

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 868**

51 Int. Cl.:

A61K 31/15 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2008 E 08732012 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2012 EP 2142185**

54 Título: **Droxidopa y composición farmacéutica de la misma para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente**

30 Prioridad:

12.03.2007 US 894354 P

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

15.02.2013

73 Titular/es:

**CHELSEA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
3530 TORINGDON WAY SUITE 200
CHARLOTTE, NC 28277, US**

72 Inventor/es:

**ROBERTS, MICHAEL, J. y
PEDDER, SIMON**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 395 868 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

Droxidopa y composición farmacéutica de la misma para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente.

5 Campo de la invención

La presente memoria descriptiva se refiere a droxidopa, en solitario o junto con uno o más componentes adicionales, para su uso en el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente.

10 Antecedentes

La droxidopa es un precursor aminoacídico sintético conocido de la norepinefrina que se convierte directamente en norepinefrina a través de la acción de la dopa descarboxilasa (DDC). La droxidopa se usa generalmente para tratar la hipotensión ortostática (HO), como se indica por Mathias y col. (2001) Clin. Auton. Res. 11: 235-242 y Goldstein (2006) Cardiovascular Drug Review 24: 189 – 203, y puede clasificarse como un agente antiparkinsoniano; sin embargo, se han observado múltiples actividades farmacológicas con droxidopa, incluyendo las siguientes: (1) se convierte directamente en 1-norepinefrina por la acción de la descarboxilasa de L-aminoácido aromático que se distribuye ampliamente en un cuerpo vivo y, por lo tanto, tiene el efecto de reconstituir la norepinefrina; (2) tiene permeabilidad limitada a través de la barrera hematoencefálica en el cerebro; (3) recupera específicamente las funciones nerviosas activadas por la norepinefrina que han disminuido en el sistema nervioso central y periférico; y (4) muestra diversas acciones, como la norepinefrina, a través de los receptores de adrenalina en diversos tejidos. Kawabata y col. (1994) Br. J. Pharmacol. 111: 503 – 508 indican adicionalmente que la droxidopa muestra actividad antinociceptiva a través de los α -adrenoreceptores centrales en el ratón.

La hipotensión mediada neuralmente (HMN) puede vincularse a la fibromialgia y al síndrome de fatiga crónica. Sin embargo, en muchas personas, la HMN es una afección "independiente" (es decir, está presente sin comorbilidades). La HMN también se conoce por las expresiones "el reflejo desmayo", síncope neurocardiogénico, síncope vasodepresor, el reflejo vasovagal, y disfunción autonómica, y las afecciones surgen de una interacción refleja anormal entre el corazón y el cerebro, ambos, por lo general, son estructuralmente normales. Esta falta de comunicación típicamente da como resultado un fallo para mantener el aumento adecuado del ritmo cardíaco y conduce a vértigo y desmayos después de permanecer de pie durante períodos prolongados. Aunque no es raro que aparezcan fluctuaciones en la presión arterial durante períodos prolongados de pie, el cuerpo típicamente compensa tales fluctuaciones aumentando el ritmo cardíaco apropiadamente. Sin embargo, para personas con HMN, en lugar de aumentar, el ritmo cardíaco puede permanecer constante, o realmente caer, lo que impide que se distribuya la cantidad necesaria de sangre por el cuerpo, y particularmente hasta el cerebro.

Las personas susceptibles a HMN pueden experimentar la afección en una diversidad de situaciones. Por ejemplo, la HMN puede aparecer en los siguientes escenarios: después de períodos prolongados de postura vertical tranquila (tal como esperar en una fila, de pie en una ducha, o incluso al permanecer sentado durante largos períodos); después de estar en un ambiente cálido (tal como en un clima caluroso de verano, una sala llena de gente con calor, o un baño o una ducha de agua caliente); inmediatamente después de hacer ejercicio; y después de acontecimientos emocionalmente estresantes (tal como ver sangre o escenas sangrientas, estar asustado, o estar ansioso). Algunas personas también experimentan síntomas poco después de comer, cuando el flujo sanguíneo se ha desplazado a la circulación intestinal durante el proceso de la digestión. Todos los seres humanos son susceptibles a la activación del reflejo vasovagal que da como resultado una disminución de la presión arterial (HMN); sin embargo, la susceptibilidad de cada persona se ve afectada por su constitución genética, factores dietéticos, constitución psicológica y desencadenantes agudos, tales como infección y alergia. Por lo tanto, no todos los seres humanos padecen HMN. Más bien, el problema clínico de la HMN se produce cuando hay una activación suficientemente temprana de este reflejo para causar síntomas.

La hipotensión mediada neuralmente se trata típicamente con una combinación de mayor consumo de sal y agua junto con fármacos que regulan la presión arterial. Algunos medicamentos funcionan permitiendo a los riñones retener el sodio y otros bloquean la respuesta del cuerpo a la adrenalina, lo que puede activar la anomalía en la presión arterial. Los tratamientos conocidos para la HMN generalmente requieren persistencia, compromiso y la voluntad de probar varios fármacos y combinaciones posibles durante un período prolongado de tiempo. El tratamiento a menudo requiere el seguimiento cuidadoso a cargo de un médico ya que existe el riesgo de graves efectos secundarios con algunos de los tratamientos conocidos, tales como presión arterial elevada, aumento de los niveles de sodio, niveles de potasio bajos, o depresión. Los ejemplos de fármacos que se han usado para tratar pacientes con HMN incluyen fludrocortisona, betabloqueantes, disopiramida, fluoxetina, sertralina, efedrina,

pseudoefedrina, teofilina, metilfenidato y midodrina. Todos estos fármacos pueden causar efectos secundarios indeseables y pueden no ser eficaces para tratar suficientemente la HMN. Por lo tanto, sigue habiendo la necesidad el estado del arte de un tratamiento farmacológico eficaz de la HMN en el estado del arte.

5 Resumen de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden droxidopa en solitario o junto con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales para su uso en el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 16.

10

En una realización, la invención comprende administrar a un sujeto que padece hipotensión mediada neuralmente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa.

15 En ciertas realizaciones, el tratamiento puede indicarse en un sujeto que padece hipotensión mediada neuralmente y que muestra un síntoma conocido como indicativo de la hipotensión mediada neuralmente, tal como vértigo, desmayos, aturdimiento, fatiga, dolores musculares, cefaleas, confusión o náuseas. En tales realizaciones, el procedimiento de tratamiento puede comprender reducir o eliminar el síntoma.

20 En otras realizaciones, el tratamiento puede indicarse en un sujeto que padece hipotensión mediada neuralmente y se sabe que ha mostrado previamente un síntoma conocido como indicativo de la hipotensión mediada neuralmente, tal como vértigo, desmayos, aturdimiento, fatiga, dolores musculares, cefaleas, confusión o náuseas. En tales realizaciones, el procedimiento de tratamiento puede comprender evitar la reaparición del síntoma.

25 En ciertas realizaciones, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales comprenden compuestos útiles para el tratamiento o prevención de síntomas relacionados con la hipotensión mediada neuralmente. Por ejemplo, dichos compuestos farmacéuticamente activos adicionales pueden comprender antidepresivos (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, e inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina), corticosteroides, betabloqueantes, antagonistas del receptor de la serotonina, agonistas del receptor de la serotonina, agentes antiarrítmicos, efedrina, pseudoefedrina, teofilina, metilfenidato o midodrina. En realizaciones específicas, la invención se refiere a una composición que comprende droxidopa junto con uno o más antidepresivos, tales como fluoxotina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, trazodona, venlafaxina, duloxetina, milnacipran, nefopam, bupropión, y combinaciones de los mismos.

35

La invención también comprende administrar droxidopa junto con uno o más agentes activos adicionales que tienen una actividad complementaria a la actividad de la droxidopa. En una realización particular, la invención comprende administrar una composición farmacéutica que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa. Preferiblemente, los compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa se seleccionan entre el grupo que consiste en benserazida y carbidopa.

40

En una realización más, la invención comprende administrar una composición farmacéutica que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa. Preferiblemente, los compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa se seleccionan entre un grupo especificado de compuestos, tales como entacapona, tolcapona y nitecapona.

45

En otra realización, la invención comprende administrar una composición farmacéutica que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la colinesterasa. Preferiblemente, los compuestos inhibidores de la colinesterasa se seleccionan entre un grupo especificado de compuestos, tales como piridostigmina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, demarcario, tiasisovenina, fenserina, edrofonio, cimscrina, y combinaciones de los mismos.

50

En otra realización más, la invención comprende administrar una composición farmacéutica que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa. Preferiblemente, los compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa se seleccionan entre un grupo especificado de compuestos, tales como selegilina, moclobemida y lazabemida.

55

Cuando la droxidopa se combina con uno o más agentes activos adicionales, la co-administración puede ser a través de una diversidad de métodos. Por ejemplo, la droxidopa y el agente activo adicional pueden estar en la

misma composición farmacéutica. En otras realizaciones, la droxidopa y el agente activo adicional pueden administrarse en composiciones separadas. En tales realizaciones, las composiciones separadas pueden administrarse al mismo tiempo o muy cerca una de la otra. Como alternativa, las composiciones separadas pueden administrarse en momentos diferentes, lo que puede ser deseable para optimizar los efectos de los agentes activos co-administrados.

Breve descripción del dibujo

Habiendo descrito así la invención en términos generales, a continuación se hará referencia al dibujo adjunto, en el que:

FIG. 1 es una representación gráfica de la semivida de la droxidopa en un mamífero cuando se administra en solitario o junto con diversos agentes activos adicionales de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención.

