

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 570**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/345 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2008 E 08769311 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2167066**

54 Título: **Droxidopa y composición farmacéutica de la misma para el tratamiento de los trastornos por déficit de atención**

30 Prioridad:

07.05.2007 US 916497 P

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

27.11.2013

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 2 431 570 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 los trastornos por déficit de atención

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente solicitud se dirige al uso de droxidopa, sola o en combinación con uno o más componentes adicionales, para el tratamiento de los trastornos por déficit de atención.

10 ANTECEDENTES

Droxidopa es un precursor de aminoácido sintético conocido de noradrenalina que se convierte directamente en noradrenalina mediante la acción de la dopa decarboxilasa (DDC). Droxidopa se usa generalmente para tratar la hipotensión ortostática (OH) y se puede clasificar como un agente antiparkinsoniano; sin embargo, se han observado múltiples actividades farmacológicas con droxidopa, que incluyen las siguientes: (1) se convierte directamente en 1-noradrenalina mediante la acción de la L-aminoácido decarboxilasa aromática, que está ampliamente distribuida en un cuerpo vivo, y de esta manera tiene un efecto de reponer la noradrenalina; (2) tiene permeabilidad limitada a través de la barrera hematoencefálica en el cerebro; (3) recupera específicamente las funciones nerviosas activadas por la noradrenalina que han disminuido en el sistema nervioso central y periférico; y (4) muestra diversas acciones, como noradrenalina, mediante los receptores de adrenalina en diversos tejidos.

Los trastornos del ánimo forman una categoría de problemas de salud mental que incluye todos los tipos de depresión y se denominan algunas veces trastornos afectivos. Los tipos más comunes de trastornos del ánimo incluyen: trastorno depresivo mayor, que se define como un periodo de al menos dos semanas de un ánimo deprimido o irritable o una disminución notable en el interés o placer en las actividades usuales, junto con otros signos de un trastorno del ánimo, distimia (trastorno distímico), que se define como un ánimo deprimido o irritable de grado bajo crónico durante al menos un año; depresión maníaca (trastorno bipolar), que se define como al menos un episodio de un ánimo deprimido o irritable y al menos un periodo de un ánimo maníaco (persistentemente elevado); trastorno del ánimo debido a una dolencia médica general (tal como cáncer, lesiones, infecciones, y enfermedades médicas crónicas), que puede desencadenar síntomas de depresión; y trastorno del ánimo inducido por sustancias, en el que los síntomas de depresión están presentes debido a los efectos de la medicación, drogodependencia, exposición a toxinas, u otras formas de tratamiento.

Dependiendo de la edad y del tipo de trastorno del ánimo presente, una persona puede presentar diferentes síntomas de depresión. Los siguientes son los síntomas más comunes de un trastorno del ánimo, sin embargo cada individuo puede experimentar los síntomas de manera diferente. Los síntomas pueden incluir: sensaciones persistentes de tristeza; sensaciones de desesperanza o de impotencia; tener baja autoestima; sensaciones inadecuadas; culpa excesiva; sensaciones de desear la muerte; pérdida de interés en las actividades usuales o las actividades que se disfrutaron alguna vez; dificultad con las relaciones; perturbaciones del sueño; cambios en el apetito o el peso; disminución de la energía; dificultades en la concentración; una disminución en la capacidad de tomar decisiones; pensamientos o intentos de suicidio; dolencias físicas frecuentes (es decir, dolor de cabeza, dolor de estómago, fatiga); huida o amenaza de huida lejos del hogar; hipersensibilidad al fracaso o al rechazo; e irritabilidad; hostilidad, o agresión. En los trastornos del ánimo, estas sensaciones parecen ser más intensas que lo que una persona puede normalmente sentir de tiempo en tiempo, y estas sensaciones tienden a continuar durante un periodo de tiempo o interfieren con el interés de un individuo por la familia, amigos, comunidad, o trabajo.

Actualmente están disponibles diversos tratamientos para los trastornos del ánimo. Los ejemplos de tratamientos actuales incluyen medicaciones antidepresivas, psicoterapia y terapia de familia. Se utilizan normalmente tres tipos principales de medicación para tratar la depresión; tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI) e inhibidores de la monoamina oxidasa (inhibidores MAO). Se sabe que las tres clases de medicaciones tienen diversos grados de eficacia de un paciente a otro. Además, se sabe que las tres clases de medicaciones producen efectos secundarios indeseables variables. Se estima que aproximadamente 44 millones de americanos experimentan un trastorno mental cada año, y que las enfermedades mentales están entre las dolencias más comunes que afectan hoy en día la salud. De acuerdo con esto sigue existiendo una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas adicionales útiles en el tratamiento de los trastornos del ánimo, particularmente, de la depresión.

El trastorno del sueño abarca una amplia gama de dolencias, que incluyen la apnea del sueño (periodos breves en los que se duerme durante los cuales se para la respiración), insomnio (que incluye dificultades para conciliar el

sueño o permanecer dormido, despertando demasiado temprano, o percepción inadecuada del estado del sueño), narcolepsia (una necesidad irresistible de dormir, en el que el ataque de sueño que dura desde aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 30 minutos se produce durante las horas del despertar), y síndrome de las piernas inquietas (una incomodidad en las piernas, sentida a menudo mientras se está intentando dormir, que puede incluir, 5 sensación de hormigueo, o sensación de pinchazos, que se puede aliviar moviendo o estimulando las piernas. Los trastornos del sueño son a menudo comórbidos con otras dolencias, tales como depresión, fibromialgia, y síndrome de fatiga crónica.

La narcolepsia, en particular, es conocida por afectar adversamente la capacidad de funcionar un individuo en la 10 vida diaria. Esta dolencia se puede clasificar con el término más amplio de hipersomnía, que abarca condiciones de ataques de sueño adicionales, tales como la hipersomnía idiopática, la hipersomnía recurrente, y la hipersomnía resultante de una dolencia médica. El "ataque de sueño" común con la narcolepsia puede producirse en cualquier momento, tal como mientras se trabaja, se lleva a cabo una conversación, o incluso conduciendo un coche. Los cuatro síntomas clásicos de narcolepsia son un sueño excesivo durante el día, cataplejía (breves episodios 15 repentinos de debilidad muscular o parálisis producidos por emociones fuertes tales como risas, cólera, sorpresa, o anticipación); parálisis del sueño (parálisis producida tras quedarse dormido o al despertar); y alucinaciones hipnagógicas (imágenes oníricas vívidas que se producen al comienzo del sueño). Se pueden producir perturbaciones en el sueño nocturno, que incluyen sacudidas y vueltas en la cama, movimientos espasmódicos de piernas, pesadillas y despertares frecuentes.

20 No existe cura conocida para la narcolepsia, pero alguna evidencia sugiere que la dolencia puede estar vinculada a anomalías en la irrigación sanguínea en el cerebro. Véase Joo y col., Neuroimage (2005), 28(2): p. 410-416. Una somnolencia excesiva durante el día se trata normalmente con fármacos estimulantes, tales como metilfenidato (por ejemplo, RITALIN®), dextroanfetamina (por ejemplo, DEXTROSTAT® o DEXEDRINE®), metanfetamina 25 (DESOXYN®), pemolina (CYLERT®), mazindol (SANOEX®), así como el modafinilo estimulante "no estimulante" (PROVIGIL®). La cataplejía y otros síntomas del sueño REM se tratan a menudo con medicaciones antidepresivas tales como venlafaxina (EFFEXOR®), fluoxetina (PROZAC®), reboxetina (EDRONAX®), imipramina (TOFRANIL®), despiramina (NORPRAMIN® o PERTOFRAN®), protriptilina (TRIPTIL® o VIVACTIL®), y atomoxetina (STRATERRA®). En el mejor de los casos, las medicaciones conocidas reducen los síntomas, pero no los eliminan 30 por completo. Además, dichos tratamientos farmacéuticos tienen a menudo efectos secundarios indeseables. De esta manera, sigue habiendo una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas adicionales útiles en el tratamiento de los trastornos del sueño, en particular la narcolepsia.

El insomnio se describe normalmente como la dificultad para iniciar y/o mantener el sueño, pero el término se utiliza 35 algunas veces para indicar cualquiera y todas las etapas y tipos de pérdida del sueño. La dolencia descrita mediante el término insomnio puede realmente abarcar múltiples tipos de pérdida del sueño. El insomnio de comienzo del sueño (conocido también como síndrome de la fase de sueño retrasada) es un trastorno en el que el episodio de sueño principal se retrasa en relación con el tiempo horario deseado de sueño que da como resultado síntomas de insomnio de comienzo del sueño o dificultad en el despertar a la hora deseada, el insomnio idiopático es una 40 incapacidad a largo plazo (a menudo toda la vida) de obtener un sueño adecuado, que se debe presumiblemente a una anomalía en el control neurológico del sistema de despertar del sueño. En dichas dolencias, el insomnio es duradero, comienza comúnmente en la niñez temprana, y algunas veces existe desde el nacimiento. El insomnio psicofisiológico es un trastorno de tensión somatizado (es decir, conversión de la ansiedad en síntomas físicos) y asociación aprendida para evitar el sueño que da como resultado una dolencia de insomnio y un funcionamiento 45 disminuido asociado durante la vigilia.

El tratamiento del insomnio puede variar dependiendo de las necesidades concretas del paciente. La mayoría de medicaciones para tratar el insomnio son sedantes (es decir, hipnóticos) u otros fármacos inductores del sueño, tales como relajantes musculares y depresores del SNC. Los adyuvantes para dormir de venta libre incluyen 50 antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina, o doxilamina) que tienen el efecto secundario de producir somnolencia. Los ejemplos de adyuvantes del sueño con receta incluyen zolpidem AMBIEN®, zalepon (SONATA®), y eszopiclona (LUNESTA®). Dichas medicaciones se prescriben en general (o se sugieren en relación con fármacos OTC) solo para uso en un corto lapso de tiempo. En ausencia de tratamiento del fármaco, se han sugerido también algunos procedimientos para inducir el sueño. Los procedimientos utilizados para el tratamiento incluyen la 55 modificación del comportamiento, seguir buenas prácticas de higiene del sueño y una terapia ligera.

La atención al trastorno de déficit está oficialmente reconocida por la American Psychiatric Association como el trastorno atención por déficit/hiperactividad, o AD/HD, aunque la mayoría de personas dejan a un lado, e incluso algunos profesionales, utilizan todavía los términos separados de trastorno por déficit de atención (ADD) o trastorno

de hiperactividad con déficit de atención (ADHD). Muchos investigadores piensan que el AD/HD se divide adecuadamente en tres subtipos de acuerdo con las principales características asociadas con el trastorno: falta de atención, impulsividad, e hiperactividad. Los tres subtipos son: AD/HD de tipo predominantemente combinado; AD/HD de tipo predominantemente de falta de atención; y AD/HD de tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo.

5

Los tres subtipos tienen en cuenta que algunos pacientes con AD/HD tienen poco o ningún comportamiento de inhibición que dé pocos o ningún problema para sentarse o mantener una conducta inhibitoria, pero pueden manifestar predominantemente falta de atención y, como resultado, tienen gran dificultad para estar o permanecer concentrados en una tarea o actividad. Otros con AD/HD pueden ser capaces de prestar atención a una tarea pero dejan de centrarse debido a que pueden ser predominantemente hiperactivos-impulsivos y, de esta manera, tienen problemas en controlar el impulso y la actividad. El subtipo más prevalente es el tipo combinado, y los pacientes con este subtipo tienen síntomas significativos de las tres características.

10

El AD/HD es una discapacidad del desarrollo neurobiológicamente basada, pero no se conocen actualmente causas específicas para la dolencia. Algunas evidencias sugieren que el trastorno se transmite genéticamente en muchos casos y es el resultado de un desequilibrio o deficiencia química en determinados neurotransmisores. Otras evidencias sugieren que el AD/HD es parcialmente un resultado de la hipoperfusión de regiones específicas del cerebro (por ejemplo, un resultado de flujo sanguíneo cerebral regional bajo). Véase Lou, Henriksen, y Bruhn, Archives of Neurology (1984), 41(8). Los profesionales que diagnostican AD/HD utilizan los criterios diagnósticos definidos por la American Psychiatric Association (1994) en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; la cuarta edición de este manual, conocida como DSM-IV, se distribuyó en mayo de 1994. Los criterios en el DSM-IV, y otras características diagnósticas esenciales, son los signos de AD/HD. Las características principales asociadas con la discapacidad son la falta de atención, hiperactividad, e impulsividad.

15

20

25

Un paciente con AD/HD se describe normalmente como que tiene una capacidad de atención limitada y que es propenso a la falta de concentración, donde falta de concentración y falta de atención no son sinónimos. La falta de concentración se refiere a la capacidad de atención limitada y a la facilidad con la cual algunos pacientes llevar a cabo tareas. La atención, por otra parte, es un proceso que tiene diferentes partes, que incluyen la focalización (encontrar alguna cosa en la cual prestar la atención), selección (encontrar alguna cosa que necesita de atención en un momento determinado) y mantenimiento (prestar atención durante un lapso de tiempo prologado según sea necesario). La atención incluye también resistencia (evitar cosas que desvían la atención cuando ésta se necesita) y cambio (desplazar la atención hacia alguna cosa que la necesite). Los síntomas de la falta de atención, tal como se relacionan en la DMSV-IV, incluyen; fracasar a menudo en proporcionar una intensa atención a detalles, o cometer fallos en los deberes escolares, trabajo, u otras actividades por falta de cuidado; tener a menudo dificultades para mantener la atención en tareas o actividades lúdicas; a menudo no parecen prestar atención cuando se les habla directamente; a menudo no siguen las instrucciones y no consiguen acabar los deberes escolares, tareas, u obligaciones en el lugar del trabajo (sin que esto se deba a un comportamiento de oposición o insuficiencia para comprender las instrucciones); teniendo a menudo dificultades para organizar las tareas y actividades, evitando, con desagrado, o siendo reluctante a menudo a involucrarse en tareas que requieran un esfuerzo mental sostenido (tales como los deberes escolares, o el trabajo en casa), perdiendo de forma frecuente los objetos necesarios para desempeñar tareas o actividades (por ejemplo, juguetes, encargos escolares, lápices, libros, o herramientas, distrayéndose a menudo fácilmente debido a estímulos externos, y olvidando completamente a menudo las actividades diarias.

