FIG. 1