15 Descripción detallada

A continuación, la invención se describirá más completamente en lo sucesivo en este documento a través de la referencia a diversas realizaciones. Estas realizaciones se proporcionan para que esta divulgación sea exhaustiva y completa, y transmitirá completamente el alcance de la invención a los expertos en el estado del arte. De hecho, la invención puede realizarse de muchas formas diferentes, y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones descritas en este documento; en su lugar, estas realizaciones se proporcionan a fin de que esta divulgación satisfaga los requisitos legales aplicables. Como se usa en la memoria descriptiva, y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el", "la", incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

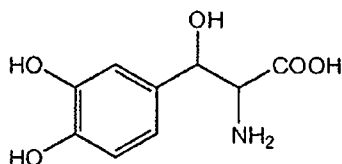
La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de hipotensión mediada neuralmente (HMN) que comprenden el uso de droxidopa como agente activo individual. En otras realizaciones, el tratamiento puede comprender el uso de droxidopa junto con uno o más agentes activos adicionales. Dichas combinaciones se desvelan en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2008/0015181. La composición farmacéutica específica (o composiciones) usada en la invención, y los procedimientos de tratamiento proporcionados por la invención, se describen adicionalmente a continuación.

1. Agentes activos

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente droxidopa como agente activo. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes activos adicionales.

A. Droxidopa

Las composiciones para su uso en los procedimientos de la invención comprenden generalmente, como un ingrediente activo, treo-3-(3,4-dihidroxifenil)serina, que se conoce comúnmente como droxidopa y tiene la estructura que se proporciona a continuación en la Fórmula (1).



(1)

La droxidopa se conoce también como treo-β,3-dihidroxi-L-tirosina, ácido (-)-(2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico, y treo-dopaserina, así como con los términos comunes DOPS, treo-DOPS y L-DOPS. El compuesto puede ser ópticamente activo y puede proporcionarse de diversas formas, incluyendo L-treo-DOPS, D-treo-DOPS, L-eritro-DOPS y D-eritro-DOPS. Los compuestos también pueden existir en la forma racémica. El isómero L-treo es generalmente el preferido de acuerdo con la presente invención; sin embargo, la invención también incluye composiciones y métodos de uso que incorporan las otras formas de droxidopa. Por consiguiente, como se usa a lo largo de la presente divulgación, el término "droxidopa" pretende incluir cualquier isómero aislado y purificado (por ejemplo, el isómero L-treo), así como las formas racémicas de droxidopa.

La droxidopa útil, de acuerdo con la invención, puede prepararse mediante métodos convencionales, incluyendo

métodos particularmente útiles para aislar el isómero L de droxidopa. Véanse, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 3.920.728; la patente de Estados Unidos N° 4.319.040; la patente de Estados Unidos N° 4.480.109; la patente de Estados Unidos N° 4.562.263; la patente de Estados Unidos N° 4.699.879; la patente de Estados Unidos N° 5.739.387; y la patente de Estados Unidos N° 5.864.041.

5

La presente invención también incluye composiciones que comprenden uno o más ésteres, amidas, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de droxidopa. En una realización, la invención implica el uso de ésteres de droxidopa que permiten la descarboxilación lenta o retardada de la droxidopa resultante de la degradación hidrolítica o enzimática de la unión éster. Como se reconocerá por un experto en el estado del arte, puede formarse un éster de droxidopa reemplazando el hidrógeno en el grupo de éster carboxílico con cualquier grupo de formación de ésteres adecuado. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.288.898 describe diversos ésteres de N-metilfenilserina, incluyendo ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres n-propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres n-butílicos, ésteres isobutílicos, ésteres terc-butílicos, ésteres n-pentílicos, ésteres isopentílicos, ésteres n-hexílicos, y similares, y la presente memoria descriptiva incluye dichos ésteres, así como otros ésteres. Se desvelan ejemplos adicionales de grupos de formación de ésteres que pueden usarse de acuerdo con la invención en la patente de Estados Unidos N° 5.864.041.

B. Agentes activos adicionales

Como se ha indicado anteriormente, en ciertas realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden comprender uno o más agentes activos además de la droxidopa. A continuación, se describen diversos agentes activos preferidos que pueden combinarse con droxidopa para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente. Por supuesto, dicha divulgación no debe interpretarse como limitante del alcance de los agentes activos adicionales que pueden combinarse con droxidopa. En su lugar, pueden usarse compuestos activos adicionales, particularmente compuestos identificados como útiles para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente, o para tratar o prevenir síntomas relacionados con la hipotensión mediada neuralmente, además de los compuestos desvelados específicamente en este documento.

En una realización particular, un agente activo usado junto con droxidopa comprende uno o más inhibidores de la DOPA descarboxilasa (DDC). La DDC cataliza la descarboxilación de levodopa (L-DOPA o 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina) y 5-hidroxitriptofano (5-HTP) para producir dopamina y serotonina, respectivamente. De forma análoga, la DDC cataliza la conversión de droxidopa en pentanodiona, también denominada nitecapona. Además del ejemplo anterior, la patente de Estados Unidos N° 6.512.136 describe diversos compuestos de 2-fenil-1-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-etanona sustituida que también pueden ser útiles como inhibidores de la COMT de acuerdo con la presente invención. De forma análoga, la patente de Estados Unidos N° 4.963.590; el documento GB 2 200 109; la patente de Estados Unidos N° 6.150.412; y el documento EP 237 929, describen grupos de compuestos inhibidores de la COMT que pueden ser útiles de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con otra realización de la invención, un agente activo usado junto con droxidopa comprende uno o más compuestos que inhiben al menos parcialmente la función de la colinesterasa. Dichos compuestos inhibidores de la colinesterasa también pueden denominarse compuestos anticolinesterasa. Los compuestos inhibidores de la colinesterasa pueden ser reversibles o irreversibles. La presente invención incluye preferiblemente cualquier compuesto que pueda considerarse un inhibidor reversible de la colinesterasa (inhibidores competitivos o no competitivos). Los inhibidores irreversibles de la colinesterasa encuentran uso generalmente como pesticidas (tal como diazinona y Sevin) y armas químicas (tales como el tabín y el sarín) y no son preferibles de acuerdo con la presente invención.

Se entenderá que los inhibidores de la colinesterasa incluyen compuestos que aumentan los niveles de acetilcolina (o un agonista colinérgico), generalmente reduciendo o impidiendo la actividad de los productos químicos involucrados en la degradación de la acetilcolina, tal como acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la colinesterasa también pueden incluir compuestos que tienen otros mecanismos de acción, tales como estimular la liberación de acetilcolina, mejorar la respuesta de los receptores de acetilcolina, o potenciar la liberación de la hormona del crecimiento inducida por la hormona de liberación de gonadotropinas (GNRH). Además, los inhibidores de la colinesterasa pueden actuar mejorando la transmisión ganglionar.

55

Cualquier compuesto generalmente reconocido como un inhibidor de la colinesterasa (o un compuesto anticolinesterasa) puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de la colinesterasa útiles junto con droxidopa para preparar composiciones de acuerdo con la invención incluyen los que se indican a continuación: 3-dimetilcarbamoiloxi-1-metilpiridinio, también denominado piridostigmina

(MESTINON[®] o Regonol); (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, también denominado donepezilo (ARICEPT[®]); (S)-N-etil-3-((1-dimetil-amino)etil)-N-metilfenil-carbamato, también denominado rivastigmina (Exlon); (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a, 3, 2ef][2]benzazepin-6-ol, también denominado galantamina (REMINYL[®]) o RAZADYNE[®]); 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, también denominado tacrina (COGNEX[®]); metilsulfato dimetilcarbamato de (*m*-hidroxifenil)trimetilamonio, también denominado neostigmina; éster dimetílico del ácido 1-hidroxi-2,2,2-tricloroetilfosfónico, también denominado metrifonato o triclórofón; éster metilcarbamato de 1,2,3,3A,8,8A-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-[2,3-b]-indolo-5-ol, también denominado fisostigmina; dicloruro de [oxalilbis(iminoetileno)]-bis-[(*o*-clorobencil)diethylamonio], también denominado ambenonio (MYTELASE[®]); etil (*m*-hidroxifenil) dimetilamonio, también denominado edrofonio (ENLON[®]); demarcario; tiasfovenina; fenserina; y cimserina.

Más generalmente, los compuestos útiles como inhibidores de la colinesterasa de acuerdo con la invención pueden comprender compuestos de carbamato, particularmente fenilcarbamatos, compuestos de organofosfatos, piperidinas, y derivados de fenantrina. La invención comprende adicionalmente inhibidores de la colinesterasa que son carbamoil ésteres, como se describe en la solicitud de patente publicada de Estados Unidos N^o 2005/0096387.

Los grupos de compuestos anteriores, y los compuestos específicos, se proporcionan para ilustrar los tipos de inhibidores de la colinesterasa que son útiles de acuerdo con la invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. De hecho, la invención puede incorporar diversos inhibidores de la colinesterasa adicionales, incluyendo los compuestos descritos en los siguientes documentos Brzostowska, Malgorzata, y col. "Phenylcarbamates of (-)-Escroline, (-)-N1-Noreseroline and (-)-Physovenol: Selective Inhibitors of Acetyl and, or Butyrylcholinesterase". Medical Chemistry Research. (1992) Vol. 2, 238 – 246; Flippen-Anderson, Judith L., y col. "Thiaphysovenol Phenylcarbamates: X-ray Structures of Biologically Active and Inactive Anticholinesterase Agents". Heterocycles. (1993) Vol. 36, N^o 1; Greig, Nigel H., y col. "Phenscrine and Ring C Hetero-Analogues: Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease". Medicinal Research Reviews. (1995) Vol. 15, N^o 1, 3 – 31; He, Xiao-shu, y col. "Thiaphysovenine and Carbamate Analogues: A New Class of Potent Inhibitors of (Cholinesterases)". Medical Chemistry Research. (1992) Vol. 2, 229 – 237; Lahiri, D.K., y col. "Cholinesterase Inhibitors, β -Amyloid neurally mediated hypotension". Los ejemplos no limitantes de agentes activos adicionales que pueden combinarse con droxidopa de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de hipotensión mediada neuralmente incluyen los que se indican a continuación:

- corticosteroides: por ejemplo, prednisona, cortisona, dexametasona, metilprednisona y fludrocortisonas;
- betabloqueantes: por ejemplo, alprenolol, carteolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, neбивolol, carvedilol, celiprolol y labetalol;
- antagonistas del receptor de la serotonina (antagonistas 5-HT₂ y 5-HT₃): por ejemplo, ondansetrón, tropisetron, katenserina, metisergida, ciproheptadina y pizotifeno;
- agonistas del receptor de la serotonina (agonistas del receptor 5-HT_{1A}): por ejemplo, buspirona;
- agentes antiarrítmicos: por ejemplo, bloqueantes de los canales de sodio, tales como disopriamida, procainamida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida y propafenona, bloqueantes de los canales de potasio, tales como amiodarona, sotalol y bretilio, y bloqueantes de los canales de calcio, tales como verapamilo y diltiazim; y
- diversos fármacos diferentes que pueden prescribirse para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente, incluyendo, pero sin limitación, efedrina, pseudoefedrina, teofilina, metilfenidato y midodrina.