30

35

40

45

Una actividad excesiva es el signo más visible del AD/HD. Los síntomas de la hiperactividad, como se relacionan en la DMSV-IV, incluyen: a menudo, mover nerviosamente las manos o pies o estar inquieto en el asiento, dejando a menudo el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que sigan sentados; sentarse o levantarse a menudo excesivamente en situaciones en las que no es adecuado (en adolescentes o adultos, puede limitarse a sensaciones subjetivas de inquietud); teniendo dificultad a menudo en jugar o desempeñar actividades de ocio con tranquilidad; estando a menudo "en el disparadero" o actuando a menudo como si "se estuviera impulsado por un motor", y hablando a menudo excesivamente.

50

La impulsividad en los pacientes con AD/HD abarca normalmente actuar antes de pensar debido a que tienen dificultades para esperar o retrasar la gratificación. La impulsividad lleva a estos pacientes a hablar fuera de turno, interrumpir a otros, e involucrarse en tareas que en principio parecen arriesgadas. Un niño puede cruzar la calle sin mirar o trepar a árboles muy altos. Aunque dicho comportamiento es arriesgado, el paciente no es una persona que se arriesgue, sino que más bien, tiene una gran dificultad en controlar el impulso. Los síntomas de impulsividad, que se relacionan en la DSM-IV, incluyen: responder impulsivamente a menudo o responder antes de que se hayan completado las preguntas, teniendo dificultad a menudo en esperar el turno, y a menudo interrumpir o entrometerse

55

con otros.

Se han homologado muchas medicaciones para uso en el tratamiento de AD/HD, sin embargo, se ha reconocido generalmente que estimulantes tales como metilfenidato (por ejemplo, RITALIN®) y dextroanfetamina (por ejemplo, 5 DEXTROSTAT® o DEXEDRINE®), son el tratamiento farmacéutico más eficaz. Otros tratamientos farmacéuticos incluyen atomoxetina (STRATTERA®), bupropion (WELLBUTRIN®), y alfa-2-agonistas, tales como clonidina (CATAPRES®). El AD/HD es más prevalente en niños, y muchos padres encuentran indeseable tratar a sus hijos mediante la administración de estimulantes. Además, pueden existir efectos secundarios indeseables, tales como disminución del apetito, insomnio, aumento de ansiedad, y/o irritabilidad. De acuerdo con esto, sigue existiendo una 10 necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas adicionales útiles en el tratamiento de AD/HD.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de diversos trastornos por 15 déficit de atención. Las composiciones farmacéuticas comprenden generalmente droxidopa sola o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. La invención se dirige además a droxidopa para el uso en un procedimiento de tratar una dolencia que comprende administrar a un sujeto que necesita de dicho tratamiento para la dolencia una composición terapéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, profármaco, o isómero de la misma farmacéuticamente aceptables, en el 20 que la dolencia es un trastorno por déficit de atención.

El procedimiento de la descripción comprende tratar un trastorno del ánimo, particularmente la depresión. Aunque la palabra depresión sola se puede utilizar en el presente documento para describir una dolencia tratada, se entiende que está previsto que la depresión se refiera a la dolencia diagnosticada de un trastorno depresivo mayor, tal como 25 se ha definido anteriormente. Pueden tratarse también otros trastornos del ánimo, tales como la distimia (trastorno distímico), depresión maníaca (trastorno bipolar), trastorno del ánimo debido a una dolencia médica general (tal como cáncer, lesiones, infecciones, y enfermedades médicas crónicas), y trastornos del ánimo inducidos por sustancias.

Los procedimientos de la descripción pueden caracterizarse particularmente como eficaces en relación a un síntoma 30 específico del trastorno del ánimo. Por ejemplo, cuando el trastorno de ánimo es depresión y el sujeto está padeciendo al menos un síntoma de depresión, la descripción se puede caracterizar como la eliminación del síntoma, reducción en la gravedad del síntoma, o reducción en la frecuencia de incidencia del síntoma. Además, la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la descripción puede 35 caracterizarse por una cantidad eficaz para conseguir la misma meta de eliminar o reducir la gravedad o la frecuencia de un síntoma.

El procedimiento de la descripción comprende tratar un trastorno del sueño. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender tratar una dolencia de hipersomnia, particularmente narcolepsia. El trastorno del sueño tratado de 40 acuerdo con la descripción puede incluir insomnio. La administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la descripción puede caracterizarse por una cantidad eficaz para evitar el síntoma evidente del trastorno del sueño (por ejemplo, para evitar episodios narcolépticos, o episodios relacionados, durante las horas del despertar o para evitar el insomnio durante las horas del sueño).

El procedimiento de la invención comprende droxidopa para su uso en el tratamiento de un trastorno por déficit de 45 atención. En las realizaciones específicas, el trastorno por déficit de atención comprende una dolencia clasificada con el título de trastorno por déficit/hiperactividad de atención (AD/HD). Como anteriormente, los procedimientos de la invención se pueden caracterizar particularmente como eficaces en relación con un síntoma específico del trastorno por déficit de atención. Por ejemplo, cuando el trastorno por déficit de atención es AD/HD y el sujeto está 50 padeciendo al menos un síntoma de AD/HD, la invención se puede caracterizar por la eliminación del síntoma, reducción en la gravedad del síntoma, o reducción en la frecuencia de la incidencia del síntoma. Además, la administración de una cantidad eficaz de una combinación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede caracterizar por una cantidad eficaz para conseguir la misma meta de eliminar o reducir la gravedad o la frecuencia de un síntoma.

55 Los procedimientos de la invención pueden incluir la administración de droxidopa sola o pueden incluir la administración de droxidopa en combinación con uno o más agentes activos adicionales. De acuerdo con esto, la invención proporciona la administración de una variedad de composiciones farmacéuticas. En determinadas realizaciones, los agentes activos adicionales útiles en combinación con droxidopa se pueden seleccionar entre el

grupo que consiste en compuestos inhibidores de la DOPA decarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, compuestos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, compuestos antidepresivos tricíclicos, compuestos inhibidores de la recaptación de la serotonina
 5 noradrenalina, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina dopamina, antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos, y sus combinaciones.

En una realización, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención comprende droxidopa y un compuesto inhibidor de la DOPA decarboxilasa. En particular, el compuesto inhibidor de la DOPA decarboxilasa
 10 puede seleccionarse entre el grupo entre el grupo de benserazida, carbidopa, difluorometildopa, α -metildopa, y sus combinaciones.

En otra realización, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención comprende droxidopa y un compuesto inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa. En particular, el compuesto inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa se puede seleccionar entre el grupo que consiste en entecapona, tolcapona, nitecapona, y sus combinaciones.
 15

En otra realización adicional, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención comprende droxidopa y un compuesto inhibidor de la colinesterasa. En particular, el compuesto inhibidor de la colinesterasa se puede seleccionar entre el grupo que consiste en piridostigmina, donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, demarcario, tiafisovenina, fenserina, edrofonio, cimserina y sus combinaciones.
 20

En otra realización más, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención comprende droxidopa y un compuesto inhibidor de la monoamina oxidasa. En particular, el compuesto inhibidor de la monoamina oxidasa se puede seleccionar entre el grupo que consiste en isocarboxazid, moclobemida, fenzelina, tranilcipromina, selegilina, nialamida, iproniazid, iproclozida, toloxatona, harmala, brofaromina, benmoxina, 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina, 5-metoxi- α -metiltriptamina, y sus combinaciones.
 25

En una realización adicional, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención comprende droxidopa y un compuesto inhibidor de la recaptación de noradrenalina. En particular, el compuesto inhibidor de la recaptación de noradrenalina se puede seleccionar entre el grupo que consiste en atomoxetina, reboxetina, viloxazina, maprotilina, bupropion, radafaxina, y sus combinaciones.
 30

En una realización más adicional, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención comprende droxidopa y un compuesto inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. En particular, el compuesto inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina y sus combinaciones.
 35

En otra realización más, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención comprende droxidopa y un compuesto antidepresivo tricíclico. En particular, el compuesto antidepresivo tricíclico se puede seleccionar entre el grupo que consiste en amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, despiramina, dibenzepina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, y sus combinaciones.
 40

En una realización particular, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención comprende droxidopa, un antidepresivo, y un compuesto inhibidor de la DOPA decarboxilasa.
 45

Cuando la droxidopa se combina con uno o más agentes activos adicionales, la administración simultánea puede ser mediante una variedad de procedimientos. 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 se pueden administrar en composiciones separadas. En dichas realizaciones, las composiciones separadas se pueden administrar en el mismo momento o estrecha proximidad entre sí. De forma alternativa, las composiciones separadas se pueden administrar en momentos diferentes, lo que puede ser deseable para optimizar los efectos de los agentes activos administrados simultáneamente.
 50

En otro aspecto, la invención se dirige específicamente a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones novedosas de agentes activos. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende droxidopa y un compuesto antidepresivo tricíclico. En realizaciones adicionales, la composición puede comprender además un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos
 55

inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuesto inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, compuestos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, compuestos antidepresivos tricíclicos, compuestos inhibidores de la recaptación de la serotonina noradrenalina, compuestos
5 inhibidores de la recaptación de la noradrenalina dopamina, antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos, y sus combinaciones. En una realización particular, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende: droxidopa; un compuesto antidepresivo tricíclico; y un compuesto inhibidor de la DOPA descarboxilasa.

10 En otro aspecto adicional, la presente invención se dirige a droxidopa para uso en un procedimiento para tratar a un paciente que padece de una dolencia que surge al menos parcialmente de un flujo de sangre reducido en el cerebro, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad de droxidopa que es terapéuticamente eficaz para aumentar el flujo de sangre en el cerebro y de esta manera tratar la dolencia. La dolencia es un trastorno por déficit de atención.

15

Al llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con este aspecto de la invención, la droxidopa se puede combinar con uno o más agentes activos adicionales. En algunas realizaciones, el agente activo adicional se puede seleccionar entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, compuestos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, compuestos antidepresivos tricíclicos, compuestos inhibidores de la recaptación de la serotonina noradrenalina, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina dopamina, antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos, y sus combinaciones.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Habiendo descrito de esta manera la invención en términos generales, se hará referencia ahora a los dibujos que la acompañan en los que:

30 La FIG. 1 es una gráfica que ilustra el tiempo promedio inmóvil de 11 grupos de ratones (10 en cada grupo) tratados con 11 composiciones diferentes en un ensayo de giro forzado de murinos, para determinar los efectos depresores de las composiciones; y

La FIG. 2 es una representación gráfica que ilustra los puntos de datos reales en la escala de tiempo inmóvil de
35 todos los ratones evaluado en el ensayo de giro forzado de murinos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se describirá ahora la invención de forma más completa haciendo referencia a partir de ahora a diversas
40 realizaciones. Estas realizaciones se proporcionan con el fin de que la divulgación sea potente y completa, y que va a transmitirse completamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica. De hecho, la invención puede realizarse de muchas formas diferentes y no debe tomarse como limitada a las realizaciones que se muestran en el presente documento; más bien, estas realizaciones se proporcionan con el fin de que esta divulgación satisfaga los requerimientos legales aplicables. Tal como se usa en la memoria descriptiva, y en las reivindicaciones adjuntas, las
45 formas singulares “un” “uno”, “el” incluyen los referentes plurales a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y droxidopa para uso en los procedimientos que se pueden usar para el tratamiento de una variedad de trastornos que pueden encontrar una base en la regulación de la actividad del SNC y, de esta manera, puede incluir un determinado nivel de interconectividad. En particular, las
50 composiciones y procedimientos se pueden usar en el tratamiento de los trastornos por déficit de atención. El tratamiento puede comprender el uso de droxidopa como un agente activo individual. En otras realizaciones, el tratamiento puede comprender el uso de droxidopa en combinación con uno o más agentes activos adicionales. Los ejemplos de dichas combinaciones se dan a conocer en la Publicación de la Solicitud de la patente de los Estados Unidos 2008/0015181. La composición farmacéutica específica (o composiciones) utilizada en la invención, y
55 droxidopa para uso en los procedimientos de tratamiento proporcionados por la invención, se describen adicionalmente a continuación.

I. Definiciones

- El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento significa grupos hidrocarburo saturados, lineales, ramificados, o cíclicos, alquilo se refiere a grupos que comprenden 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₈”), 1 a 16 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₁₆”), o 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₄”). En realizaciones específicas, alquilo se refiere a metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, y 2,3-dimetilbutilo. El alquilo sustituido se refiere a alquilo sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en halo (por ejemplo, Cl, F, Br, e I); alquilo halogenado (por ejemplo CF₃, 2-Br-etilo, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, o CF₂CF₃); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; amino; ácido fosfónico; fosfato; y fosfonato.
- El término “heteroalquilo” tal como se usa en el presente documento significa restos alquilo en los que al menos un átomo C está sustituido con un átomo no de carbono, tales como N, O, o S.
- El término “alqueno” tal como se usa en el presente documento significa restos alquilo en los que al menos un enlace C-C está sustituido por un doble enlace. En las realizaciones concretas, alqueno se refiere a grupos que comprenden 1 a 10 átomos de carbono (“alqueno C₁₋₁₀”), 1 a 6 átomos de carbono (“alqueno C₁₋₆”) o 1 a 4 átomos de carbono (“alqueno C₁₋₄”). En realizaciones específicas, alqueno puede ser vinilo, alilo, 1-propeno, 2-propeno, 1-butenilo, 3-butenilo, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 4-hexeno, o 5-hexeno.
- El término “heteroalqueno” tal como se usa en el presente documento significa restos alqueno en los que al menos un átomo de C está sustituido con un átomo no de carbono, tal como N, O, o S.
- El término “alquino” tal como se usa en el presente documento significa restos alquilo en los que al menos un enlace C-C saturado está sustituido por un triple enlace. En las realizaciones concretas, alquino se refiere a grupos que comprenden 1 a 10 átomos de carbono (“alquino C₁₋₁₀”), 1 a 6 átomos de carbono (“alquino C₁₋₆”) o 1 a 4 átomos de carbono (“alquino C₁₋₄”). En realizaciones específicas, alquino puede ser etino, 1-propino, 2-propino, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 4-hexino, o 5-hexino.
- El término “heteroalquino” tal como se usa en el presente documento significa restos alquino en los que al menos un átomo C está sustituido con un átomo no de carbono, tal como N, O, o S.
- El término “alcoxi” tal como se usa en el presente documento significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada unidos mediante un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo), en el que alquilo se ha descrito anteriormente. En las realizaciones particulares, alcoxi se refiere a grupos unidos a oxígenos que comprenden 1 a 10 átomos de carbono (“alcoxi C₁₋₁₀”). En realizaciones adicionales, alcoxi se refiere a grupos unidos a oxígeno que comprenden 1 a 8 átomos de carbono (“alcoxi C₁₋₈”), 1 a 6 átomos de carbono (“alcoxi C₁₋₆”), o 1 a 4 átomos de carbono (“alcoxi C₁₋₄”).
- El término “halo” o “halógeno” tal como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo, o yodo.
- El término “arilo” tal como se usa en el presente documento significa un anillo estable de carbono monocíclico, bicíclico, o tricíclico de hasta 8 miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático, tal como se define mediante la regla $4n + 2$ de Hückel. Los grupos arilo a modo de ejemplo de acuerdo con la invención incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, y bifenilo. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfórico, fosfato, o fosfonato.
- Los términos “aralquilo” y “arilalquilo” tal como se usa en el presente documento significan un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente unido a la molécula mediante un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente.
- Los términos “alcarilo” y “alquilarilo” tal como se usa en el presente documento significan un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente unido a la molécula mediante un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente.
- El término “acilo” tal como se usa en el presente documento significa un éster de ácido carboxílico en el que el resto no carbonilo del grupo éster se selecciona entre un alquilo lineal, ramificado, o cíclico o un alquilo inferior; alcoxilalquilo que incluye metoximetilo; aralquilo que incluye bencilo; ariloxialquilo tal como fenoximetilo; arilo que incluye fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; ésteres de sulfonato tales como alquilo a aralquil sulfonilo que incluyen metanosulfonilo; mono, di, o trifosfato éster; trilito o monometoxitritilo; bencilo

sustituido; triarilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o difenilmetilsililo. Grupos arilo en los ésteres comprenden óptimamente un grupo fenilo.