Aunque los compuestos anteriores se describen en cuando a clases de compuestos y compuestos específicos, se entenderá que hay una superposición sustancial entre ciertas clases de compuestos. Por lo tanto, los compuestos específicos que ilustran una clase específica de compuestos también pueden identificarse apropiadamente con una o más clases adicionales de compuestos. Por consiguiente, las clasificaciones anteriores no deben interpretarse como limitantes del alcance de los tipos de compuestos útiles junto con droxidopa para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente.

II. Procedimientos de tratamiento

En una realización, la presente invención comprende administrar a un paciente que padece HMN droxidopa sola o junto con uno o más agentes activos adicionales. Como se usa en este documento, "tratar" la hipotensión mediada neuralmente. Además, la combinación del inhibidor de la COMT con droxidopa puede ser eficaz para aumentar la duración de la actividad de la droxidopa (es decir, aumentar la duración de la actividad de la norepinefrina), que puede permitir una reducción de la frecuencia de dosificación de la droxidopa.

La combinación de droxidopa con un MAOI tiene un efecto similar de conservación de los niveles fisiológicos de norepinefrina. En realizaciones particulares, el MAOI inhibe la acción de la monoamina oxidasa en la desintegración de la norepinefrina, incluyendo aquella formada a partir de la conversión de droxidopa. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas de droxidopa se influyen positivamente a medida que la semivida de la droxidopa
 5 aumenta. Esto es de nuevo particularmente beneficioso para hacer posible dosificaciones reducidas de droxidopa sin limitar el tratamiento eficaz de la hipotensión mediada neuralmente. Además, la combinación del MAOI con droxidopa también es eficaz en el aumento de la duración de la actividad de la droxidopa, que de nuevo puede hacer posible una reducción en la frecuencia de dosificación de la droxidopa.

10 En ciertas realizaciones, la combinación de droxidopa con inhibidores de la colinesterasa es particularmente eficaz, lo que surge de las propiedades sinérgicas. Como se ha indicado anteriormente, se ha descubierto que ciertos inhibidores de la colinesterasa (tal como piridostigmina) mejoran la transmisión ganglionar, afectando así directamente a la función de los neurotransmisores. Por lo tanto, puede preverse el efecto sinérgico del inhibidor de colinesterasa con droxidopa. Por ejemplo, en una realización específica, la piridostigmina puede combinarse con
 15 droxidopa, mejorando la piridostigmina la neurotransmisión ganglionar, mientras que la droxidopa actúa para cargar la neurona postganglionar con norepinefrina.

La combinación de droxidopa con los ingredientes activos adicionales también es particularmente útil en el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente. Por ejemplo, la combinación de droxidopa con uno o más
 20 compuestos que se sabe que son útiles en el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente puede conducir a un efecto sinérgico. Además, la administración de droxidopa junto con tratamientos conocidos puede conducir a un descenso de los requisitos de dosificación para los agentes adicionales, reduciendo de esta manera cualquier efecto secundario relacionado con el agente adicional. Por consiguiente, la combinación de droxidopa con uno o más agentes activos adicionales puede aumentar la eficacia del tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente.

25 Una investigación independiente ha sugerido una fuerte relación entre los síntomas de la hipotensión mediada neuralmente y la fibromialgia. Por consiguiente, la invención, como se ha descrito anteriormente, puede incluir particularmente el tratamiento de hipotensión mediada neuralmente relacionada con la fibromialgia. Por consiguiente, un paciente que padece fibromialgia y que a su vez experimenta síntomas relacionados con la
 30 hipotensión mediada neuralmente puede tratarse de acuerdo con los procedimientos de la invención para conseguir el tratamiento tanto de los síntomas relacionados con la fibromialgia como de los síntomas relacionados con la HMN.

Por supuesto, la invención no se limita específicamente al tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente en pacientes que también padecen fibromialgia. Más bien, la presente invención también proporciona procedimientos
 35 para el tratamiento de pacientes que padecen hipotensión mediada neuralmente sin comorbilidades o que padecen HMN con otras afecciones no relacionadas con la fibromialgia. Por consiguiente, la presente invención proporciona el tratamiento o prevención de la hipotensión mediada neuralmente en pacientes susceptibles a, o que padecen, HMN.

40 III. Variantes biológicamente activas

Las variantes biológicamente activas de los diversos compuestos descritos en este documento como agentes activos también se incluyen particularmente por la invención. Dichas variantes deben retener la actividad biológica general de los compuestos originales; sin embargo, la presencia de actividades adicionales no limitará necesariamente el
 45 uso de las mismas en la presente invención. Dicha actividad puede evaluarse usando métodos de prueba y bioensayos convencionales reconocibles por el experto en la técnica como generalmente útiles para identificar tal actividad.

De acuerdo con una realización de la invención, las variantes biológicamente activas adecuadas comprenden
 50 análogos y derivados de los compuestos descritos en este documento. En efecto, un solo compuesto, tales como los descritos en este documento, puede dar lugar a una familia completa de análogos o derivados que tienen actividad similar y, por lo tanto, útiles de acuerdo con la presente invención. Asimismo, un solo compuesto, tales como los descritos en este documento, puede representar un solo miembro de la familia de una clase mayor de compuestos útiles de acuerdo con la presente invención. Por consiguiente, la presente invención incluye totalmente no sólo los
 55 compuestos descritos en este documento, sino análogos y derivados de dichos compuestos, particularmente los identificables por procedimientos comúnmente conocidos en el estado del arte y reconocibles por el experto.

Los compuestos descritos en este documento como agentes activos pueden contener centros quirales, que pueden ser de la configuración (R) o (S), o pueden comprender una mezcla. El grupo fenilo está opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes como se proporciona en la definición de un arilo dada en este documento); arilsulfonilo opcionalmente sustituido; lípidos (incluyendo fosfolípidos); fosfotidilcolina; fosfocolina; residuos o derivados de aminoácidos; residuos o derivados de acilos de aminoácidos; péptidos; colesterolos; u otros grupos salientes farmacéuticamente aceptables que, cuando se administran *in vivo*, proporcionan el resto libre de amina y/o ácido carboxílico. Cualquiera de estos puede usarse en combinación con los agentes activos desvelados para lograr un efecto deseado.

IV. Composiciones farmacéuticas

10 Aunque es posible que los compuestos individuales de agente activo usados en los procedimientos de la presente invención se administren en la forma química sin purificar, se prefiere que los compuestos se administren en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan por la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en este documento como agentes activos. Como tales, las composiciones usadas en los procedimientos de la presente invención comprenden los compuestos farmacéuticamente activos, como se ha descrito anteriormente, o ésteres, amidas, sales, solvatos, análogos, derivados, o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, las composiciones pueden prepararse y administrarse en una diversidad de combinaciones. Por ejemplo, la composición puede comprender una sola composición que contiene todos los agentes activos. Como alternativa, la composición puede comprender múltiples composiciones que comprenden ingredientes activos separados pero que pretenden administrarse simultáneamente, en sucesión, o de otra manera cercana en el tiempo.

Los compuestos de agentes activos descritos en este documento pueden prepararse y administrarse junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por lo tanto y opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Los vehículos deben ser aceptables en el sentido que sean compatibles con cualquier otro agente de la composición y no sean dañinos para el receptor de los mismos. Los vehículos también pueden reducir cualquier efecto secundario no deseado del agente. Dichos vehículos se conocen en el estado del arte. Véase, Wang y col., (1980) J. Parent. Drug Assn. 34(6): 452 – 462.

Las composiciones pueden incluir composiciones de corto plazo, de comienzo rápido, de desaparición rápida, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación retardada y de liberación pulsátil, siempre que las composiciones logren la administración de un compuesto como se describe en este documento. Véase Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pensilvania, 1990).

Las composiciones farmacéuticas para su uso en los procedimientos de la invención son adecuadas para diversos modos de administración, incluyendo administración oral, parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intra-articular, intra-sinovial, intratecal, intra-arterial, intracardiaca, subcutánea, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intrasternal y transdérmica), tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), vaginal, uretral y rectal. La administración también puede ser mediante aspersion nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna, bomba de infusión, o mediante catéter, endoprótesis vascular, balón u otro dispositivo de suministro. El modo de administración más útil y/o beneficioso puede variar, especialmente dependiendo de la afección del receptor y el trastorno que se trata.

Las composiciones farmacéuticas pueden hacerse convenientemente disponibles en forma de dosificación unitaria, por lo cual, tales composiciones pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos generalmente conocidos en el estado del arte farmacéutico. Hablando en general, dichos métodos de preparación comprenden combinar (por diversos métodos) los compuestos activos de la invención con un vehículo adecuado u otro adyuvante, que puede consistir en uno o más ingredientes. Después, la combinación de los ingredientes activos con uno o más adyuvantes se trata físicamente para presentar la composición en forma adecuada para su administración (por ejemplo, conformación en un comprimido o formación en una suspensión acuosa).

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para dosificación oral pueden tomar diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimido encapsulado y obleas (incluyendo de disolución rápida o efervescentes), cada una conteniendo una cantidad predeterminada del agente activo. Las composiciones también pueden estar en forma de polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como emulsión líquida (aceite en agua y agua en aceite). Los agentes activos también pueden administrarse como un bolo, electuario o pasta. Generalmente se entiende que los métodos de preparación de las formas de dosificación anteriores se conocen generalmente en el estado del arte, y cualquier procedimiento semejante será adecuado para la preparación de las formas de dosificación respectivas para su uso en la administración de las composiciones de acuerdo con la presente invención.

- En una realización, un compuesto de agente activo puede administrarse por vía oral junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible. Las composiciones orales pueden incluirse en cápsulas de gelatina de capa dura o blanda. La aplicación puede ser mediante métodos, tales como aspersión sin aire, recubrimiento por lecho fluidizado, uso de una bandeja de recubrimiento, o similares. Los materiales para su uso como un recubrimiento de liberación retardada pueden ser poliméricos en su naturaleza, tales como un material celulósico (por ejemplo, butirato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, y ésteres de los mismos.
- 10 Las formas de dosificación sólidas de acuerdo con la presente invención también pueden ser de liberación sostenida (es decir, que liberan los agentes activos durante un periodo prolongado de tiempo), y pueden o pueden no ser también de liberación retardada. Las composiciones de liberación sostenida son conocidas el estado del arte generalmente se preparan dispersando 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. Como alternativa, una forma de dosificación sólida puede recubrirse con un material de este tipo.

- Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección, que además pueden contener agentes adicionales, tales como antioxidantes, tamponantes, bacteriostáticos y solutos, que convierten a las composiciones en isotónicas con la sangre del receptor pretendido.
- 20 Las composiciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que contienen agentes de suspensión y agentes espesantes. Tales composiciones para administración parenteral pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiple, tales como, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua (para inyección), inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo que se ha descrito previamente.

- Las composiciones para su uso en la presente invención también pueden administrarse por vía transdérmica, en los que los agentes activos se incorporan en una estructura laminada (generalmente denominada como "parche") que se adapta para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo prolongado de tiempo. Típicamente, dichos parches se encuentran disponibles como parches "fármaco en adhesivo" de capa única o como parches de capas múltiples en los que los agentes activos se incluyen en una capa separada de la capa adhesiva. Ambos tipos de parches también contienen generalmente una capa de respaldo y un revestimiento que se elimina antes de la unión a la piel del receptor. Los parches de administración de fármacos transdérmicos también pueden contener un depósito subyacente a la capa de respaldo. Se obtuvieron resultados en circunstancias análogas. Puede esperarse que la cantidad eficaz de las composiciones varíe de acuerdo con el peso, sexo, edad e historial médico del sujeto. Por supuesto, otros factores también pueden influir en la cantidad eficaz de la composición que se suministrará, incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad específica implicada, el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, y el uso de medicación concomitante. El compuesto se administra preferiblemente durante un periodo de tiempo suficiente para aliviar los síntomas no deseados y los signos clínicos relacionados con la afección que se trata. Para aquellos expertos en la materia son bien conocidos métodos para determinar la eficacia y dosificación. Véase, por ejemplo, Isselbacher y col., (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814 – 1882.

- En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3 g. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz representa una cantidad de droxidopa que puede proporcionarse en una sola dosis cuando se usa como parte de una combinación de acuerdo con la invención. Se entiende que, cuando la droxidopa se proporciona en forma de una sal, éster, amida, u otra forma farmacéuticamente aceptable, la cantidad de la forma farmacéutica de droxidopa puede variar en la medida necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa. Además, como la cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa se proporciona como una cantidad para una sola dosis, las cantidades de dosificación indicadas en este documento no representan necesariamente la máxima cantidad de droxidopa que puede administrarse durante el transcurso de un periodo de 24 horas, dado que es posible que puedan indicarse múltiples dosis de la combinación para el tratamiento de diversas afecciones.

En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa puede incluir intervalos variables, y el intervalo apropiado puede determinarse en base a la gravedad de la afección a tratar y uno o más compuestos

adicionales con los que se combina la droxidopa. En realizaciones específicas, una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 50 mg a

5 aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, este intervalo es ejemplar y puede variar dependiendo de la cantidad de droxidopa incluida en la combinación y la proporción deseada de los compuestos de la combinación, como se ha descrito anteriormente.

10

Como se ha indicado anteriormente, la droxidopa también puede combinarse con otros agentes activos que pueden proporcionar efectos complementarios para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente. Cuando se usan dichos agentes activos complementarios, pueden incluirse en cantidades típicamente prescritas para sus usos respectivos.

15

V. Artículos de Fabricación

La presente especificación también incluye un artículo de fabricación que proporciona una composición que comprende uno o más agentes activos descritos en este documento. El artículo de fabricación puede incluir un vial u

20

otro recipiente que contiene una composición adecuada para su uso de acuerdo con la presente invención junto con cualquier vehículo, seco o en forma líquida. En particular, el artículo de fabricación puede comprender un kit que incluye un recipiente con una composición de acuerdo con la invención. En un kit de este tipo, la composición puede administrarse en una diversidad de combinaciones. Por ejemplo, la composición puede comprender una sola dosificación que comprende todos los ingredientes activos. Como alternativa, cuando se proporciona más de un

25

ingrediente activo, la composición puede comprender múltiples dosificaciones, cada una comprendiendo uno o más ingredientes activos, estando diseñadas las dosificaciones para su administración en combinación, en sucesión, o en otra proximidad cercana en el tiempo. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser formas sólidas (por ejemplo, comprimidos, comprimidos encapsulados, cápsulas, o similares) o formas líquidas (por ejemplo, viales), comprendiendo cada una un solo ingrediente activo, pero proporcionándose en paquetes de blísteres, bolsas, o

30

similares, para su administración combinada.

El artículo de fabricación incluye adicionalmente instrucciones en forma de etiqueta en el recipiente y/o en forma de un prospecto incluido en una caja en la que se envasa el recipiente, para la realización del método de la invención. Las instrucciones también pueden imprimirse en la caja en la que se envasa o pueden proporcionarse de forma

35

legible por ordenador. Las instrucciones contienen información tal como la dosificación suficiente e información de administración para permitir al sujeto o un trabajador en el campo administrar la composición farmacéutica. Se anticipa que un trabajador en el campo incluye cualquier doctor, enfermera, técnico, cónyuge, u otro cuidador que pueda administrar la composición. La composición farmacéutica también puede auto administrarse por el sujeto. norepinefrina. Los inhibidores de DDC evitan las conversiones que se han mencionado anteriormente y son útiles en

40

combinación con fármacos precursores (tales como droxidopa) para enfocar la conversión dentro del sistema nervioso central y, por lo tanto, aumentan la concentración de droxidopa en el SNC.

Puede usarse cualquier compuesto que se reconoce típicamente porque inhibe o disminuye la actividad de DDC de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de DDC útiles de acuerdo con la

45

invención comprenden benserazida, carbidopa, difluorometildopa y α -metildopa.

En realizaciones adicionales, un agente activo usado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos que inhiben, al menos parcialmente, la función de la catecol-O-metiltransferasa (denominándose generalmente dichos compuestos como "inhibidores de la COMT"). La catecol-O-metiltransferasa cataliza la

50

transferencia del grupo metilo de S-adenosil-L-metionina a diversos compuestos de catecol (por ejemplo, catecolaminas), incluyendo dopamina, epinefrina, norepinefrina y droxidopa. La enzima COMT es importante en la desactivación extraneuronal de catecolaminas y fármacos con estructuras catecol, y generalmente es una de las enzimas más importantes implicadas en el metabolismo de las catecolaminas y sus metabolitos. Está presente en la mayor parte de los tejidos, incluyendo el sistema nervioso periférico y el central.

55

Los inhibidores de COMT desaceleran el metabolismo y la eliminación de compuestos catecol aumentando su semivida. Por consiguiente, los inhibidores de COMT pueden funcionar para aumentar los niveles de compuestos catecol de origen natural, así como alterar la farmacocinética de los compuestos catecol administrados (tal como L- β -3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), un precursor inmediato de la dopamina, generalmente usado para el

tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson). Los inhibidores de COMT pueden actuar periféricamente (tal como el compuesto entacapona), mientras que otros (tal como la tolcapona) son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y, de esta manera, actuar central y periféricamente.

5 Cualquier compuesto generalmente reconocido como inhibidor de COMT puede usarse como agente activo adicional de acuerdo con la invención. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de COMT útiles en combinación con droxidopa para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente de acuerdo con la invención incluyen los que se indican a continuación: [(E)-2-ciano-N,N-dietil-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)propenamida], también llamada entacapona (COMTAN[®]); 4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona, también llamada tolcapona (TASMAR[®]); y 3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)metilen-2,4-pentanodiona, también llamada nitecapona. Precursor Protein and Amyloid P-Peptides en Alzheimer's Disease". Acta Neurologica Scandinavia. (Diciembre de 2000) Vol. 102 (s176), 60 – 67; Pei, Xue-Feng, y col. "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-1H-indol-2-ol". Helvetica Chimica ACTA. (1994) Vol. 77; Yu, Qian-sheng, y col. "Total Syntheses and Anticolinesterase Activities of (3aS)-N (8)-Norphysostigmine, (3aS)-N (8)-Norphenserine, Their Antipodal Isomers, and Other N (8)-Substituted Analogues". J. Med. Chem. (1997) Vol. 40, 2895 – 2901; y Yu, Q.S., y col. "Novel Phenserine-Based-Selective Inhibitors of Butyrylcholinesterase for Alzheimer's Disease". Reimpreso con permiso de J. Med. Chem., 20 de mayo de 1999, 42, 1855 – 1861.

20 De acuerdo todavía con otra realización de la invención, un agente activo usado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos que inhiben, al menos parcialmente, la función de la monoamina oxidasa. Los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI) comprenden una clase de compuestos que se sabe que actúan inhibiendo la actividad de la monoamina oxidasa, una enzima que se encuentra generalmente en el cerebro y el hígado del cuerpo humano, que funciona para degradar compuestos monoamina, típicamente a través de desaminación.

Existen dos isoformas de inhibidores de la monoamina oxidasa, MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A preferiblemente desamina las monoaminas que aparecen típicamente como neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, melatonina, epinefrina, norepinefrina y dopamina). Por lo tanto, los MAOI se han prescrito históricamente como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, tales como agorafobia y fobia social. La isoforma MAO-B preferiblemente desamina la feniletilamina y las aminas traza. La dopamina se desamina igualmente por ambas isoformas. Los MAOI pueden ser reversibles o irreversibles y pueden ser selectivos para una isoforma específica. Por ejemplo, se sabe que el MAOI moclobemida (también conocido como Manerix o Aurorix) es aproximadamente tres veces más selectivo para MAO-A que para MAO-B.