5 El término "amino" tal como se usa en el presente documento significa un resto representado por la estructura NR₂, e incluye aminas primarias, y aminas secundarias y terciarias sustituidas por alquilo (es decir, alquilamino). De esta manera, R₂ puede representar dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo, o un átomo de hidrógeno y un resto alquilo.

10 Los términos "alquilamino" y "arilamino" tal como se usan en el presente documento significan un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

El término "hidroxialquilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo tal como se ha descrito anteriormente que incluye uno o más grupos hidroxilo del anterior.

15 El término "análogo" tal como se usa en el presente documento significa un compuesto en el que se han sustituido uno o más átomos individuales o grupos funcionales, tanto con un átomo diferente como con un grupo funcional diferente, proporcionando generalmente una sensibilización a un compuesto con propiedades similares.

20 El término "derivado" tal como se usa en el presente documento significa un compuesto que está formado a partir de un compuesto de partida similar uniendo otra molécula o átomo al compuesto de partida. Además, los derivados de acuerdo con la invención, abarcan uno o más compuestos formados a partir del compuesto precursor mediante la adición de uno o más átomos o moléculas o mediante la combinación de dos o más compuestos precursores.

25 El término "profármaco" tal como se usa en el presente documento significa cualquier compuesto que, cuando se administra a un mamífero, se convierte de forma completa o en parte en un compuesto de la invención.

30 El término "metabolito activo" tal como se usa en el presente documento significa un compuesto fisiológicamente activo que es el resultado del metabolismo de un compuesto de la descripción o de uno de sus profármacos, cuando dicho compuesto o profármaco se administra a un mamífero.

35 Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento son indistintos y significan una concentración de un compuesto de acuerdo con la invención, o una de sus variantes biológicamente activa, suficiente para estimular el efecto terapéutico deseado de acuerdo con los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento.

40 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento significa un vehículo que se usa convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración, y/o el efecto sanitario de un agente biológicamente activo.

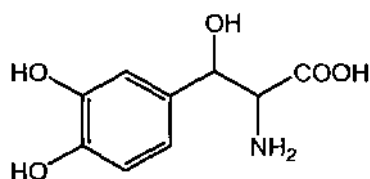
45 El término "administración intermitente" tal como se usa en el presente documento significa la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con la invención, seguida por un periodo de tiempo de interrupción, que a continuación se continúa por otra administración de una dosis terapéuticamente eficaz, y así sucesivamente.

45 II Agentes activos

50 La presente invención proporciona composiciones y procedimientos farmacéuticos de diversas condiciones que utilizan dichas composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente droxidopa como un agente activo. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes activos adicionales.

A. Droxidopa

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



(1)

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 mediante los términos comunes DOPS, treo-DOPS, y L-DOPS.

5 El compuesto puede ser ópticamente activo y puede proporcionarse en diversas formas, que incluyen L-treo-DOPS, D-treo-DOPS, L-eritro-DOPS, y D-eritro-DOPS. Los compuestos pueden existir también en la forma racémica. Se prefiere generalmente el isómero L-treo de acuerdo con la presente invención, sin embargo, la invención abarca también composiciones y procedimientos de uso que incorporan las otras formas de droxidopa. De acuerdo con esto, tal como se usa a lo largo de la presente divulgación, el término "droxidopa" se pretende que abarque cualquier
10 isómero aislado o purificado (por ejemplo, el isómero L-treo), así como las formas racémicas de droxidopa.

Se puede preparar droxidopa útil de acuerdo con la invención mediante una variedad de procedimientos convencionales, que incluyen procedimientos particularmente útiles para aislar el isómero L de droxidopa. Véanse, por ejemplo La Patente de los Estados Unidos N°. 3.920.728; la Patente de los Estados Unidos N°. 4.319.040; la
15 Patente de los Estados Unidos N°. 4.480.109; la Patente de los Estados Unidos N°. 4.562.263; la Patente de los Estados Unidos N°. 4.699.879; la Patente de los Estados Unidos N°. 5.739.387; y la Patente de los Estados Unidos N°. 5.864.041.

La presente invención abarca también composiciones que comprenden uno o más ésteres, amidas, sales, solvatos,
20 profármacos, o isómeros de droxidopa farmacéuticamente aceptables. En una realización, la invención implica el uso de ésteres de droxidopa que permiten retardar o retrasar la decarboxilación de droxidopa resultante de la degradación hidrolítica o enzimática de la unión del éster. Como reconocerá un experto en la técnica, se puede formar un éster de droxidopa sustituyendo el hidrógeno en el grupo carboxílico del éster con cualquier grupo formador de éster adecuado. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N° 5.288.898 da a conocer diversos
25 ésteres de N-metilfenilserina, que incluyen ésteres de metilo, ésteres de etilo, ésteres de n-propilo, ésteres de isopropilo, ésteres de n-butilo, ésteres de isobutilo, ésteres de terc-butilo, ésteres de n-pentilo, ésteres de isopentilo, ésteres de n-hexilo, y similares, y la presente invención abarca dichos ésteres, así como otros ésteres. Se dan a conocer ejemplos adicionales de grupos formadores de ésteres que podrían usarse de acuerdo con la invención en la patente de los Estados Unidos N° 5.864.041. De acuerdo con esto, los compuestos de la presente invención
30 abarcan concretamente un éster de droxidopa, incluyendo los ésteres que están N sustituidos y los ésteres que no están N sustituidos.

B. Agentes activos adicionales

35 Tal como se ha señalado anteriormente, en determinadas realizaciones, las composiciones para uso de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden comprender uno o más agentes activos además de droxidopa. Se describen a continuación diversos agentes activos preferidos que se pueden combinar con droxidopa para el tratamiento de las dolencias señaladas en el presente documento. Por supuesto, dicha divulgación no debe verse como limitante del alcance de los agentes activos adicionales que se pueden combinar con droxidopa. Más bien, se
40 pueden usar los compuestos activos adicionales, particularmente los compuestos identificados como útiles para el tratamiento de las enfermedades del ánimo, trastornos del sueño, o trastornos por déficit de atención, o para tratar, evitar, o mejorar los síntomas asociados con dichos trastornos, además de los compuestos dados a conocer específicamente en el presente documento.

45 En una realización concreta, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos inhibidores de la DOPA decarboxilasa (DDC), DDC cataliza la decarboxilación de levodopa (L-DOPA o 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina) y 5-hidroxitriptófano (5-HTP) para dar como resultado dopamina y serotonina, respectivamente. De forma similar, DDC cataliza la conversión de droxidopa en noradrenalina. Los compuestos inhibidores de DDC evitan las conversiones anteriormente señaladas y son útiles en combinación con fármacos
50 precursores (tales como droxidopa) para focalizar la conversión en el sistema nervioso central y de esta manera aumentar la concentración de droxidopa en el SNC.

Se puede utilizar cualquier compuesto reconocido normalmente como inhibidor o disminuidor de la actividad de DDC

de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de compuestos inhibidores de DDC útiles de acuerdo con la invención comprenden benserazida, carbidopa, difluorometildopa, α -metildopa, y sus combinaciones.

En realizaciones adicionales, un agente activo utilizado 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 "compuestos inhibidores de COMT"). La catecol-O-metiltransferasa cataliza la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina con diversos compuestos de catecol (por ejemplo, catecolaminas), que incluyen dopamina, epinefrina, noradrenalina, y droxidopa. La enzima COMT es importante en la inactivación extraneuronal de las catecolaminas y fármacos con estructuras de catecol, y es generalmente una de las enzimas más importantes implicadas en el metabolismo de las catecolaminas y sus metabolitos. Está presente en la mayoría de tejidos, incluyendo el sistema nervioso periférico y el central.

Los inhibidores de COMT retardan el metabolismo y la eliminación de los compuestos de catecol aumentando su vida media. De acuerdo con esto, los compuestos inhibidores de COMT pueden funcionar para aumentar los niveles de los compuestos de catecol que se producen naturalmente, así como alterar la farmacocinética de los compuestos de catecol administrados (tales como L- β -3,4-dihidroxifenilalanina (LDOPA), un precursor inmediato de dopamina, utilizado generalmente para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson). Los inhibidores de COMT pueden actuar periféricamente (tal como el compuesto entacapona), mientras que otros (tales como tolcapona) son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y actuar de esta manera central y periféricamente.

Se puede utilizar cualquier compuesto reconocido generalmente como inhibidor de COMT como un agente activo adicional de acuerdo con la invención. Los ejemplos no limitantes de compuestos inhibidores de COMT útiles en combinación con la droxidopa de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: [(E)-2-ciano-N,N-dietil-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)propenamida], denominado también entacapona (COMTAN®); 4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona, denominado también tolcapona (TASMAR®); y 3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)metileno-2,4-pentanediona, denominado también nitecapona. Además de los anteriores ejemplos, la patente de los estados Unidos N° 6.512.136 (la divulgación de la cual se incorpora en el presente documento por referencia) describe diversos compuestos de 2-fenil-1-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-etanona que pueden ser útiles como inhibidores de COMT de acuerdo con la invención. Igualmente, la patente de los Estados Unidos N° 4.963.590; el documento GB 2 200 109; la patente de los Estados Unidos N° 6.150.412; y el documento EP 237 929, describe cada uno grupos de compuestos inhibidores de COMT que podrían ser útiles de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con otra realización de la invención, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos que inhiben al menos parcialmente la función de la colinesterasa. Dichos compuestos inhibidores de la colinesterasa pueden denominarse como compuestos anticolinesterasa. Los compuestos inhibidores de la colinesterasa pueden ser reversibles o no reversibles. La presente invención abarca de manera preferible cualquier compuesto que se pueda considerar compuesto inhibidor reversible de la colinesterasa (inhibidores tanto competitivos como no competitivos). Los inhibidores de la colinesterasa no reversibles encuentran uso como pesticidas (tales como diazinon y Sevin) y armas químicas (tales como tabin y sarín) y no son preferidos de acuerdo con la presente invención.

Se entiende que los inhibidores de la colinesterasa incluyen compuestos que aumentan los niveles de acetilcolina (o un agonista colinérgico), reduciendo o evitando generalmente la actividad de los compuestos químicos implicados en la descomposición de la acetilcolina, tal como acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la colinesterasa pueden incluir también compuestos que tienen otros mecanismos de acción, tales como la estimulación de la liberación de la acetilcolina, potenciar la respuesta de los receptores de la acetilcolina, o potenciar la liberación de la hormona del crecimiento inducida por la hormona de liberación de la gonadotropina (GNRH). Además, los compuestos inhibidores de la colinesterasa pueden actuar potenciando la transmisión gangliónica.

Cualquier compuesto reconocido generalmente como inhibidor de la colinesterasa (o un compuesto anticolinesterasa) puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de compuestos inhibidores de la colinesterasa útiles en combinación con droxidopa para preparar composiciones de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: 3-dimetilcarbamoiloxi-1-metilpiridinio, denominado también piridostigmina (MESTINON® o Regonol); (6)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, denominado también donepezil (ARICEPT®); (S)-N-etil-3-((1-dimetil-amino)etil)-N-metilfenil-carbamato, denominado también rivastigmina (Exelon); (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2] benzazepin-6-ol, denominado también galantamina (REMINYL® o RAZADYNE®); 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, denominado también tacrina (COGNEX®); (m-hidroxifenil) trimetilamonio metilsulfato dimetilcarbamoato, denominado también neostigmina; dimetil éster del ácido 1-hidroxi-2,2,2-tricloroetilfosfónico,

denominado también metrifonato o triclorofon; metilcarbamato éster 1,2,3,3A,8,8A-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-[2,3-b]-indol-5-ol, denominado también fisostigmina; dicloruro de [oxalilbis (iminoetileno)]-bis-[(o-clorobencil) dietilamonio], denominado también ambenonio (MYTELASE®); etil (m-hidroxifenil) dimetilamonio, denominado también edrofonio (ENLON®); demarcario; tiafisovenina; fenserina; y cimserina.

5

Más generalmente, los compuestos útiles como inhibidores de la colinesterasa de acuerdo con la invención pueden comprender compuestos de carbamato, particularmente fenilcarbamatos, compuestos de organofosfato, piperidinas, y derivados de fenantrina. La invención comprende además inhibidores de la colinesterasa que son ésteres de carbamoilo, tal como se da a conocer en la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos N° 2005/0096387.

10

Los anteriores grupos de compuestos, y compuestos específicos se proporcionan para ejemplificar los tipos de compuestos inhibidores de la colinesterasa que son útiles de acuerdo con la invención y no deben verse como limitantes de la invención. La invención puede incorporar diversos inhibidores de la colinesterasa adicionales, incluyendo los compuestos descritos en los siguientes documentos: Brzostowska, Malgorzata, y col.