35 Cualquier compuesto generalmente reconocido como un MAOI puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de MAOI útiles junto con droxidopa para preparar composiciones de acuerdo con la invención incluyen los que se indican a continuación: isocarboxazida (MARPLAN[®]); moclobemida (Aurorix, Manerix o Moclodura); fenelzina (NARDIL[®]); tranilcipromina (PARNATE[®]); selegilina (ELDEPRYL[®], EMSAM[®] o 1-deprenilo); lazabemida; nialamida; iproniazida (marsilida, iprozida, ipronida, rivivol o propilniazida); iproclozida; toloxatona; harmala; brofaromina (Consonar); benmoxina (Neuralex); y ciertas triptaminas, tales como 5-MeO-DMT (5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeO-AMT (5-metoxi- α -metiltriptamina).

En realizaciones específicas, los agentes activos usados junto con droxidopa comprenden uno o más compuestos útiles para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente o para reducir o prevenir la aparición de síntomas relacionados con la hipotensión mediada neuralmente. Como se ha analizado previamente, la hipotensión mediada neuralmente surge de un fallo para mantener un aumento apropiado del ritmo cardiaco, y la afección típicamente se manifiesta por periodos de vértigo y desmayos. Otros síntomas relacionados con la hipotensión mediada neuralmente incluyen aturdimiento, fatiga, dolores musculares, cefaleas, confusión y náuseas. No en vano, la hipotensión mediada neuralmente a menudo co-existe con el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia. Por lo tanto, los agentes activos adicionales de la invención pueden comprender compuestos útiles para tratar, reducir o prevenir cualquiera de los síntomas que se han indicado anteriormente relacionados con la hipotensión mediada neuralmente. Además, los agentes activos adicionales pueden incluir compuestos útiles para tratar, reducir o prevenir síntomas del síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la hipotensión mediada neuralmente que comprende administrar una combinación de droxidopa y uno o más antidepresivos. Los antidepresivos útiles de acuerdo con la invención comprenden inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (inhibidores de recaptación dual de 5-

HT-NE), e inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina (IRND). Los ejemplos no limitantes de antidepresivos específicos útiles de acuerdo con la invención comprenden fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, trazodona, venlafaxina, duloxetina, milnacipran y bupropión.

5

Los compuestos y clases de compuestos anteriores son únicamente ejemplos de los tipos de agentes activos que pueden usarse junto con droxidopa para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente y no pretenden ser limitantes de la invención. Más bien, pueden combinarse diversos agentes activos adicionales con droxidopa de acuerdo con la invención. Además, es posible, de acuerdo con la invención, combinar dos o más agentes activos adicionales con droxidopa para el tratamiento de la hipotensión lo que puede significar específicamente impedir o reducir la aparición de un episodio de HMN. Como se ha señalado previamente, la hipotensión mediada neuralmente es un fallo para mantener el aumento apropiado de la presión arterial y/o el ritmo cardiaco que conduce a vértigo y desmayos. El tratamiento de la HMN puede incluir el tratamiento de un paciente que ha sido diagnosticado previamente con hipotensión mediada neuralmente y padece episodios de vértigo y/o desmayos. En tales realizaciones, el tratamiento puede comprender prevenir la reaparición de vértigo y/o desmayos o puede comprender reducir la aparición de vértigo y/o desmayos. El tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente también puede incluir el tratamiento de pacientes que no han sido diagnosticados expresamente con HMN pero se sabe que padecen incidencias de vértigo y/o desmayos que pueden ser indicativas de hipotensión mediada neuralmente. Por ejemplo, es común en los pacientes que padecen enfermedades, tales como síndrome de fatiga crónica y fibromialgia, mostrar los síntomas indicativos de hipotensión mediada neuralmente. Ya que los pacientes han sido diagnosticados con la otra afección, es común para dichos pacientes no estar diagnosticados expresamente con hipotensión mediada neuralmente. Independientemente, tales pacientes también pueden beneficiarse de los procedimientos de tratamiento descritos en este documento.

10

15

20

25 Ya que la hipotensión mediada neuralmente presenta otros síntomas además de vértigo y desmayos, el tratamiento de acuerdo con la invención también puede incluir prevenir o reducir la aparición de un síntoma de la HMN. Por consiguiente, la invención incluye tratar a un paciente que padece hipotensión mediada neuralmente previniendo o reduciendo la aparición de un síntoma seleccionado entre el grupo que consiste en vértigo, desmayos, aturdimiento, fatiga, dolores musculares, cefaleas, confusión y náuseas. En realizaciones específicas, el tratamiento puede probarse por un paciente que sea capaz de realizar actividades cotidianas (incluyendo sentarse durante períodos prolongados, permanecer de pie durante períodos prolongados, sentarse y permanecer de pie de forma intermitente) sin mostrar un síntoma de hipotensión mediada neuralmente. En una realización preferida, el tratamiento puede probarse por un paciente que es capaz de realizar dichas actividades cotidianas sin mostrar ningún síntoma de la hipotensión mediada neuralmente. Preferiblemente, el paciente puede realizar actividades cotidianas sin mostrar ningún síntoma durante un periodo de al menos un día, al menos dos días, al menos tres días, al menos cuatro días, al menos cinco días, al menos seis días, al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres, o al menos cuatro semanas, siendo dichos márgenes de tiempo consecutivos (por ejemplo, al menos dos días consecutivos, al menos dos semanas consecutivas, etc.). En otra realización, el tratamiento puede probarse por un paciente que sea capaz de realizar dichas actividades cotidianas sin padecer periodos de vértigo o desmayos. Preferiblemente, el tratamiento es eficaz para limitar cualquier aparición de un síntoma de hipotensión mediada neuralmente a menos de una aparición por día, menos de una aparición por semana, menos de una aparición por dos semanas, menos de una aparición por tres semanas, o menos de una aparición por cuatro semanas.

30

35

40

La hipotensión mediada neuralmente puede diagnosticarse usando la denominada "prueba de la mesa inclinada", que revela una caída de la presión arterial y puede revelar una caída del ritmo cardiaco. En algunos casos, la hipotensión mediada neuralmente se diagnostica sólo por una caída de la presión arterial. En otros casos, dicho diagnóstico se hace únicamente cuando una caída de la presión arterial también acompaña a una caída del ritmo cardiaco. La prueba de la mesa inclinada mide el ritmo cardiaco y la presión arterial al estar acostado (durante el estado de reposo), y después permanecer de pie en un ángulo de 70 grados durante 45 minutos. El paciente se agacha mientras se administra la medicación, tal como isoproterenol, a través de IV para aumentar el ritmo cardiaco a aproximadamente el 10 % por encima del ritmo cardiaco en reposo, y después el paciente vuelve al ángulo de 70 grados durante 15 minutos. La medicación se aumenta para elevar adicionalmente el ritmo cardiaco, y el paciente vuelve a la posición vertical durante 10 minutos. Preferiblemente, el entorno de la prueba es tranquilo y no estimulante para eliminar distracciones. Puede requerirse que el paciente esté en ayunas después de la medianoche anterior a la prueba (para reducir la incidencia de náuseas y vómitos). El paciente está atado sobre la mesa para evitar lesiones en caso de desmayos y también para disminuir la naturaleza humana de compensar la acumulación de sangre en las piernas por "inquietud". Los signos vitales del paciente son monitorizados durante toda la prueba de la mesa inclinada, y se determina que la prueba tiene un resultado positivo para HMN si hay una caída significativa de la presión arterial y una caída del ritmo cardiaco. Como se ha indicado anteriormente, algunos médicos

45

50

55

consideran un diagnóstico positivo solamente con una caída de la presión arterial.

La droxidopa se convierte en norepinefrina por la acción de la descarboxilasa del L-aminoácido aromático DDC. Sin desear la unión con teoría alguna, se cree que la droxidopa puede ser útil para tratar la hipotensión mediada neuralmente debido a su capacidad para aumentar los niveles de norepinefrina a través del procedimiento de conversión señalado. Por ejemplo, se sabe que el cuerpo humano libera norepinefrina y epinefrina para hacer que el corazón lata y con más fuerza y para hacer que los vasos sanguíneos se tensen o constriñan para compensar los tiempos de reducción de flujo sanguíneo al cerebro. Se ha descubierto, de acuerdo con la presente invención que, en un paciente que padece hipotensión mediada neuralmente, la droxidopa puede ser útil para aumentar la norepinefrina disponible y facilitar posiblemente las respuestas reflejas necesarias para regular la presión arterial, el ritmo cardíaco y el volumen de sangre del cerebro, evitando así la aparición de síntomas de la HMN.

Las diversas combinaciones de uno o más ingredientes activos adicionales con droxidopa, en ciertas realizaciones, son particularmente beneficiosas para el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente. En ciertas realizaciones, uno o más agentes activos adicionales proporcionan un efecto conservante de la droxidopa. En otras realizaciones, uno o más agentes activos adicionales proporcionan un efecto complementario a la acción de la droxidopa, preferiblemente tratar o reducir la incidencia de la hipotensión mediada neuralmente.

En realizaciones particulares, la droxidopa se combina con uno o más inhibidores de la DDC. Una combinación de este tipo es particularmente beneficiosa para enfocar el efecto de la droxidopa en niveles crecientes de norepinefrina. Muchos inhibidores de DDC, tales como benserazida y carbidopa, no entran al sistema nervioso central. En su lugar, permanecen dentro de la periferia donde evitan la descarboxilación de compuestos (tales como levodopa o droxidopa) en los metabolitos activos (tal como norepinefrina). De esta manera, cuando se administra un inhibidor de DDC que no es del SNC en combinación con droxidopa, el inhibidor de DDC evita la descarboxilación de la droxidopa en la periferia y, por lo tanto, permite que entre más droxidopa intacta al SNC. Una vez dentro del SNC (y, de esta manera, segregada del inhibidor de DDC), la droxidopa puede convertirse en norepinefrina. Por consiguiente, la combinación de un inhibidor de DDC con droxidopa puede aumentar la capacidad eficaz de la droxidopa para proporcionar norepinefrina dentro del SNC y reducir la dosis de droxidopa necesaria para ser eficaz en el tratamiento de la hipotensión mediada neuralmente.