15

"Phenylcarbamates of (-)-Eseroline, (-)-N1-Noreseroline and (-)-Physovenol: Selective Inhibitors of Acetyl and, or Butyrylcholinesterase." *Medical Chemistry Research*. (1992) Vol. 2, 238-246; Flippen-Anderson, Judith L., y col. "Thiaphysovenol Phenylcarbamates: X-ray Structures of Biologically Active and Inactive Anticholinesterase Agents." *Heterocycles*. (1993) Vol. 36, N°. 1; Greig, Nigel H., y col. "Phenserine and Ring C Hetero-Analogues: Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease." *Medicinal Research Reviews*. (1995) Vol. 15, N°. 1, 3-31; He,

20

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 Precursor Protein and Amyloid β -Peptides in Alzheimer's Disease." *Acta Neurologica Scandinavica*. (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-

25

dimentyl-1H-indol-2-ol." *Helvetica Chimica ACTA*. (1994) Vol.77; Yu, Qian-sheng, y col. "Total Syntheses and Anticholinesterase 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; and Yu, Q.S., y col. "Novel Phenserine-Based-Selective Inhibitors of Butyrylcholinesterase for Alzheimer's Disease." Reprinted with permission from *J. Med.*

30

Chem., 20 de mayo de 1999, 42, 1855-1861.

Un agente activo usado en combinación con droxidopa de acuerdo con la invención puede seleccionarse particularmente del grupo de compuestos reconocidos como compuestos antidepresivos. Tal como se usa en el presente documento, un antidepresivo puede referirse a cualquier medicación psiquiátrica u otra sustancia

35

(incluyendo nutrientes y hierbas) usada para tratar un trastorno del ánimo, particularmente depresión y/o distimia. Los ejemplos no limitantes de antidepresivos de acuerdo con la invención incluyen inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), inhibidores de la recaptación de la noradrenalina (NRI), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI), compuestos antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina noradrenalina (SNRI), conocidos también como inhibidores 5-HT-NE de la recaptación duales, inhibidores de la recaptación de la noradrenalina dopamina (NDRI), y antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NASSA).

40

De acuerdo con otra realización más de la invención, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos que inhiben al menos parcialmente la función de la monoamina oxidasa. Los

45

inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI) comprenden una clase de compuestos que se entiende que inhiben la actividad de la monoamina oxidasa, una enzima que se encuentra generalmente en el cerebro y el hígado del cuerpo humano, que funciona para romper los compuestos de monoamina, normalmente a través de la desaminación.

50

Existen dos isoformas de compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa, MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A desamina preferentemente las monoaminas que se producen normalmente como neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, melatonina, epinefrina, noradrenalina, y dopamina). De esta manera, MAOI se han prescrito históricamente como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, tales como agorafobia y ansiedad social. La isoforma MAO-B desamina preferentemente la feniletilamina y las aminas traza. La dopamina se desamina igualmente por ambas isoformas. MAOI puede ser reversible o no reversible y puede ser selectiva para una isoforma específica. Por ejemplo, se conoce la moclobimida MAOI (conocida también como Manerix o Aurorix) se sabe que es aproximadamente tres veces más selectiva para MAO-A que MAO-B.

55

Cualquier compuesto generalmente reconocido como MAOI puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Los

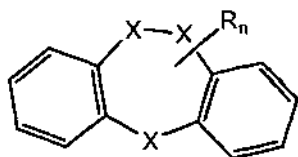
ejemplos no limitantes de MAOI útiles en combinación con droxidopa para preparar composiciones de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: isocarboxazid (MARPLAN®); moclobemida (Aurorix, Manerix, or Moclodura); fenelzina (NARDIL®); tranilcipromina (PARNATE®); selegilina (ELDEPRYL®, EMSAM®, o 1-deprenil); lazabemida; nialamida; iproniazid (marsilid, iprozid, ipronid, rivivol, o propilniazida); iproclozida; toloxatona; harmala; brofaromina (Consonar); benmoxina (Neuralex); y determinadas triptaminas, tal como 5-MeO-DMT (5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeOAMT (5-metoxi- α -metiltriptamina).

De acuerdo con otra realización más adicional de la invención, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI). Los NRI son conocidos también como inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARI) y generalmente funcionan para elevar el nivel de la noradrenalina en el sistema nervioso central (SNC) inhibiendo la recaptación de la noradrenalina procedente de la llave sináptica en el terminal neuronal presináptico. La noradrenalina es una catecolamina y la feniletilamina, que funciona como neurotransmisor, se sabe que afecta a muchas dolencias.

Se puede usar cualquier compuesto típicamente reconocido como inhibidor de la recaptación de noradrenalina en el SNC de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de NRI útiles de acuerdo con la invención comprenden atomoxetina (STRATTERA®), reboxetina (EDRONAX®, VESTRA®, o NOREBOX®), viloxazina (EMOVIT®, VIVALAN®, VIVARINT®, o VIVILAN®), maprotilina (DEPRILEPT®, LUDIOMIL®, o PSYMION®), bupropion (WELLBUTRIN® o ZYBAN®), y radafaxina. Señalar que se puede clasificar también bupropion como inhibidor de la recaptación de noradrenalina dopamina, tal como se describe a continuación.

En otra realización adicional, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos inhibidores de la recaptación (SSRI). Los ejemplos no limitantes de los SSRI útiles de acuerdo con la invención comprenden fluoxetina (PROZAC®), paroxetina (PAXIL®), citalopram (CELEXA®), escitalopram (LEXAPRO®), fluvoxamina (LUVOX®), y sertralina (ZOLOFT®).

En determinadas realizaciones de la invención, se puede combinar droxidopa con uno o más compuestos que son reconocidos como antidepresivos tricíclicos. Los antidepresivos tricíclicos son una clase de compuestos antidepresivos que se pueden describir como incluyendo cualquier compuesto que presenta actividad antidepresiva y que tiene una fórmula química que incluye una estructura de tres anillos fusionada. En determinadas realizaciones, un antidepresivo tricíclico para combinación con droxidopa (y opcionalmente uno o más compuestos adicionales) comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (2).



(2)

35

en la que X es C, N, O, u S; R es un sustituyente presente en uno, dos, o los tres átomos no fusionados del anillo central (siendo cada sustituyente independiente del otro) y se selecciona entre el grupo de H, carbonilo, halo, amino, alquilo heteroalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo o heteroalquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo o heteroalquinilo opcionalmente sustituido, alcarilo o aralquilo opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, y arilo opcionalmente sustituido; y n es un entero entre 0 y 6.

En determinadas realizaciones, se selecciona un antidepresivo tricíclico para uso de acuerdo con la presente invención entre el grupo que consiste amitriptilina (ELAVIL®), amoxapina, butriptilina, clomipramina (ANAFRANIL®), despiramina (NORPRAMIN®), dibenzepina, dosulepina, doxepina (SINEQUAN®), imipramina (TOFRANIL®), lofepramina, nortriptilina (PAMELOR® o AVENTYL®), protriptilina (VIVACTYL®), trimipramina (SURMONTIL®), y sus combinaciones

En realizaciones específicas, se selecciona un antidepresivo tricíclico utilizado de acuerdo con la presente invención del grupo que consiste en amitriptilina, butriptilina, clomipramina, despiramina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, y sus combinaciones.

En una realización particularmente preferida, se selecciona un antidepresivo tricíclico utilizado de acuerdo con la invención entre el grupo que consiste en amitriptilina, butriptilina, nortriptilina, protriptilina, y sus combinaciones.

Los antidepresivos tricíclicos pueden ser un agente activo particularmente útil de acuerdo con la invención en combinación con droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos tal como se describe en el presente documento. En particular, los antidepresivos tricíclicos son una clase de compuestos de acuerdo con la invención que tienen una amplia aplicabilidad a través de diversas dolencias que se pueden tratar utilizando las combinaciones de la invención.

10 Por supuesto, se reconoce bien que los compuestos tricíclicos de la invención se pueden usar en el tratamiento de la depresión. Los antidepresivos tricíclicos se han mostrado también útiles en el tratamiento de algunos trastornos del sueño. Por ejemplo, protriptilina, clomipramina, e imipramina pueden suprimir el sueño REM, volviéndolos de esta manera útiles en la prevención de la narcolepsia. Además, tal como se proporciona en el informe de 2007 de la American Academy of Sleep Medicine (AASM), los antidepresivos tricíclicos son útiles para tratar otras hipersomnias
15 de origen central, incluyendo la cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas, y la parálisis del sueño (véase Morgenthaler y col., Sleep (2007), 30(12): 1705-1727).

Además, los antidepresivos tricíclicos pueden ser útiles en el tratamiento de las dolencias de AD/HD, que se cree que están al menos parcialmente producidas por interrupciones bruscas en el suministro de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal del cerebro. Los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptación de estos neurotransmisores y se utilizan habitualmente en pacientes para los cuales los psicoestimulantes son ineficaces o están contraindicados. Los TCA son particularmente útiles para ayudar a limitar la hiperactividad y la impulsividad en los pacientes de AD/HD.

25 En realizaciones adicionales de la invención, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos inhibidores de la recaptación de la serotonina noradrenalina (SNRI). Como el nombre implica, SNRI afecta los niveles de serotonina y noradrenalina en el SNC. Se puede utilizar cualquier compuesto utilizado de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de SNRI útiles de acuerdo con la invención comprenden venlafaxina (EFFEXOR®), desvenlafaxina (PRISTIQ®), milnacipran (DALCIPRAN®), y
30 duloxetina (CYMBALTA®).

De acuerdo con realizaciones adicionales, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina dopamina (NDRI). Un ejemplo de dichos compuestos es bupropion (WELLBUTRIN®). Tal como se ha señalado anteriormente, este compuesto se puede
35 clasificar también como sencillamente un NRI. Bupropion y su metabolito, radafaxina, puede presentar inhibición de noradrenalina y dopamina.

En realizaciones más adicionales, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA). Los ejemplos no limitantes, específicos de
40 dichos compuestos incluyen mirtazapina (REMERON®) y maprotolina (LUDIOMIL®).

Otro grupo de compuestos que tienen propiedades antidepresivas que se pueden combinar con droxidopa de acuerdo con la invención es el de los compuestos de benzoxazocina, tales como nefopam (que incluye (+)-nefopam. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos N° 2006/0019940, da a conocer
45 compuestos de benzoxazocina que pueden presentar inhibición de la recaptación de serotonina, noradrenalina, y dopamina, y dichos compuestos son útiles de acuerdo con la presente invención.

Además de los anteriores compuestos, se pueden combinar incluso tipos adicionales de compuestos con droxidopa de acuerdo con la invención. Los ejemplos no limitantes de agentes activos adicionales que se pueden combinar con
50 droxidopa incluyen: estabilizantes del ánimo (tales como litio, olanzipina, verapamil, quetiapina, lamotrigina, carbamazepina, valproato, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, y ziprasidona); antipsicóticos (tales como haloperidol y otras butirofenonas, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, y otras fenotiazinas, y clozapina); antagonistas del receptor de la serotonina (antagonistas de 5-HT₂ y 5-HT₃) (tales como trazodona, ondansetron, tropisetron, katenserina, metisergide, ciproheptadina, y pizotifeno); agonistas de receptor (agonistas del receptor de 5-HT_{1A}) (tales como buspirona o BUSPAR®); estimulantes [tales como cafeína, ADDERALL®, metilfenidato (METADATE®, RITALIN®, o CONCERTA®), pemolina (CYLERT®), dextroanfetamina (DEXEDRINE®, DEXTROSTAT®, o FOCALIN®), metanfetaminas (DESOXYN®), mazindol (SANOREX®), o modafinilo (PROVIGIL®)]; y gamma-hidroxi-butilato (GHB) (XYREM®).

Aunque los anteriores compuestos se describen en términos de clases de compuestos y compuestos específicos, se entiende que existe un solapamiento sustancial entre determinadas clases de compuestos (tales como entre estabilizantes del ánimo, antipsicóticos, antidepresivos, y antagonistas del receptor de la serotonina). De esta manera, los compuestos específicos que ejemplifican una clase específica de compuestos pueden identificarse también de forma adecuada con una o más clases adicionales de compuestos. De acuerdo con esto, las anteriores clasificaciones no deben verse como limitantes del alcance de los tipos de compuestos útiles en combinación con droxidopa para tratar las dolencias descritas en el presente documento.

Aunque se han dado a conocer anteriormente algunos ejemplos específicos de agentes activos para uso en combinación con droxidopa, dichos compuestos no deben verse como limitantes de la invención. Más bien, cualquier fármaco generalmente reconocido como siendo antidepresivo, antinarcótico, antiinsomnico, o de tratamiento de AD/HD se puede usar en combinación 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 las dolencias señaladas.

En realizaciones específicas, los agentes activos descritos anteriormente se pueden combinar de tal manera que droxidopa se combine con al menos un agente activo adicional para uso en el tratamiento de los trastornos del ánimo, trastornos del sueño, o trastornos por déficit de atención. En algunas realizaciones, droxidopa se puede combinar solo con un agente activo adicional. En otras realizaciones, droxidopa se puede combinar con dos o más agentes activos adicionales. Además, cuando dos o más agentes activos adicionales se combinan con droxidopa, los agentes activos adicionales se pueden seleccionar entre los mismos o diferentes grupos de compuestos (por ejemplo, dos antidepresivos tricíclicos o un antidepresivo tricíclico y un inhibidor de DDC). Los ejemplos no limitantes de combinaciones específicas abarcadas por la invención abarcan las siguientes:

- 25 a) droxidopa + un compuesto inhibidor de DDC;
- b) droxidopa + un compuesto inhibidor de COMT;
- 30 c) droxidopa + un compuesto inhibidor de la colinesterasa;
- d) droxidopa + un antidepresivo seleccionado entre el grupo de MAOI, NRI, SSRI, tricíclicos, SNRI, NDRI, y NASSA;
- e) droxidopa + un compuesto inhibidor de DDC + un antidepresivo seleccionado entre el grupo de MAOI, NRI, SSRI, tricíclicos, SNRI, NDRI, y NASSA;
- 35 f) droxidopa + un compuesto inhibidor de COMT + un antidepresivo seleccionado entre el grupo de MAOI, NRI, SSRI, tricíclicos, SNRI, NDRI, y NASSA;
- 40 g) droxidopa + un compuesto inhibidor de la colinesterasa + un antidepresivo seleccionado entre el grupo de MAOI, NRI, SSRI, tricíclico, SNRI, NDRI, y NASSA;
- h) droxidopa + un compuesto inhibidor de DDC + un antidepresivo tricíclico;
- 45 i) droxidopa + un compuesto inhibidor de COMT + un antidepresivo tricíclico;
- j) droxidopa + un compuesto inhibidor de la colinesterasa + un antidepresivo tricíclico;
- k) droxidopa + un MAOI + un antidepresivo tricíclico
- 50 l) droxidopa + un NRI + un antidepresivo tricíclico;
- m) droxidopa + un SSRI + un antidepresivo tricíclico;
- n) droxidopa + uno o más de benserazida, carbidopa, difluorometildopa, y α -metildopa + uno o más de amitriptilina, butriptilina, nortriptilina, y protriptilina;
- 55 o) droxidopa + uno o más de entecapona, tolcapona, y nitecapona + uno o más de amitriptilina, butriptilina, nortriptilina, y protriptilina;

p) droxidopa + uno o más de piridostigmina, donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, edrofonio, demarcario, tífisovenina, fenserina, y cimserina + uno o más de amitriptilina, butriptilina, nortriptilina, protriptilina;

5 q) droxidopa + uno o más de isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina, lazabemida, nialamida, iproniazid, iproclozida, toloxatona, harmala, brofaromina, y benmoxina + uno o más de amitriptilina, butriptilina, nortriptilina, protriptilina;

r) droxidopa + uno o más de atomexetina, reboxetina, viloxazina, maprotilina, bupropion, y radafaxina + uno o más
10 de amitriptilina, butriptilina, nortriptilina, protriptilina;

s) droxidopa + uno o más de fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, y sertralina + uno o más de amitriptilina, butriptilina, nortriptilina, protriptilina;

15 t) droxidopa + un compuesto inhibidor de DDC + uno o más compuestos inhibidores de COMT, un compuesto inhibidor de la colinesterasa, y un antidepresivo;

u) droxidopa + un compuesto inhibidor de DDC + un compuesto inhibidor de COMT; y

20 v) droxidopa + uno o más de benserazida, carbidopa, difluorometildopa, y α -metildopa + uno o más de entacapona, tolcapona, y nitecapona.

III: Procedimientos de tratamiento

25 La presente descripción se refiere a un procedimiento para el tratamiento de los trastornos del ánimo. De forma específica, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de la depresión. Los procedimientos de la invención comprenden generalmente administrar droxidopa a un paciente que padece de depresión. La descripción comprende administrar droxidopa a un paciente que presenta los síntomas de, o al que se le ha diagnosticado que padece de depresión.

30

La depresión está normalmente asociada con reducidos niveles de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina, y los caminos para aumentar los niveles de neurotransmisores en el del cerebro pueden ser eficaces en el tratamiento de la depresión. Las intervenciones sobre la depresión han incluido de esta manera inhibidores de la recaptación de neurotransmisores; sin embargo, muchos inhibidores de la recaptación producen también efectos secundarios indeseables (por ejemplo, cambios de peso, perturbaciones del sueño, y disfunción sexual).

35

Droxidopa se convierte a noradrenalina mediante la acción de la L-aminoácido decarboxilasa aromática conocida como DDC. Se piensa que droxidopa es útil para tratar los trastornos del ánimo, y particularmente la depresión, debido a su capacidad de aumentar los niveles de noradrenalina mediante el procedimiento de conversión señalado.

40

Debido a que la depresión (y otros trastornos del ánimo) pueden estar vinculados a reducidos niveles de noradrenalina, los tratamientos que aumentan la cantidad disponible de noradrenalina, particularmente en el SNC, son beneficiosos para tratar dichas dolencias.

Los trastornos del ánimo, tales como la depresión, pueden diagnosticarse cuando un paciente presenta
45 determinados síntomas de dichos trastornos. Tal como se ha señalado anteriormente, los síntomas de un trastorno del ánimo pueden incluir sensaciones persistentes de tristeza, sensaciones de desesperanza o desamparo; que tiene baja autoestima; sensación de inadecuado; exceso de culpa, sensaciones de desear morir; pérdida de interés en las actividades usuales o en las actividades de las que se disfrutó alguna vez; dificultad con las relaciones; perturbaciones del sueño; cambios en el apetito o el peso; disminución de la energía; dificultad de concentración;
50 una disminución en la capacidad de tomar decisiones pensamientos o intentos suicidas; quejas físicas frecuentes (es decir, dolor de cabeza, dolor de estómago, fatiga); huida o amenaza de huida del hogar; hipersensibilidad al fracaso o al rechazo; e irritabilidad, hostilidad, o agresión. De acuerdo con esto, el tratamiento de un trastorno del ánimo de acuerdo con la presente invención puede incluir eliminar o reducir la frecuencia o la gravedad de cualquiera de los síntomas señalados u otros síntomas puestos de manifiesto por un profesional médico al hacer el
55 diagnóstico de un trastorno del ánimo. De acuerdo con esto, en algunas realizaciones, la presente invención comprende tratar a un paciente que presenta al menos un síntoma de un trastorno del ánimo administrando al paciente droxidopa sola, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales tal como se describe en el presente documento, en una cantidad eficaz para eliminar o reducir la frecuencia o la gravedad del síntoma. En las realizaciones concretas, el trastorno del ánimo es depresión. En otras realizaciones, la invención puede describirse

de forma específica como eliminando o reduciendo la frecuencia o la gravedad de uno cualquiera de los síntomas específicos de un trastorno del ánimo que se ha proporcionado anteriormente. En una realización, el procedimiento comprende eliminar o reducir la frecuencia o la gravedad de un síntoma específico de depresión. En dichas realizaciones, el procedimiento puede comprender administrar droxidopa sola o en combinación con uno o más agentes activos adicionales tal como se describe en el presente documento. Puede establecerse la eficacia de los procedimientos inventivos mediante el análisis de un paciente tratado, mediante la autoinformación del paciente tratado, o mediante un diagnóstico de tratamiento eficaz proporcionado por un profesional médico tras evaluar al paciente tratado.

10 La descripción se refiere a un procedimiento para el tratamiento de los trastornos del sueño. De forma específica, la descripción se refiere a un procedimiento para el tratamiento de cualquier dolencia clasificada como hipersomnia (que incluye narcolepsia, con o sin cataplejía, hipersomnia idiopática, hipersomnia recurrente, e hipersomnia resultante de una dolencia médica). La descripción se refiere a un procedimiento para el tratamiento del insomnio. Los procedimientos de la descripción comprenden generalmente administrar droxidopa a un paciente que padece de
15 una dolencia de hipersomnia o que padece de insomnio.

Aunque el procedimiento de tratamiento puede describirse como sigue en términos de una dolencia de hipersomnia específica o de narcolepsia, debe entenderse que el procedimiento inventivo abarca también el tratamiento de otras dolencias de hipersomnia, tal como se ha proporcionado anteriormente. Tal como se ha apuntado anteriormente, la
20 narcolepsia se trata normalmente con estimulantes y antidepresivos (es decir, composiciones útiles para aumentar el estado de alerta y reducir la fatiga). De acuerdo con esto, la narcolepsia (y particularmente sus síntomas, tales como la cataplejía) pueden estar asociados con niveles reducidos de neurotransmisores, tales como noradrenalina y caminos para aumentar los niveles de neurotransmisores en el cerebro pueden ser eficaces en el tratamiento de la narcolepsia. Como droxidopa se convierte directamente en noradrenalina, se cree que es útil para tratar los
25 trastornos del sueño, y particularmente la narcolepsia, debido a su capacidad para aumentar los niveles de noradrenalina mediante los procesos de conversión señalados.

El insomnio puede estar asociado con niveles anormalmente elevados de noradrenalina. De acuerdo con esto, el uso de uno fármacos que normalicen los niveles de noradrenalina puede ser útil para tratar el insomnio.

30 El tratamiento de un trastorno del sueño de acuerdo con la presente descripción puede incluir un cese completo del trastorno del sueño o puede incluir reducir la frecuencia o la gravedad del trastorno del sueño. Por ejemplo, el tratamiento de la narcolepsia de acuerdo con la invención puede evidenciarse por una ausencia completa de episodios narcolépticos durante un periodo de tiempo específico, una reducción en la frecuencia de episodios
35 narcolépticos o una reducción en la gravedad de un episodio narcoléptico. Un “episodio narcoléptico” o un “episodio narcoléptico” se entiende que significa la incidencia de uno cualquiera o más de los siguientes síntomas conocidos de narcolepsia; somnolencia excesiva durante el día; cataplejía, parálisis del sueño; y alucinaciones hipnagógicas.

El tratamiento de la narcolepsia de acuerdo con la descripción es eficaz para conseguir la ausencia completa de cualquier acontecimiento narcoléptico durante un tiempo de al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al
40 menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 7 días, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, o al menos 1 año. La presente descripción comprende de esta manera tratar a un paciente que padece de episodios narcolépticos recurrentes, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente droxidopa sola, o
45 en combinación con uno o más agentes activos adicionales tal como se describe en el presente documento, en una cantidad eficaz para conseguir la ausencia completa de un acontecimiento narcoléptico durante un tiempo tal como se ha descrito anteriormente. De esta manera, el tratamiento puede ser eficaz para conseguir la ausencia completa de uno cualquiera de los síntomas de narcolepsia presentados anteriormente por el paciente.

50 El tratamiento del insomnio de acuerdo con la descripción puede evidenciarse de forma similar por una ausencia completa de cualquier síntoma de insomnio durante un periodo de tiempo específico, una reducción en la frecuencia de episodios de insomnio, o una reducción en la gravedad de un episodio de insomnio. Tal como se ha apuntado anteriormente, el insomnio puede evidenciarse por diversos síntomas. En algunos pacientes, el insomnio se presenta como la incapacidad de quedarse dormido durante algunas horas tras retirarse a dormir el paciente a una
55 hora normal. Por ejemplo, en un paciente que se retira normalmente a dormir a las 10 p.m., un episodio de insomnio puede presentarse como la incapacidad de quedarse dormido hasta 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, o incluso un lapso mayor de tiempo tras retirarse inicialmente a dormir. Los episodios de insomnio pueden presentarse normalmente durante 2 o más días consecutivos, 3 o más días consecutivos, 4 o más días consecutivos, 5 o más días consecutivos, 6 o más días consecutivos, 7 o más días consecutivos, o incluso un lapso de tiempo mayor. En

otros casos, el insomnio puede presentarse siendo capaz de quedarse inicialmente dormido, pero el sueño se puede interrumpir por uno o más despertares durante el periodo de sueño, acompañados a menudo por la incapacidad de quedarse dormido de nuevo durante 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, o incluso un lapso mayor de tiempo.

5 El tratamiento del insomnio de acuerdo con la descripción es eficaz para conseguir la ausencia completa de cualquier episodio de insomnio. Los episodios específicos del insomnio se pueden evitar durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, o al menos 1 año. La presente descripción comprende de esta manera tratar a un paciente que padece episodios recurrentes de insomnio, en el que el
10 procedimiento comprende administrar al paciente droxidopa sola, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales tal como se describe en el presente documento, en una cantidad eficaz para conseguir la ausencia completa de dificultad para quedarse dormido o despertares recurrentes durante el sueño tal como había presentado anteriormente el paciente.

15 El tratamiento puede ser eficaz para reducir la frecuencia de episodios del insomnio. En particular, el tratamiento puede ser eficaz para reducir la frecuencia de episodios de insomnio de no más de 1 episodio durante el curso de 1 semana, no más de un episodio durante el curso de 2 semanas, no más de 1 episodio durante el curso de 3 semanas, no más de un episodio durante el curso de 4 semanas, no más de un episodio durante el curso de 5 semanas, no más de un episodio durante el curso de 6 semanas, no más de un episodio durante el curso de 2
20 meses, o no más de un episodio durante el curso de un año del paciente. La presente descripción comprende tratar a un paciente que padece de episodios recurrentes de insomnio, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente droxidopa sola, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales tal como se describe en el presente documento, en una cantidad eficaz para reducir la frecuencia de la incidencia de dificultad en quedarse dormido o los despertares recurrentes durante el sueño tal como había presentado anteriormente el paciente.

25 El tratamiento puede ser eficaz para reducir la gravedad de un episodio de insomnio. Por ejemplo, el tratamiento puede ser eficaz de tal manera que, si el paciente no sufre un episodio de insomnio, los síntomas del episodio son menos graves que los anteriormente padecidos. Por ejemplo, se puede reducir la gravedad de la dificultad para quedarse dormido de tal manera que el paciente sea capaz de dormirse en menos de 1 hora, menos de 45 minutos,
30 menos de 30 minutos, menos de 20 minutos, o menos de 15 minutos. Igualmente, se pueden reducir en la gravedad los despertares frecuentes de tal manera que un paciente se despierte menos de 5 veces, menos de 4 veces, menos de 3 veces, o menos de 2 veces durante un periodo de sueño de 8 horas. Además, si un paciente padece de despertares frecuentes durante el sueño que continúan hasta despertar, la gravedad de la dolencia se reduce de tal manera que el paciente sea capaz de retomar el sueño en un tiempo de menos de 1 hora, menos de 45 minutos,
35 menos de 30 minutos, menos de 20 minutos, o menos de 15 minutos. La presente descripción comprende de esta manera tratar a un paciente que padece de episodios recurrentes de insomnio, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente droxidopa sola, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales tal como se describe en el presente documento, en una cantidad eficaz para reducir la gravedad de los episodios de insomnio tal como se ha descrito anteriormente. De esta manera, el tratamiento puede ser eficaz para reducir la
40 gravedad de uno cualquiera o más de los síntomas de insomnio anteriormente presentados por el paciente.

La invención proporciona droxidopa para uso en un procedimiento para el tratamiento de los trastornos por déficit de atención (AD/HD). Los procedimientos de la invención comprenden de esta manera administrar droxidopa a un paciente que padece de AD/HD.

45 Históricamente, los estimulantes (que afectan a los niveles de la dopamina del SNC) han sido el fármaco de elección para el tratamiento del AD/HD; sin embargo, investigaciones recientes indican otras clases de agentes farmacéuticos que pueden ser también eficaces. Por ejemplo, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó recientemente el uso del NRI STRATTERA® (atomoxetina) para el tratamiento de AD/HD, que indica compuestos capaces de
50 aumentar los niveles de la noradrenalina disponible, se piensa que es útil para tratar el AD/HD debido a su capacidad de aumentar los niveles de noradrenalina mediante el procedimiento de conversión señalado.