Como se ha indicado previamente, la catecol-O-metiltransferasa se implica directamente en el metabolismo de las catecolaminas, incluyendo dopamina, epinefrina, norepinefrina y droxidopa. Por consiguiente, al proporcionar droxidopa en combinación con un inhibidor de la COMT, la capacidad de la droxidopa para afectar a la hipotensión mediada neuralmente se conserva. Específicamente, al inhibir la acción de COMT, el compuesto inhibidor de COMT desacelera o retarda el metabolismo de la droxidopa (así como de la propia norepinefrina). Esto influye la concentración plasmática global de la droxidopa al aumentar la concentración plasmática pico (C_{max}) y la semivida de la droxidopa administrada. Esto es particularmente beneficioso porque permite dosificaciones reducidas de droxidopa sin limitar el tratamiento eficaz de la hipotensión mediada neuralmente. Por consiguiente, la presente invención también incluye estereoisómeros de los compuestos descritos en este documento, cuando proceda, individualmente o en mezcla en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, pero sin limitación, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, y combinaciones de los mismos. Dichos estereoisómeros pueden prepararse y separarse usando técnicas convencionales, haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos, o separando isómeros de los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero sin limitación, isómeros cis o isómeros trans a través de un doble enlace. Se contemplan otros isómeros entre los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden usarse en forma pura o en mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en este documento.

Se conocen diversos métodos en el estado del arte para preparar formas ópticamente activas y determinar la actividad. Dichos métodos incluyen pruebas convencionales descritas en este documento y otras pruebas similares que se conocerán en el estado del arte. Los ejemplos de procedimientos que pueden usarse para obtener isómeros ópticos de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los que se indican a continuación:

- i) separación física de cristales, por lo que los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica puede usarse particularmente cuando existan cristales de los enantiómeros separados (es decir, el material es un conglomerado), y los cristales son visualmente distintos;
- ii) cristalización simultánea, por lo que los enantiómeros individuales se cristalizan por separado a partir de una solución del racemato, posible sólo si el último es un conglomerado en estado sólido;

- iii) resoluciones enzimáticas, por lo que ocurre la separación parcial o completa de un racemato en virtud de diferentes tasas de reacción para los enantiómeros con una enzima;
- iv) síntesis enzimática asimétrica, una técnica sintética, por lo que al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;
- v) síntesis asimétrica química, por lo que el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que puede lograrse usando catalizadores quirales o auxiliares quirales;
- vi) separaciones de diastereómeros, por lo que un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Después, los diastereómeros resultantes se separan por cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más distintas, y más tarde el auxiliar quiral se elimina para obtener el enantiómero deseado;
- vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden, por lo que los diastereómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en solución del diastereómero del enantiómero deseado, o donde la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal modo que, eventualmente, en principio, todo el material se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. Después, el enantiómero deseado se libera de los diastereómeros;
- viii) resoluciones cinéticas que comprenden resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de tasas desiguales de reacción de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral no racémico en condiciones cinéticas;
- ix) síntesis enantioespecífica de precursores no racémicos, por lo que el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales, y donde la integridad estereoquímica no está o está sólo mínimamente comprometida durante el transcurso de la síntesis;
- x) cromatografía líquida quiral, por lo que los enantiómeros de un racemato se separan en una fase líquida móvil en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede hacerse de material quiral, o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;
- xi) cromatografía de gases quiral, por lo que el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase fija quiral no racémica adsorbente;
- xii) extracción con solventes quirales, por lo que los enantiómeros se separan en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un solvente quiral particular; y
- xiii) transporte a través de membranas quirales, por lo que un racemato se pone en contacto con una fina barrera de membrana. La barrera típicamente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza impulsora, tal como concentración o presión diferencial, causa el transporte preferencial a través de la barrera de membrana. La separación ocurre como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite que sólo un enantiómero del racemato pase a través.
- El compuesto opcionalmente puede proporcionarse en una composición que esté enantioméricamente enriquecida, tal como una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está presente en exceso, en particular en cuando al 95 % o más, o al 98 % o más, incluyendo el 100 %.

Los compuestos descritos en este documento como agentes activos también pueden estar en forma de un éster, amida, sal, solvato, profármaco o metabolito siempre y cuando mantengan la actividad farmacológica de acuerdo con la presente invención. Pueden prepararse ésteres, amidas, sales, solvatos, profármacos y otros derivados de los compuestos de la presente invención de acuerdo con procedimientos generalmente conocidos en el estado del arte, tales como, por ejemplo, los procedimientos descritos por J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4^a Ed. (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992), que se incorpora en este documento por referencia.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácidos. Sin embargo, pueden ser útiles sales de ácidos farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, en la preparación y purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácidos adecuadas de acuerdo con la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzensulfónico e isetiónico. Otras sales de adición de ácidos útiles incluyen ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido salicílico, y similares. Los ejemplos particulares

- de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, 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, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos.
- 10 Una sal de adición de ácidos puede convertirse de nuevo en la base libre por tratamiento con una base adecuada. La preparación de sales básicas de restos de ácido que pueden estar presentes en un compuesto útil de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de una manera similar usando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, hidróxido cálcico, trietilamina, o similares.
- 15 Los ésteres de los compuestos de agentes activos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse a través de funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes en la estructura molecular del compuesto. También pueden prepararse amidas y profármacos usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las amidas pueden prepararse a partir de ésteres, usando reactantes de amina adecuados, o pueden prepararse a partir de anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con amoniaco o una alquil amina inferior.
- 20 Además, los ésteres y amidas de los compuestos de la invención pueden prepararse por reacción con un agente de carbonilación (por ejemplo, formiato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoilo, isocianato de metilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato potásico) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano, acetona, metanol, piridina, N,N-dimetilformamida) a una temperatura de 0 °C a 60 °C.
- 25 profármacos se preparan típicamente mediante enlace covalente de un resto, lo que da como resultado un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que es modificado por el sistema metabólico de un individuo. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, compuestos de acuerdo con la invención junto con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.
- 30 En el caso de composiciones sólidas, se entenderá que los compuestos usados en los método de la invención pueden existir de diferentes formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables y formas isotrópicas y amorfas, cada una de las cuales pretende estar dentro del alcance de la presente invención.
- 35 Si un compuesto útil como un agente activo de acuerdo con la invención es una base, la sal deseada puede prepararse por cualquier método adecuado conocido en el estado del arte, incluyendo 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 piranosidílicos, tales como ácido glucurónico y ácido galacturónico, ácidos alfa-hidroxi, tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos, tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos, tales como ácido benzoico y ácido cinnámico, ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.
- Si un compuesto descrito en este documento como un agente activo es un ácido, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en el estado del arte, incluyendo tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de un metal alcalino o 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, morfina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La presente invención además incluye profármacos y metabolitos activos de los compuestos de agente activo descritos en este documento. Cualquiera de los compuestos descritos en este documento puede administrarse como un profármaco para aumentar la actividad, la biodisponibilidad o la estabilidad del compuesto, o para alterar de otra manera las propiedades del compuesto. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente inestables en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden oxidarse, reducirse, aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshdroxilarse, hidrolizarse, deshdrolizarse, alquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, fosforilarse y/o desfosforilarse para producir el compuesto activo. En realizaciones preferidas, los compuestos de esta invención poseen actividad anti-proliferativa

contra células anormalmente proliferativas, o se metabolizan para dar un compuesto que exhibe tal actividad.

Se conocen varios ligandos de profármacos. En general, la alquilación, acilación, u otra modificación lipófila de uno o más heteroátomos del compuesto, tal como un residuo de amina libre o de ácido carboxílico, reduce la polaridad y permite el paso hacia las células. Los ejemplos de grupos de sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en el resto de amina libre y/o de ácido carboxílico incluyen, pero sin limitación, los que se indican a continuación: arilo; esteroides; carbohidratos (incluyendo azúcares); 1,2-diacilglicerol; alcoholes; acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); sulfonato éster (incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, tal como metanosulfonilo y bencilo, en los que las cápsulas pueden estar comprimidas en comprimidos o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. El porcentaje de la composición y las preparaciones puede variarse; sin embargo, la cantidad de sustancia en tales composiciones terapéuticamente útiles es preferiblemente tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Las cápsulas duras que contienen los compuestos de agente activo pueden hacerse usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Dichas cápsulas duras comprenden el compuesto, y además pueden comprender ingredientes adicionales incluyendo, por ejemplo, un diluyente sólido inerte, tal como carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín. Las cápsulas blandas de gelatina que contienen el compuesto pueden hacerse usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Dichas cápsulas blandas comprenden el compuesto, que puede mezclarse con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los comprimidos sublinguales están diseñados para disolverse muy rápidamente. Los ejemplos de dichas composiciones incluyen tartrato de ergotamina, dinitrato de isosorbida e isoproterenol HCL. Las composiciones de estos comprimidos contienen, además del fármaco, diversos excipientes solubles, tales como lactosa, sacarosa en polvo, dextrosa y manitol. Las formas de dosificación sólidas de la presente invención opcionalmente pueden revestirse, y los ejemplos de materiales de revestimiento adecuados incluyen, pero sin limitación, polímeros de celulosa (tales como acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa), acetato ftalato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y resinas metacrílicas (tales como aquellas disponibles en el mercado con el nombre comercial EUDRAGIT[®]), zeína, shellac y polisacáridos.

Composiciones pulverizadas y granulares de una preparación farmacéutica pueden prepararse usando métodos conocidos. Dichas composiciones pueden administrarse directamente a un paciente o usarse en la preparación de formas de dosificación adicionales, tal como para formar comprimidos, cápsulas cargadas, o preparar una suspensión o solución acuosa u oleosa mediante la adición de un vehículo acuoso u oleoso a las mismas. Cada una de estas composiciones además puede comprender uno o más aditivos, tales como agentes de dispersión o humectantes, agentes de suspensión y conservadores. Además, en estas composiciones pueden incluirse excipientes adicionales (por ejemplo, cargas, agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes).