Como con los trastornos del ánimo, AD/HD puede diagnosticarse cuando un paciente presenta determinados síntomas del trastorno. De acuerdo con esto, el tratamiento de AD/HD de acuerdo con la presente invención puede
55 incluir eliminar o reducir la frecuencia o la gravedad de cualquiera de los síntomas señalados u otros síntomas detectados por un profesional médico que diagnostica un trastorno de AD/HD. De acuerdo con esto, en algunas realizaciones, la presente invención comprende tratar a un paciente que presenta al menos un síntoma de AD/HD administrando al paciente droxidopa sola, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales tal como se describe en el presente documento, en una cantidad eficaz para eliminar o reducir la frecuencia o la gravedad de

uno cualquiera de los síntomas específicos de AD/HD tal como se describe en el presente documento. En dichas realizaciones, el procedimiento puede comprender administrar droxidopa sola o en combinación con uno o más agentes activos adicionales tal como se describe en el presente documento. Puede establecerse la eficacia de los procedimientos inventivos mediante el análisis de un paciente tratado, mediante la autoinformación del paciente tratado, o a través de un diagnóstico del tratamiento eficaz proporcionado por un profesional médico tras evaluar al paciente tratado.

Es sorprendente que un único fármaco, tal como droxidopa, pueda encontrar uso en el tratamiento de los trastornos por déficit de atención. Tal como se ha apuntado anteriormente, droxidopa es útil para aumentar los niveles de noradrenalina, particularmente en el SNC. Dicho aumento en los niveles de noradrenalina, además del efecto directo del neurotransmisor, puede tener también efectos indirectos que pueden ser beneficiosos de acuerdo con la presente invención. Aunque sin pretender quedar vinculado a teoría alguna, el aumento de la presión sanguínea resultante del aumento de los niveles de noradrenalina (particularmente en el SNC debido a la conversión de droxidopa) puede conducir a un aumento en el flujo sanguíneo en el cerebro. Esto puede tener un efecto significativo sobre una variedad de dolencias. Por ejemplo, depresión, narcolepsia, y AD/HD se han relacionado con un flujo sanguíneo cerebral reducido (rCBF). Aunque centrándose sobre la narcolepsia, un reciente estudio de Joo y col., *Neuroimage* (2005), 28(2): p. 410-416 ha dado a conocer que una irrigación sanguínea cerebral anómala puede explicar las principales características de la narcolepsia, incluyendo la cataplejía, inestabilidad emocional (es decir, depresión), y el déficit de atención. Otros estudios clínicos con compuestos, tales como metilfenidato, que aumentan el flujo sanguíneo cerebral regional (perfusión) se ha encontrado que mejoran el AD/HD. Véanse Lee, y col., *Hum. Brain Mapp.*, (2005), 24(3): 157-164, y Kim, y col., *Yonsei Med J.*, (2001), 42(1): 19-29. De forma sorprendente, la presente invención ha encontrado que un único fármaco, tal como droxidopa, puede formar un vínculo para proporcionar un tratamiento satisfactorio de una variedad de dolencias en las que el flujo cerebral reducido puede ser un factor subyacente.

La presente invención puede abarcar de esta manera particularmente droxidopa para uso en los procedimientos de tratar pacientes que padecen de dolencias que surgen al menos parcialmente de un flujo de sangre reducido en una o más partes del encéfalo, tales como el cerebro. El procedimiento puede comprender concretamente administrar al paciente droxidopa sola, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, el agente administrado (por ejemplo, droxidopa) o agentes (por ejemplo, droxidopa + al menos un agente adicional) es una cantidad terapéuticamente eficaz que funcionará para aumentar el flujo sanguíneo cerebral (por ejemplo, flujo sanguíneo cerebral) y de esta manera tratar la dolencia.

Las diversas combinaciones de uno o más agentes activos adicionales con droxidopa, en determinadas realizaciones, son también beneficiosas para tratar las dolencias descritas en el presente documento. En determinadas realizaciones, el uno o más agentes activos adicionales proporcionan un efecto conservante sobre la droxidopa. En realizaciones adicionales, el uno o más agentes activos adicionales proporcionan un efecto complementario a la acción de la droxidopa, eliminando o reduciendo preferiblemente la frecuencia o la gravedad de uno o más de los síntomas asociados con las dolencias descritas en el presente documento.

En realizaciones concretas, droxidopa se combina con uno o más inhibidores de DDC. Dicha combinación es particularmente beneficiosa para focalizar el efecto de la droxidopa en el aumento de los niveles de noradrenalina. Muchos inhibidores de DDC, tales como benserazida y carbidopa, no penetran en el sistema nervioso central. Más bien permanecen en la periferia donde evitan la descarboxilación de los compuestos (tales como levodopa o droxidopa) en los metabolitos activos (tales como noradrenalina). De esta manera, cuando se administra un inhibidor de DDC no del SNC en combinación con droxidopa, el inhibidor de DDC evita la descarboxilación de la droxidopa en la periferia y permite por tanto que penetre intacto en el SNC. Una vez en el SNC (y segregado de esta manera del inhibidor de DDC), la droxidopa se puede convertir en noradrenalina. De acuerdo con esto, la combinación de un inhibidor de DDC con droxidopa puede aumentar la capacidad eficaz de la droxidopa para proporcionar noradrenalina en el SNC y reducir las dosis necesarias de droxidopa para ser eficaces en el tratamiento de las dolencias descritas en el presente documento.

Tal como se ha señalado anteriormente, la catecol-O-metiltransferasa está directamente implicada en el metabolismo de las catecolaminas, que incluyen dopamina, epinefrina, noradrenalina, y droxidopa. De acuerdo con esto, proporcionando droxidopa en combinación con un inhibidor de COMT, se conserva el efecto de la droxidopa de afectar a las dolencias descritas en el presente documento. De forma específica, inhibiendo la acción de COMT, el compuesto inhibidor de COMT retarda o retrasa el metabolismo de droxidopa (así como de la propia noradrenalina). Esto influye la concentración global en plasma de la droxidopa aumentando la concentración punta en plasma (C_{max}) y la vida media de la droxidopa administrada. Esto es particularmente beneficioso porque permite reducir las

dosificaciones de la droxidopa sin limitar el tratamiento eficaz de las dolencias descritas en el presente documento. Además, la combinación del inhibidor de 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 noradrenalina), lo que puede permitir una reducción en la frecuencia de la dosificación de la droxidopa. Véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos 2008/0015181.

La combinación de droxidopa con un MAOI tiene un efecto similar de conservar los niveles de noradrenalina corporales. En las realizaciones particulares, el MAOI inhibe la acción de la monoamina oxidasa en romper la noradrenalina, incluyendo la formada a partir de la conversión de droxidopa. De acuerdo con esto, las concentraciones de droxidopa en plasma se ven afectadas de manera positiva a medida que aumenta la vida media de la droxidopa. Esto es de nuevo particularmente beneficioso para permitir reducir las dosificaciones de la droxidopa sin limitar el tratamiento eficaz de las dolencias descritas en el presente documento. Además, la combinación del MAOI con droxidopa es también eficaz para aumentar la duración de la actividad de la droxidopa, lo que de nuevo puede permitir una reducción en la frecuencia de la dosificación de droxidopa.

En determinadas realizaciones, la combinación de droxidopa con inhibidores de la colinesterasa puede ser particularmente eficaz. Por ejemplo, en una realización específica, puede combinarse piridostigmina con droxidopa, la piridostigmina potencia la neurotransmisión gangliónica mientras que la droxidopa actúa para cargar la neurona postgangliónica con noradrenalina,

En realizaciones más adicionales, es particularmente útil combinar droxidopa con uno o más compuestos conocidos que aumentan directamente la disponibilidad de noradrenalina en el SNC. Tal como se ha señalado anteriormente, droxidopa tiene el efecto de convertirse directamente en noradrenalina; sin embargo, la producción de noradrenalina puede ser poco eficaz si se experimenta una excesiva recaptación presináptica. La combinación de droxidopa con un NRI funciona para conservar los niveles de noradrenalina en el SNC.

La combinación de droxidopa con los principios activos adicionales es también particularmente útil en el tratamiento de las dolencias descritas en el presente documento. Por ejemplo, combinar droxidopa con uno o más antidepresivos puede proporcionar un efecto aditivo. Además, los tratamientos que afectan los niveles del neurotransmisor son conocidos por requerir una "fase de desarrollo" de una a tres semanas para alcanzar la máxima eficacia. De esta manera, puede ser útil combinar droxidopa con uno o más agentes activos adicionales que pueden proporcionar un inmediato alivio de los síntomas asociados con las dolencias descritas en el presente documento. Esta capacidad de una combinación de droxidopa con un antidepresivo y uno o más agentes activos adicionales descritos en el presente documento por ser particularmente eficaces en el tratamiento de la depresión se ilustra en el Ejemplo proporcionado a continuación.

Ante el claro efecto sinérgico resultante de la combinación de un antidepresivo tricíclico y droxidopa, la presente invención incluye también un procedimiento para potenciar la eficacia terapéutica de un antidepresivo tricíclico en el trato de cualquier dolencia para la cual se usan dichos compuestos. Por ejemplo, la combinación de droxidopa y antidepresivos tricíclicos podría usarse para potenciar la eficacia terapéutica de dichos antidepresivos para tratar los trastornos del ánimo, los trastornos del sueño, y los trastornos por déficit de atención tal como se señala en el presente documento, pero también para potenciar el tratamiento del dolor neuropático, la enuresis nocturna, los dolores de cabeza (que incluyen las migrañas), ansiedad, bulimia nerviosa, síndrome del intestino irritable, hipo persistente, y cistitis intersticial.

IV. Variantes biológicamente activas

Las variantes biológicamente activas de los diversos compuestos dados a conocer en el presente documento como agentes activos están también particularmente abarcados por la invención. Dichas variantes deben retener la actividad biológica general de los compuestos originales; sin embargo, la presencia de actividades adicionales no limitaría necesariamente el uso de las mismas en la presente invención. Dicha actividad puede evaluarse utilizando procedimientos de ensayo normalizados y bioensayos reconocibles por el técnico experto en la materia como siendo generalmente útiles para identificar dicha actividad.

De acuerdo con una realización de la invención, las variantes biológicamente activas adecuadas comprenden los análogos y derivados de los compuestos descritos en el presente documento. Así, un único compuesto, tal como los descritos en el presente documento, puede proporcionar sensibilización a una familia completa de análogos o derivados que tienen una actividad similar y, por tanto, utilidad de acuerdo con la presente invención. Igualmente, un único compuesto, tal como uno de los descritos en el presente documento, puede representar un único miembro de

la familia o una clase mayor de compuestos útiles de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con esto, la presente invención abarca completamente no solo los compuestos descritos en el presente documento, sino los análogos y derivados de dichos compuestos, particularmente aquellos identificables mediante los procedimientos comúnmente conocidos en la técnica y reconocibles por el técnico experto.

5

Los compuestos dados a conocer en el presente documento como agentes activos pueden contener centros quirales, que pueden ser tanto de configuración (R) como (S), o pueden comprender una mezcla de los mismos. De acuerdo con esto, la presente invención incluye también estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento, cuando sea aplicable, tanto de forma individual como en premezcla en cualquier proporción.

10 Los estereoisómeros pueden incluir, pero no se limitan a, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, y sus combinaciones. Dichos estereoisómeros se pueden preparar y separar utilizando técnicas convencionales, haciendo reaccionar tanto materiales de partida enantioméricos, como separando isómeros de los compuestos de la presente invención, los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero no se limitan a, isómeros cis, o isómeros trans a través de un doble enlace. Se contemplan otros isómeros entre los
15 compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden utilizarse tanto en forma pura como en premezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en el presente documento.

Se conocen diversos procedimientos en la técnica para preparar formas ópticamente activas y determinar la actividad. Dichos procedimientos incluyen los ensayos normalizados descritos en el presente documento, diferentes
20 de los ensayos similares que se conocen en la técnica. Los ejemplos de procedimientos que se pueden usar para obtener isómeros ópticos de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes:

i) separación física de cristales mediante el que los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica se puede usar particularmente cuando existen los cristales de enantiómeros
25 separados (es decir, el material es un conglomerado), y los cristales son visualmente distintos;

ii) cristalización simultánea en la que los enantiómeros individuales se cristalizan por separado a partir de una disolución del racemato, posible solo si la última es un conglomerado en el estado sólido;

30 iii) resoluciones enzimáticas en las que la separación parcial o completa de un racemato es en virtud de las diferentes velocidades de reacción de los enantiómeros con una enzima;

iv) síntesis asimétrica química, una técnica sintética en la que al menos una etapa de la síntesis utiliza una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;

35

v) síntesis asimétrica química en la que el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, lo que se puede conseguir utilizando un catalizador quiral o auxiliares quirales;

40 vi) separaciones diastereoméricas en las que un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan a continuación mediante cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más distintas y se elimina el último auxiliar quiral para obtener el enantiómero deseado;

45

vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden en las que los diastereómeros procedentes del equilibrado de racemato dan como resultado una preponderancia en disolución del diastereómero procedente del enantiómero deseado o en el que la cristalización preferente del diastereómero procedente del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal manera que eventualmente en principio todo el material se convierte en el diastereómero
50 cristalino procedente del enantiómero deseado. El enantiómero deseado se libera a continuación a partir de los diastereómeros;

viii) resoluciones cinéticas que comprenden la resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los
55 enantiómeros, el reactivo no racémico o el catalizador en condiciones cinéticas;

ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos en la que el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales y en la que la integridad estereoquímica no está, o está mínimamente comprometida durante el curso de la síntesis.

x) cromatografía líquida quiral en la que los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria se puede preparar de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;

5

xi) cromatografía de gases quiral en la 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 adsorbente quiral no racémica fija;

10 xii) extracción con disolventes quirales en la que los enantiómeros se separan en virtud de la disolución preferente de un enantiómero en un disolvente quiral concreto; y

15 xiii) transporte a través de las membranas quirales en el que un racemato se coloca en contacto con una barrera de membrana delgada. La barrera separa normalmente dos fluidos miscibles, conteniendo uno el racemato, y una fuerza impulsora tal como la concentración o la presión diferencial produce el transporte preferencial a través de la barrera de la membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana, que permite solo que pase un enantiómero del racemato a su través.

20 Se puede proporcionar opcionalmente el compuesto en una composición que está enantioméricamente enriquecida, tal como una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está presente en exceso, en particular en la extensión de un 95% o más, o un 98% o más, incluyendo un 100%.

25 Los compuestos descritos en el presente documento como agentes activos pueden estar en la forma de un éster, amida, sal, solvato, profármaco, o metabolito con la condición de que mantengan una actividad farmacológica de acuerdo con la presente invención. Se pueden preparar ésteres, amidas, sales, solvatos, profármacos, y otros derivados de los compuestos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos conocidos generalmente en la técnica, tales como, por ejemplo, aquellos procedimientos descritos por J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4ª Ed. (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992).

30 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácidos. Pueden ser útiles, sin embargo, las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación y purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido adecuadas de acuerdo con la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen aquellas formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, 35 succínico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, e isetiónico. Otras sales de adición de ácido útiles incluyen ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, y similares. Los ejemplos concretos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, 40 bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, 45 naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Una sal de adición de ácido se puede reconvertir en la base libre por tratamiento con una base adecuada. La preparación de las sales de adición de ácido de restos ácidos que puede estar presente en un compuesto útil de acuerdo con la presente invención puede prepararse de una manera similar utilizando una base farmacéuticamente 50 aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina, o similar.

Los ésteres de los compuestos de agentes activos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante la funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes en la estructura molecular 55 del compuesto. Se pueden preparar también amidas y profármacos utilizando las técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden preparar amidas a partir de ésteres, utilizando reactivos de amina adecuados, o se pueden preparar a partir de anhídrido o un cloruro ácido por reacción con amonio o una amina de alquilo inferior. Además, se pueden preparar ésteres y amidas de los compuestos de la invención mediante reacción con un agente carbonilante (por ejemplo, formiato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de

benzoílo, isocianato de metilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, N,N-dimetilformamida) a una temperatura de 0° C a 60° C. Los profármacos se preparan normalmente mediante la unión covalente de un resto, lo que da como resultado que sean terapéuticamente inactivos mediante el sistema metabólico de un individuo. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, compuestos de acuerdo con la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

En el caso de composiciones sólidas, se entiende que los compuestos utilizados en los procedimientos de la invención pueden existir en formas diferentes. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables y formas isotrópicas y amorfas, todas las cuales se pretende que estén comprendidas en el alcance de la invención.

Si un compuesto útil como un agente activo de acuerdo con la invención es una base, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, 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, alfa-hidroxiácidos tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si un compuesto descrito en el presente documento como un agente activo es un ácido, se puede preparar la sal deseada mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen las sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amonio, aminas primaria, secundaria y terciaria, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfina y piperazina, y las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La presente descripción incluye además profármacos y metabolitos activos de los compuestos del agente activo descrito en el presente documento. Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se puede administrar como un profármaco para aumentar la actividad, biodisponibilidad, o estabilidad del compuesto o alterar de otra forma las propiedades del compuesto. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen los compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen los compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminorar, desaminar, hidroxilar, deshidroxilar, hidrolizar, deshidrolizar, alquilar, desalquilar, acilar, desacilar, fosforilar, y/o desfosforilar para producir el compuesto activo. En las realizaciones preferidas, los compuestos de esta invención poseen actividad antiproliferativa frente a células que proliferan de manera anómala, o se metabolizan en un compuesto que presenta dicha actividad.

Se conocen numerosos ligandos de profármacos. En general, la alquilación, acilación, u otra modificación lipofílica de uno o más heteroátomos del compuesto, tales como una amina libre o un resto de ácido carboxílico, reduce la polaridad y permite el paso en las células. Los ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en la amina libre y/o el resto de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: arilo; esteroides; carbohidratos (incluyendo azúcares); 1,2-diacilglicerol; alcoholes; acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); sulfonato éster (incluyendo alquilo o arilalquilsulfonilo, tal como metanosulfonilo y bencilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se proporciona en la definición de un arilo dado en el presente documento); arilsulfonilo opcionalmente sustituido; lípidos (incluyendo fosfolípidos); fosfotidilcolina; fosfocolina; restos o derivados de aminoácidos; restos o derivados de acilo de aminoácidos; péptidos; colesterol; u otros grupos salientes farmacéuticamente aceptables que, cuando se administran in vivo, proporcionan la amina libre y/o el resto de ácido carboxílico. Cualquiera de estos se puede utilizar en combinación con los agentes activos dados a conocer, para conseguir el efecto deseado.

V. Composiciones farmacéuticas

Aunque es posible administrar los compuestos de los agentes activos individuales utilizados en los procedimientos de la presente invención en la forma química bruta, se prefiere que los compuestos se administren como una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona composiciones químicas que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento como agentes activos. Como tales, las

composiciones utilizadas en los procedimientos de la presente invención comprenden los compuestos farmacéuticamente activos, tal como se ha descrito anteriormente, o los ésteres, amidas, sales, solvatos, análogos, derivados, o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Además, las composiciones se pueden preparar y administrar en una variedad de combinaciones. Por ejemplo, la composición puede comprender una única
5 composición que contiene todos los principios activos. De forma alternativa, la composición puede comprender múltiples composiciones que comprenden principios activos separados pero previstos para administrarse de forma simultánea, en sucesión, o bien de otra forma en un lapso cercano de tiempo.

Los compuestos de agentes activos descritos en el presente documento se pueden preparar y administrarse juntos
10 por tanto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Los vehículos deben ser aceptables en que sean compatibles con cualquier otro ingrediente de la composición y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Un vehículo puede reducir también cualquier efecto secundario indeseable del agente. Se conocen en la técnica dichos vehículos. Véase, Wang y col. (1980) J. Parent. Drug Assn. 34(6):452-462.

15 Las composiciones pueden incluir composiciones de liberación a corto plazo, de liberación de inicio rápido, de liberación con compensación rápida, de liberación controlada, de liberación continua, de liberación retrasada, y de liberación pulsada, con la condición de que las composiciones consigan la administración de un compuesto tal como se describe en el presente documento. Véase Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed.; Mack Publishing
20 Company, Eaton, Pennsylvania, 1990).

Las composiciones farmacéuticas para uso en los procedimientos de la invención son adecuadas para diversos modos de administración, incluyendo la administración oral, parenteral, (que incluye el intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intradérmico, intraarticular, intrasinovial, intratecal, intraarterial, intracardiaco, subcutáneo, intraorbital,
25 intracapsular, intraespinal, intraesternal, y transdérmico), tópico (que incluye dérmico, bucal, y sublingual), vaginal, uretral, y rectal. La administración puede ser también mediante pulverización nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna, bomba de infusión, o mediante catéter, prótesis endovascular, globo u otro dispositivo de administración. El modo de administración más útil y/o beneficioso puede variar, dependiendo especialmente de la dolencia del receptor y del trastorno que se está tratando.

30 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conveniente disponibles en una forma de dosificación unitaria, por lo cual dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos generalmente conocidos en las técnicas farmacéuticas. Hablando en general, dichos procedimientos de preparación comprenden combinar (mediante diversos procedimientos) los compuestos activos de la invención
35 con un vehículo u otro adyuvante adecuado, que puede consistir en uno o más ingredientes. La combinación de los principios activos con el uno o más adyuvantes se trata físicamente a continuación para presentar la composición en una forma adecuada para la administración (por ejemplo, conformada en un comprimido o formando una suspensión acuosa).

40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la dosificación oral pueden tomar diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos ovalados y obleas (que incluyen disolución o efervescencia de forma rápida), conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo. Las composiciones pueden estar también en la forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como una emulsión líquida (aceite en agua y agua en aceite), los agentes activos pueden también administrarse como un bolo,
45 electuario, o pasta. Se entiende generalmente que los procedimientos de preparaciones de las anteriores formas de dosificación son generalmente conocidos en la técnica, y cualquiera de dichos procedimientos podría ser adecuado para la preparación de las formas de dosificación respectivas para uso en la administración de las composiciones de acuerdo con la presente invención.

50 En una realización, puede administrarse por vía oral un compuesto de agente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible. Las composiciones orales pueden incluirse en cápsulas de gelatina de lámina dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Se puede variar el porcentaje de la composición y de las preparaciones; sin embargo, la cantidad de sustancia en dichas composiciones terapéuticamente útiles es
55 preferiblemente de tal manera que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz. Las cápsulas duras que contienen los compuestos del agente activo se pueden preparar utilizando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Dichas cápsulas duras comprenden el compuesto, y pueden comprender además ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín. Se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda que contienen el compuesto utilizando una composición

fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Dichas cápsulas blandas comprenden el compuesto, que se puede mezclar con agua o un medio oleoso tal como aceite de cacahuete, para fina líquida, o aceite de oliva.

Los comprimidos sublinguales se diseñan para disolverse muy rápidamente. Los ejemplos de dichas composiciones
5 incluyen ergotamina, tartrato, dinitrato de isosorbide, y clorhidrato de isoprotenerol. 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 sólida de la presente invención pueden opcionalmente revestirse, y los ejemplos de materiales de revestimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de celulosa (tales como acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de
10 hidroxipropilmetilcelulosa, y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa), acetato ftalato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas (tales como las comercialmente disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT®, zein, shellac, y polisacáridos.

Se pueden preparar composiciones en polvo y granulares utilizando procedimientos conocidos. Dichas
15 composiciones se pueden administrar directamente a un paciente o utilizarse en la preparación de formas de dosificación adicionales, tales como para formar comprimidos, cápsulas rellenas, o preparar una suspensión o disolución acuosa u oleosa mediante la adición a la anterior de un vehículo acuoso u oleoso. Cada una de estas composiciones puede comprender además uno o más aditivos, tales como agentes dispersantes o humectantes, agentes suspensores, y conservantes. Se pueden incluir también excipientes adicionales (por ejemplo, agentes de
20 carga, endulzantes, aromatizantes, o colorantes) en estas composiciones.

Se pueden preparar composiciones líquidas de las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral, y adquirirse tanto en forma líquida como en forma de un producto seco previsto para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso.

25 Se puede fabricar un comprimido que contenga uno o más compuestos del agente activo descrito en el presente documento mediante cualquier procedimiento normalizado fácilmente conocido por un experto en la técnica tal como por ejemplo, mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más adyuvantes o ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden opcionalmente revestirse o ranurarse y se pueden formular de tal manera que
30 proporcionen una liberación lenta o controlada de los agentes activos.

Los adyuvantes o ingredientes accesorios para uso en las composiciones pueden incluir un ingrediente farmacéutico considerado comúnmente aceptable en la técnica, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes, diluyentes, tensioactivos, estabilizantes, conservantes, aromatizantes y colorantes, y similares. Los
35 aglutinantes se utilizan generalmente para facilitar la cohesividad del comprimido y asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen pero no se limitan a. almidón, polisacáridos, gelatina polietilenglicol, propilenglicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas. Las cargas aceptables incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio, y sorbitol. Los
40 lubricantes son útiles para facilitar la fabricación del comprimido e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio, y ácido esteárico. Los desintegrantes, que son útiles para facilitar la desintegración del comprimido, incluyen generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, y polímeros reticulados. Los diluyentes, que se incluyen generalmente para proporcionar volumen al comprimido, pueden incluir fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Los
45 tensioactivos adecuados para el uso en la composición de acuerdo con la presente invención pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, o no iónicos. Se pueden incluir estabilizantes en las composiciones para inhibir o retrasar las reacciones que conducen a la descomposición de los agentes activos, tales como las reacciones oxidativas.

50 Se pueden formular formas de dosificación sólida de tal manera que proporcionan una liberación retardada de los agentes activos, tal como mediante la aplicación de un revestimiento. Se conocen en la técnica los revestimientos de liberación retardada, y se pueden preparar formas de dosificación que los contienen mediante cualquier procedimiento conocido. Dichos procedimientos incluyen generalmente que, tras la preparación de una forma de dosificación sólida (por ejemplo, un comprimido o un comprimido cóncavo), se aplica un revestimiento de liberación
55 retardada. La aplicación puede ser mediante procedimientos, tales como mediante pulverización sin aire, revestimiento en lecho fluidizado, uso de una cesta de revestimiento, o similar. Los materiales para uso como un revestimiento de liberación retardada pueden ser poliméricos en la naturaleza, tales como material celulósico (por ejemplo, butirato ftalato de celulosa, ftalato hidroxipropilmetilcelulosa, y carboximetilcelulosa) y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, y sus ésteres.

Las formas de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención pueden ser también de liberación continua (es decir, que liberan los agentes activos durante un periodo prolongado de tiempo), y puede ser o no también de liberación retardada. Se conocen en la técnica composiciones de liberación continua y se preparan generalmente dispersando un fármaco en una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrófilo, o un compuesto graso. De forma alternativa, puede revestirse una forma de dosificación sólida con dicho material.

Las composiciones para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas y no acuosas para inyección estéril, que pueden contener además agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos, que vuelven las composiciones isotónicas con la sangre del receptor previsto. Las composiciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que contienen agentes suspensores y agentes espesantes. Dichas composiciones para la administración parenteral pueden presentarse en recipientes unidos o multidosis, tales como, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y puede almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiera solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua (para inyección), inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar disoluciones y suspensiones de inyecciones improvisadas a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles del tipo anteriormente descrito.

Las composiciones para uso en los procedimientos de la invención se pueden administrar también por vía transdérmica, en el que los agentes activos se incorporan en una estructura estratificada (denominada generalmente "parche" que se adapta a permanecer en íntimo contacto con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Normalmente, dichos parches están disponibles como parchas monocapa de "fármaco en adhesivo" o como parches multicapa en el que los agentes activos están contenidos en una capa separada de la capa adhesiva. Ambos tipos de parches contienen generalmente también una capa de respaldo y un revestimiento que se retira antes de la unión a la piel del receptor. Los parches transdérmicos de administración de fármacos pueden estar comprendidos también por un depósito que subyace a la capa de respaldo que está separado de la piel del receptor por una membrana semipermeable y una capa adhesiva. La administración transdérmica del fármaco puede producirse mediante difusión pasiva, electrotransporte, o iontoforesis.

Las composiciones para la administración rectal incluyen supositorios, cremas, pomadas, y líquidos rectales. Los supositorios pueden presentarse como los agentes activos en combinación con un vehículo generalmente conocido en la técnica, tal como polietilenglicol. Dichas formas de dosificación pueden diseñarse para desintegrarse rápidamente o durante un periodo extendido de tiempo, y el tiempo para completar la desintegración pueden variar desde un tiempo corto, tal como aproximadamente 10 minutos, hasta un periodo extendido de tiempo, tal como aproximadamente 6 horas.

Las composiciones tópicas pueden tener cualquier forma adecuada y fácilmente conocida en la técnica para la administración de agentes activos para la superficie corporal, incluyendo dérmica, bucal y sublingualmente. Los ejemplos típicos de composiciones tópicas incluyen pomadas, cremas, geles, pastas, y disoluciones. Las composiciones para la administración en la boca incluyen pastillas para chupar.