Las composiciones líquidas de composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración oral pueden prepararse, envasarse y venderse en forma líquida o en forma de producto seco diseñado para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso.

Un comprimido que contiene uno o más compuestos de agente activo descritos en este documento puede fabricarse mediante cualquier procedimiento estándar conocido por un experto en la materia tal como, por ejemplo, por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más adyuvantes o ingredientes accesorios. Los comprimidos opcionalmente pueden revestirse o marcarse y pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada de los agentes activos.

Los adyuvantes o ingredientes accesorios para su uso en las composiciones pueden incluir cualquier ingrediente farmacéutico comúnmente considerado aceptable en el estado del arte, tal como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, diluyentes, tensioactivos, estabilizantes, conservantes, agentes saporíferos 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, pero sin limitación: 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 pulverizada y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro sódico y sorbitol. Los lubricantes son útiles para facilitar la fabricación de comprimidos e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato cálcico y ácido esteárico. Los disgregantes, que son útiles para facilitar la desintegración del comprimido, generalmente incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los

diluyentes, que generalmente se incluyen para proporcionar volumen al comprimido, pueden incluir difosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar pulverizado. Los tensioactivos adecuados para su uso en la composición de acuerdo con la presente invención pueden ser agentes activos de superficie aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Pueden incluirse estabilizantes en las composiciones para inhibir o aminorar las reacciones que conducen a la descomposición de los agentes activos, tales como reacciones de oxidación.

Las formas sólidas de dosificación pueden formularse para proporcionar una liberación retardada de los agentes activos, tal como por aplicación de un revestimiento. Se conocen en el estado del arte revestimientos de liberación retardada, y las formas de dosificación que contienen tales pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido. Dichos procedimientos incluyen generalmente que se aplique, después de la preparación de la forma de dosificación sólida (por ejemplo, un comprimido o comprimido encapsulado), una composición con revestimiento de liberación retardada. Una capa que se separa de la piel del receptor por una membrana semipermeable y una capa adhesiva. La administración transdérmica del fármaco puede darse a través de difusión pasiva o puede facilitarse usando electrotransporte o iontoforesis.

Las composiciones para administración rectal incluyen supositorios rectales, cremas, ungüentos y líquidos. Los supositorios pueden presentarse como los agentes activos en combinación con un vehículo generalmente conocido en el estado del arte, tal como polietilenglicol. Dichas formas de dosificación pueden estar diseñadas para desintegrarse rápidamente o durante un periodo prolongado de tiempo, y el tiempo para completar la desintegración puede variar de un corto tiempo, tal como aproximadamente 10 minutos, a un periodo prolongado de tiempo, tal como aproximadamente 6 horas.

Las composiciones tópicas pueden estar en cualquier forma adecuada y fácilmente conocida en el estado del arte para la administración de agentes activos a la superficie corporal, incluyendo por vía dérmica, bucal y sublingual. Los ejemplos típicos de composiciones tópicas incluyen ungüentos, cremas, geles, pastas y soluciones. Las composiciones para administración tópica en la boca también incluyen pastillas.

En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones descritas en este documento pueden administrarse mediante un dispositivo médico. Dicha administración puede ser generalmente a través de cualquier dispositivo médico insertable o implantable, incluyendo, pero sin limitación, endoprótesis vasculares, catéteres, catéteres de balón, derivaciones o serpentines. En una realización, la presente invención proporciona dispositivos médicos, tales como endoprótesis vasculares, cuya superficie se reviste con un compuesto o composición como se describe en este documento. El dispositivo médico de esta invención puede usarse, por ejemplo, en cualquier aplicación para tratar, prevenir, o afectar de otra manera el transcurso de una enfermedad o afección, tales como las descritas en este documento.

En otra realización de la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes activos descritos en este documento se administran de manera intermitente. La administración de la dosis terapéuticamente eficaz puede lograrse de manera continua como, por ejemplo, con una composición de liberación sostenida, o puede lograrse de acuerdo con un régimen deseado de dosificación diaria como, por ejemplo, con una, dos, tres, o más administraciones por día. Por "periodo de tiempo de discontinuación" se pretende dar a entender una discontinuación de la administración continua liberada sostenida o diaria de la composición. El periodo de tiempo de discontinuación puede ser más prolongado o más corto que el periodo de administración continua de liberación sostenida o diaria. Durante el periodo de tiempo de discontinuación, el nivel de los componentes de la composición en el tejido relevante está sustancialmente por debajo del máximo nivel obtenido durante el tratamiento. La duración preferida del periodo de discontinuación depende de la concentración de la dosis eficaz y la forma de composición usada. El periodo de discontinuación puede ser al menos 2 días, al menos 4 días o al menos 1 semana. En otras realizaciones, el periodo de discontinuación es al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más. Cuando se usa una composición de liberación sostenida, el periodo de discontinuación debe prolongarse para contribuir al mayor tiempo de residencia de la composición en el cuerpo. Como alternativa, la frecuencia de administración de la dosis eficaz de la composición de liberación sostenida por consiguiente puede reducirse. Una programación intermitente de administración de una composición de la invención puede continuar hasta que se logra el efecto terapéutico deseado y, en última instancia, el tratamiento de la enfermedad o trastorno.

La administración de la composición comprende administrar un agente farmacéuticamente activo, como se describe en este documento, o administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en este documento en combinación con uno o más agentes adicionales farmacéuticamente activos (es decir, co-administración). Por consiguiente, se reconoce que los agentes farmacéuticamente activos descritos en este documento pueden

administrarse en una combinación fija (es decir, una sola composición farmacéutica que contiene ambos agentes activos). Como alternativa, los agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse simultáneamente (es decir, composiciones separadas administradas al mismo tiempo). En otra realización, los agentes farmacéuticamente activos se administran secuencialmente (es decir, la administración de uno o más agentes farmacéuticamente activos seguida de la administración separada o uno o más agentes farmacéuticamente activos). Un experto en la materia reconocerá que el método de administración más preferido permitirá el efecto terapéutico deseado.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con la invención puede obtenerse a través de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de la composición. Por consiguiente, en una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar la hipotensión mediada neuralmente. En otra realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar un síntoma de la hipotensión mediada neuralmente. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar la aparición de la hipotensión mediada neuralmente en individuos susceptibles a HMN. Por ejemplo, como se ha indicado previamente, los pacientes que padecen el síndrome de fatiga crónica y fibromialgia con frecuencia también muestran o desarrollan síntomas de la hipotensión mediada neuralmente. Por consiguiente, es posible, de acuerdo con la invención, tratar a un paciente que padece el síndrome de fatiga crónica o fibromialgia (y, por lo tanto, susceptible a hipotensión mediada neuralmente) mediante la administración de una composición de acuerdo con la invención y así evitar la aparición de síntomas de la hipotensión mediada neuralmente.

Los agentes activos incluidos en la composición farmacéutica están presentes en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéutica de un agente activo *in vivo* en ausencia de efectos tóxicos graves. La concentración de agente activo en la composición farmacológica dependerá de las velocidades de absorción, desactivación y excreción del fármaco, así como otros factores conocidos por los expertos en el estado del arte. Debe mencionarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse adicionalmente que, para cualquier sujeto particular, los regímenes específicos de dosificación deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en este documento son únicamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de la composición reivindicada. El agente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis menores que se administrarán a intervalos variables de tiempo.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de acuerdo con la invención puede determinarse en base al peso corporal del receptor. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz puede describirse en términos de una dosis fija. Aún en realizaciones adicionales, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos desvelados en este documento puede describirse en términos de la concentración plasmática pico lograda por la administración de los agentes activos. Por supuesto, se entenderá que la cantidad terapéutica puede dividirse en varias dosificaciones fraccionadas administradas a lo largo del día. El intervalo de dosificación eficaz de sales y profármacos farmacéuticamente aceptables puede calcularse en base al peso del nucleósido de partida que se va a administrar. Si una sal o profármaco muestra actividad por sí mismo, la dosificación eficaz puede estimarse como anteriormente usando el peso de la sal o profármaco, o mediante otro medio conocido por los expertos en la materia.

Se contempla que las composiciones de la invención que comprenden uno o más agentes activos descritos en este documento se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a un mamífero, preferiblemente un ser humano. Una dosis eficaz de un compuesto o composición para el tratamiento de cualquiera de las afecciones o enfermedades descritas en este documento puede determinarse fácilmente mediante el uso de técnicas convencionales y observando de 90 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg.

Todavía en otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa puede ser incluso mayor, tal como cuando se proporciona en forma de una formulación de liberación sostenida, prolongada o continua. Como se apreciará en el estado del arte, dichas formulaciones proporcionan un aumento de la cantidad de fármaco en una sola forma de dosificación que libera lentamente el fármaco con el tiempo. Una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso en tal formulación puede calcularse a la luz de las cantidades efectivas descritas anteriormente, y la frecuencia determinada de dosificación, que de otra manera puede ser necesaria para tratar una afección determinada.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales que se combinan con droxidopa, de acuerdo con la invención, puede determinarse en relación con la cantidad de droxidopa incluida en la forma de

dosificación y la proporción deseada de droxidopa con respecto al compuesto o compuestos adicionales. Ventajosamente, la presente invención hace posible una gran flexibilidad en la formulación de las combinaciones. Por ejemplo, los efectos conservantes proporcionados por uno o más compuestos adicionales pueden permitir el uso de droxidopa en menor cantidad y aún conseguir los mismos, o mejores, efectos terapéuticos conseguidos usando droxidopa sola. Asimismo, es posible aumentar los efectos terapéuticos de droxidopa usando una cantidad de uno o más compuestos adicionales que sea menor que la dosificación típicamente recomendada para uno o más compuestos adicionales.

En una realización, la proporción de droxidopa con respecto a uno o más compuestos adicionales está en el intervalo de aproximadamente 500: 1 a aproximadamente 1: 10. En otras realizaciones, la proporción de droxidopa con respecto al compuesto, o compuestos adicionales, está en el intervalo de aproximadamente 250: 1 a aproximadamente 1: 5, de aproximadamente 100: 1 a aproximadamente 1: 2, de aproximadamente 80: 1 a aproximadamente 1: 1, de aproximadamente 50: 1 a aproximadamente 2: 1, o de aproximadamente 20: 1 a aproximadamente 3: 1.

Uno o más compuestos adicionales combinados con droxidopa de acuerdo con la invención pueden incluirse en una cantidad típicamente recomendada para el uso de los compuestos en solitario para otras indicaciones. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, es posible, de acuerdo con la invención, usar el compuesto o compuestos adicionales en cantidades que sean menores que las típicamente recomendadas, particularmente en relación con los inhibidores de la DDC, inhibidores de la COMT, inhibidores de la colinesterasa, e inhibidores de la MAO. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la DDC, un inhibidor de la COMT, un inhibidor de colinesterasa, o un inhibidor de la MAO se combinará con droxidopa que se combinará con droxidopa está en el intervalo de aproximadamente 1.

25 Procedimientos experimentales

La presente invención se describirá ahora con referencia específica a diversos ejemplos. Los siguientes ejemplos no pretenden ser limitantes de la invención y más bien se proporcionan como realizaciones ejemplares.

30 EJEMPLO 1

Propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de droxidopa

Las propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de droxidopa útiles en los procedimientos de la invención se evaluaron en ratas macho 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 que contenía carboximetilcelulosa al 1 % con emulsionante TWEEN® 80 al 0,2 %.

En la tabla 1 se muestran los pesos de droxidopa, entacapona, piridostigmina, nialamida y del vehículo proporcionado en las diversas formulaciones. En la tabla 2 se proporcionan por separado las concentraciones calculadas para cada componente. Las cantidades de entacapona, piridostigmina y nialamida usadas en las formulaciones 2 – 7 se proporcionaron como dosis "bajas" y dosis "altas" en base a la divulgación de la bibliografía acerca de los intervalos de dosificación generalmente aceptados para sus respectivas indicaciones conocidas.

Tabla 1

Formulación	Componentes de 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 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 µl) a

10

aproximadamente 5, 15 y 30 minutos, y aproximadamente 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación. La 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 µl de solución de heparina [1000 U/ml]) y después se transfirieron a una microcentrífuga.

15 Se añadió acetonitrilo (100 µl) que contenía ácido fórmico al 0,2 % a 25 µl de cada muestra de plasma en un tubo de microcentrífuga. Se añadió un patrón interno (5 µl de 3,4-dihidroxibencilamina (DHBA) a una concentración de 4 µg/ml en acetonitrilo), y las muestras se agitaron vorticialmente y se centrifugaron para precipitar la proteína. El sobrenadante se transfirió a un vial de automuestreo 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

20

líquida de alta resolución (HPLC) Agilent 100. Los datos se recogieron y se procesaron usando el software Analyst. El automuestreador se enfrió a 4 °C, y el volumen de inyección de la muestra fue de 5 µl. La cromatografía se realizó en una columna Waters Atlantis dC18 (25 cm x 4,6 mm, 5 µm) con precolumna. El disolvente era agua que contenía ácido fórmico al 0,2 %, y el caudal se ajustó en 0,8 ml/min.

25 En la Tabla 4 se muestra la concentración en plasma de droxidopa en las ratas sujetos de ensayo después de la administración de droxidopa sola o de combinaciones de droxidopa de acuerdo con la invención. Como un patrón, también se evaluó 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

30 los sujetos antes de la dosificación de la droxidopa o de las combinaciones de droxidopa. Como se observa en la Tabla 3, la concentración plasmática de droxidopa alcanzó una concentración máxima para todas las formulaciones en un tiempo de aproximadamente 1 – 2 horas después de la dosificación.

Tabla 3

Formulación	Concentración media de droxidopa en plasma ($\mu\text{g/ml}$) en tiempo post-dosis							
	0,083 h	0,25 h	0,5 h	1 h	2 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 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 proporciona una base comparativa de los niveles plasmáticos de noradrenalina en un sujeto no tratado.

10

Tabla 4

Formulación	Concentración de norepinefrina en plasma ($\text{pg}/\mu\text{l}$)
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 la 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 aumento 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; sin embargo, la concentración plasmática de noradrenalina se redujo en relación con el tratamiento con droxidopa sola cuando se usó 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.

Se proporcionan valores medios para diversas propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de la invención usadas en el estudio anterior en la Tabla 5. Específicamente, la Tabla 5 proporciona la semivida de eliminación terminal ($T_{1/2}$) de las formulaciones administradas, la concentración máxima observada (C_{max}) de los agentes activos en cada formulación, el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima observada ($T_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma desde el momento cero hasta el último punto de tiempo medido ($\text{AUC}_{\text{todos}}$), y el volumen de distribución observado en estado estacionario ($V_z_F_obs$). Se ha de observar que para los modelos extravasculares no se puede calcular la fracción de dosis absorbida. Por lo tanto, el $V_z_F_obs$ para tales modelos es realmente $\text{Volumen}/F$, en la que F es la fracción de dosis absorbida.

30

Tabla 5

Formulación	T _{1/2} (h)	C _{máx} (µg/ml)	T _{máx} (h)	AUC _{todos} (h µg/ml)	Vz 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 observado anteriormente, cuando se combina droxidopa con ciertos agentes activos adicionales, la combinación puede aumentar la semivida de la droxidopa, y dicho aumento puede observarse en una diversidad de rutas, tales como a través de un efecto sobre el metabolismo del fármaco, el volumen de distribución del fármaco, o una combinación de ambos. Por ejemplo, el aumento de la semivida que surge de la combinación con entacapona indica la actividad periférica para bloquear el metabolismo de la droxidopa con respecto a 3-OM-droxidopa (el metabolito principal de la droxidopa), aumentando de esta manera el tiempo de residencia de la droxidopa en el cuerpo. De forma análoga, un aumento en el volumen de distribución indica un descenso en la cantidad de fármaco disponible para los órganos de eliminación, lo que puede afectar adicionalmente a la semivida. El aumento de la semivida relacionada con la dosis relativamente alta de nialamida es sorprendente, ya que no se considera típicamente que los MAOI sean una ruta metabólica principal para la droxidopa, y es probable el resultado del aumento inesperado del volumen aparente de distribución. De forma análoga, la combinación con piridostigmina también conduce sorprendentemente a un aumento de la semivida de la droxidopa, aunque por lo general no se espera que los compuestos de colinesterasa afecten al metabolismo de la droxidopa. Se ilustra gráficamente en la figura 1 la semivida de la droxidopa cuando se administra en solitario o junto con entacapona, piridostigmina o nialamida.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso en el tratamiento de hipotensión mediada neuralmente en un paciente.
- 5 2. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente que padece hipotensión mediada neuralmente muestra un síntoma seleccionado entre el grupo que consiste en vértigo, desmayos, aturdimiento, fatiga, dolores musculares, cefaleas, confusión y náuseas, y en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir o eliminar el síntoma.
- 10 3. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente que padece hipotensión mediada neuralmente ha mostrado previamente un síntoma seleccionado entre el grupo que consiste en vértigo, desmayos, aturdimiento, fatiga, dolores musculares, cefaleas, confusión y náuseas, y en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para prevenir la reaparición del síntoma.
- 15 4. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir o eliminar la aparición de un episodio de vértigo o desmayos relacionado con la hipotensión mediada neuralmente.
- 20 5. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el vértigo o los desmayos relacionados con la hipotensión mediada neuralmente se reducen de tal forma que un episodio de vértigo o desmayos se reduce a menos de una vez por día.
6. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el vértigo o los desmayos relacionados con la hipotensión mediada neuralmente se reducen de tal forma que un episodio de vértigo o desmayos se reduce a menos de una vez por semana.
- 25 7. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente de tal forma que el paciente pueda realizar actividades cotidianas sin mostrar ningún síntoma de la hipotensión mediada neuralmente durante un periodo de al menos una semana.
- 30 8. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente administrar uno o más agentes activos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, inhibidores de la colinesterasa, antidepresivos, corticosteroides, betabloqueantes, antagonistas del receptor de la serotonina, agonistas del receptor de la serotonina, agentes antiarrítmicos, efedrina, pseudoefedrina, teofilina, metilfenidato, midodrina, y combinaciones de los mismos.
- 35 9. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que uno o más agentes activos adicionales comprenden uno o más compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa seleccionados entre el grupo que consiste en benserazida, carbidopa, difluorometildopa, α -metildopa, y combinaciones de los mismos.
- 40 10. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que uno o más agentes activos adicionales comprenden uno o más inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa seleccionados entre el grupo que consiste en entacapona, tolcapona, nitecapona, y combinaciones de las mismas.
- 45 11. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que uno o más agentes activos adicionales comprenden uno o más inhibidores de la colinesterasa seleccionados entre el grupo que consiste en piridostigmina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, edrofonio, demarcario, tiafisoivenina, fenserina, cimserina, y combinaciones de los mismos.
- 50 12. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que uno o más agentes activos adicionales comprenden uno o más inhibidores de la monoamina oxidasa seleccionados entre el grupo que consiste en isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina, lazabemida, nialamida, iproniazida, iproclozida, toloxatona, harmala, brofaromina, benmoxina, 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina, 5-metoxi- α -metiltriptamina, y combinaciones de los mismos.
- 55

13. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que uno o más agentes activos adicionales comprenden uno o más antidepresivos seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina, y combinaciones de los mismos.
14. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que los antidepresivos se seleccionan entre el grupo que consiste en fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, trazodona, venlafaxina, duloxetina, milnacipran, nefopam, bupropión, y combinaciones de los mismos.
15. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que uno o más agentes activos adicionales se formulan en la misma composición farmacéutica con droxidopa.
16. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que uno o más agentes activos adicionales se administran en una composición farmacéutica separada de la droxidopa.

FIG. 1