En determinadas realizaciones, los compuestos y composiciones dados a conocer en el presente documento se pueden administrar mediante un dispositivo médico. Dicha administración puede ser generalmente mediante cualquier dispositivo médico insertable o implantable, que incluye, pero no se limita a prótesis endovasculares, catéteres, catéteres de globo, derivaciones, o resortes. En una realización, la presente invención proporciona dispositivos médicos, tales como prótesis endovasculares, la superficie de las cuales se reviste con un compuesto o composición tal como se describe en el presente documento. El dispositivo médico de esta invención puede utilizarse, por ejemplo, en cualquier aplicación para tratar, prevenir, o afectar de otra forma el curso de una enfermedad o dolencia, tal como la dada a conocer en el presente documento.

En otra realización de la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes activos descritos en el presente documento se administran de forma intermitente. Se puede conseguir de manera continua la administración de la dosis terapéuticamente eficaz, tal como por ejemplo, con una composición de liberación continua, o se puede conseguir de acuerdo con una pauta terapéutica de dosificación deseada, tal como por ejemplo con una, dos, tres, o más administraciones por día. Por "periodo de tiempo de suspensión" se pretende una suspensión de una liberación sostenida continua o administración diaria de la composición. El periodo de tiempo de suspensión puede ser más largo o más corto que el periodo de liberación sostenida continua o administración diaria. Durante el periodo de tiempo de suspensión, el nivel de los componentes de la composición en el tejido relevante está sustancialmente por debajo del nivel máximo obtenido durante el tratamiento. El lapso de tiempo preferido

durante el periodo de suspensión depende de la concentración de la dosis eficaz y la forma de la composición utilizada. El periodo de suspensión puede ser al menos de 2 días, al menos de 4 días o al menos de 1 semana. En otras realizaciones, el periodo de suspensión es al menos de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o mayor. Cuando se utiliza una composición de liberación continua, el periodo de suspensión debe extenderse para tener en cuenta el tiempo de residencia mayor de la composición en el cuerpo. De forma alternativa, la frecuencia de administración de la dosis eficaz de la composición de liberación continua puede disminuir de acuerdo con esto. Un programa intermitente de administración de una composición inventiva puede continuar hasta el efecto terapéutico deseado, y se consigue en último extremo el tratamiento de la enfermedad o el trastorno.

10 La administración de la composición comprende administrar un agente farmacéuticamente activo tal como se ha descrito en el presente documento o administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente documento en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales (*es decir*, administración simultánea). De acuerdo con esto, se reconoce que los agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente documento se pueden administrar en una combinación fija (*es decir*, una única composición farmacéutica que contiene ambos agentes activos). De forma alternativa, los agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar de forma simultánea (*es decir*, composiciones separadas administradas en el mismo momento). En otra realización, los agentes farmacéuticamente activos se administran secuencialmente (*es decir*, administración de uno o más agentes farmacéuticamente activos seguido por la administración separada de uno o más agentes farmacéuticamente activos). Un experto en la técnica reconocerá que el procedimiento de administración más preferido permitirá el efecto terapéutico deseado.

Se puede obtener la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con la invención mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de la composición. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad eficaz para tratar una depresión. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad eficaz para tratar una narcolepsia. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar el AD/HD. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad eficaz para tratar un síntoma de depresión. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad eficaz para tratar un síntoma de narcolepsia. En otra realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar un síntoma de AD/HD.

30 Los agentes activos incluidos en la composición farmacéutica están presentes en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéutica de un principio activo *in vivo* en ausencia de efectos tóxicos graves. La concentración del agente activo en la composición de fármaco dependerá de las tasas de absorción, inactivación, y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Debe señalarse que los valores de dosificación variarán también con la gravedad de la dolencia que se está tratando. Se entiende además que para cualquier sujeto concreto, las pautas terapéuticas deben ajustarse de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación que se muestran en el presente documento son solo a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El principio activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en numerosas dosis más pequeñas que se van a administrar a intervalos variables de tiempo.

Se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de acuerdo con la invención basándose en el peso corporal del receptor. De forma alternativa, se puede describir una cantidad terapéuticamente eficaz en términos de una dosis fija. En realizaciones más adicionales, se puede describir una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos dados a conocer en el presente documento en términos de una concentración punta en plasma conseguida mediante la administración de los agentes activos. Por supuesto, se entiende que la cantidad terapéutica podría dividirse en numerosas dosificaciones fraccionadas administradas a lo largo del día. El intervalo de dosificación eficaz de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables se puede calcular basándose en el peso del nucleótido parental que se va a administrar. Si una sal o profármaco presenta actividad por sí misma, se puede estimar la dosificación eficaz como anteriormente utilizando el peso de la sal o el profármaco, o mediante otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

Se contempla que las composiciones de la invención que comprenden uno o más agentes activos descritos en el presente documento se administraran 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 dolencias o enfermedades descritas en el presente documento se puede determinar fácilmente mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. La cantidad eficaz de las composiciones podría esperarse que varíe de acuerdo con el peso, sexo, edad, y los antecedentes médicos del

sujeto. Por supuesto, otros factores podrían influenciar también la cantidad eficaz de la composición que se va a administrar, incluyendo, pero sin limitarse a, la enfermedad específica implicada, el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto concreto administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, la pauta terapéutica seleccionada, y el uso de medicación concomitante. El compuesto se administra de forma preferente durante un periodo de tiempo suficiente para aliviar los síntomas no deseados y los signos clínicos asociados con la dolencia que se está tratando. Los expertos en la técnica conocen los procedimientos para determinar la eficacia y la dosificación. Véase, por ejemplo, Isselbacher y col. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882.

10

En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa puede abarcar intervalos variables, y puede determinarse el intervalo adecuado basándose en la gravedad de la dolencia que se está tratando y la presencia de uno o más compuestos adicionales con los cuales se combina la droxidopa. En realizaciones específicas, una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa comprende aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2 g, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 850 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 60 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 70 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 80 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 90 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg.

Se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más compuestos adicionales que se pueden combinar con droxidopa de acuerdo con la invención en relación con la cantidad de droxidopa incluida en la forma de dosificación y la relación deseada de droxidopa al (a los) compuesto(s) adicional(es). De forma ventajosa, la presente invención permite una gran flexibilidad en la formulación de las combinaciones. Por ejemplo, los efectos de conservación proporcionados por el uno o más compuestos adicionales pueden permitir usar droxidopa en una cantidad menor y conseguir aún el mismo, o mejor, efectos terapéuticos que los conseguidos utilizando solo droxidopa. Igualmente, es posible aumentar los efectos terapéuticos de la droxidopa utilizando una cantidad de uno o más compuestos adicionales que sea menor que la dosificación recomendada normalmente para el uno o más compuestos adicionales. Se pueden incluir el uno o más compuestos adicionales combinados con droxidopa de acuerdo con la invención en una cantidad normalmente recomendada solo para el uso de los compuestos.

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

40 VI. Artículos de fabricación

La presente invención incluye también un artículo de fabricación que proporciona una composición que comprende uno o más agentes activos descritos en el presente documento. El artículo de fabricación puede incluir un vial u otro recipiente que contiene una composición adecuada para el uso de acuerdo con la presente invención junto con cualquier vehículo, tanto en forma seca como 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 dicho kit, la composición se puede administrar en una variedad de combinaciones. Por ejemplo, la composición puede comprender una única dosificación que comprende todos los ingredientes activos. De forma alternativa, cuando se proporciona más de un principio activo, la composición puede comprender múltiples dosificaciones, comprendiendo cada una uno o más principios activos, previéndose las dosificaciones para la administración en combinación, en sucesión, o en otro lapso cercano de tiempo. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser formas sólidas (*por ejemplo*, comprimidos, comprimidos cóncavos, cápsulas, o similares) o formas líquidas (*por ejemplo*, viales), comprendiendo cada una un único principio activo, pero proporcionándose en envases blíster, bolsas, o similares, para la administración en combinación.

55

El artículo de fabricación incluye además instrucciones en la forma de una etiqueta sobre el recipiente y/o en la forma de una inserción incluida en una caja en la que se envasa el recipiente, para llevar a cabo el procedimiento inventivo. Se pueden imprimir las instrucciones sobre la caja en la que se envasa el vial. Las instrucciones contienen información de tal manera que una información sobre la dosificación y la administración suficientes permitan al sujeto

o al profesional sanitario administrar la composición farmacéutica. Un profesional sanitario abarca cualquier médico, enfermera, técnico, esposa, u otro cuidador que pueda administrar la composición. La composición farmacéutica puede también autoadministrarse por el sujeto.

5 No se pretende que los siguientes ejemplos limiten la invención.

EJEMPLO (Ejemplo de referencia)

Tratamiento de la depresión

10

Se evaluó el efecto de droxidopa, sola o en combinación con otros fármacos, en el tratamiento de la depresión utilizando el ensayo de giro forzado en murinos (FST), un modelo de depresión en ratón utilizado comúnmente para evaluar los fármacos antidepresivos. Se midió la depresión (es decir, la "desesperanza aprendida" tal como se ha evaluado mediante el modelo FST) utilizando el procedimiento de Porsolt y col., Arch. Int. Pharmacodyn. (1977), 15 229: 327-336. De forma breve, se sometieron a ayuno ratones CD-1 macho que pesaban 22 g (\pm 2 g) durante la noche antes del ensayo. Se aleatorizaron los ratones en 11 grupos de 10 ratones cada uno. Se trataron los ratones en cada grupo solo con el vehículo, un fármaco, o una composición de fármaco tal como se ha reseñado en la Tabla 1 y se devolvieron a sus respectivos grupos.

20

Tabla 1

Grupo	Composición de ensayo	Ruta	Conc. mg/ml	Dosificación	
				ml/kg	mg/kg
1	Vehículo	Intraperitoneal	NA	10	NA
2	Despiramina	Intraperitoneal	5	10	10
3	Entacapona	Intraperitoneal		10	30
4	Fluoxetina	Intraperitoneal		10	18
5	Venlafaxina	Intraperitoneal		10	10
6	Amitriptilina	Intraperitoneal		10	10
7	droxidopa + Carbidopa	Intraperitoneal		10	400 20
8	droxidopa + Carbidopa + Entacapona	Intraperitoneal		10	400 20 30
9	droxidopa + Carbidopa + Fluoxetina	Intraperitoneal		10	400 20 18
10	droxidopa + Carbidopa + Venlafaxina	Intraperitoneal		10	400 20 10
11	droxidopa + Carbidopa + Amitriptilina	Intraperitoneal		10	400 20 10

En la Tabla 1, el vehículo - TWEEN® 80 al 2% (es decir, polisorbato 80) – se ha incluido en todas las composiciones de ensayo. Una hora después de la dosificación, los ratones del ensayo se colocaron en un vaso de precipitados de 25 vidrio con un volumen de 1 litro (altura: 14,5 cm, diámetro: 10,5 cm) que contenía una altura de 6 cm de agua a temperatura ambiente (22 a 24° C) durante 6 minutos. A continuación se registró la duración de la inmovilidad animal en al menos 4 minutos. Se consideró que un ratón estaba inmóvil cuando cesó el forcejeo y permaneció flotando en el agua haciendo solo los movimientos necesarios para mantener su cabeza por encima del agua. Los datos se analizaron mediante ANOVA para las diferencias significativas en los promedios de grupo, seguido por el test de la T 30 para distinguir grupos estadísticamente significativos según sea apropiado.

Tal como se ilustra en la FIG. 1 y la FIG. 2, los ratones del ensayo tratados solo con el vehículo presentaron un modelo de inmovilidad que fue ligeramente deprimido con respecto a los valores del control histórico (es decir, un tiempo promedio inmóvil de $138 \pm 20,4$ s frente a valores control históricos de 190 ± 30 s). El valor menor que el 35 normal para el grupo del control fue probablemente debido a 2 animales que estaban fuera (como se observa en la FIG. 2). El tratamiento con despiramina, entacapona, fluoxetina, o venlafaxina solas también no disminuyó

significativamente el lapso de tiempo que los ratones pasan inmóviles (136,4 s para despiramina, 129,9 s para entacapona, 158,2 s para fluoxetina, y 117,5 s para venlafaxina). Además, el tiempo que pasan inmóviles no disminuyó por la administración de droxidopa + carbidopa (191,8 s), droxidopa + carbidopa + entacapona (161,1 s), o droxidopa + Carbidopa + fluoxetina (139,3 s). El tratamiento solo con Amitriptilina produjo una significativa
5 disminución en el lapso de tiempo que los ratones pasan inmóviles (20,0 s, $p < 0,005$). Además, la adición de droxidopa + carbidopa a amitriptilina dio como resultado una significativa disminución en la valoración de la depresión de ratones sobre los que se observaron solos con Amitriptilina ($p < 0,05$)

Como se observa en la FIG. 1, el tratamiento con despiramina, fluoxetina, o venlafaxina fracasó en disminuir la
10 depresión incluso aunque se ha notificado que estos compuestos son activos en este modelo (véase Dableh y col., Eur. J. Pharmacol. (2005), 507: 99-105, y Dhir y col., Pharmacol. (2007), 80: 239-43). Sin embargo, se confirmó la validez del modelo mediante el hallazgo de que 10 mg/kg de amitriptilina indujo una significativa disminución del lapso de tiempo en el que los ratones permanecen inmóviles. Además, el grado de reducción en el tiempo que los ratones pasan inmóviles inducido por amitriptilina es similar a lo previamente notificado en la bibliografía (véase
15 Lamberti y col., Br. J. Pharmacol. (1998), 123: 1331 - 1336). En contraste, la adición de droxidopa + carbidopa a amitriptilina dio como resultado un lapso de tiempo de inmovilidad significativamente menor, indicando que la amitriptilina actuó de forma sinérgica con la amitriptilina. Aunque sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, se cree que el efecto sinérgico observado con esta combinación específica puede surgir debido a la acción específica de los antidepresivos tricíclicos (siendo la amitriptilina un ejemplo) sobre el sistema noradrenérgico y el efecto de
20 aumento de la droxidopa sobre la acción de los antidepresivos tricíclicos.

Los expertos en la técnica pueden pensar muchas modificaciones y otras realizaciones de las invenciones que se muestran en el presente documento a las cuales estas invenciones pertenecen que tienen el beneficio de las enseñanzas presentadas en las anteriores descripciones. Por tanto, debe entenderse que las invenciones no son
25 para limitarse a las realizaciones específicas dadas a conocer e que las modificaciones y otras realizaciones se pretende que estén incluidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Aunque se emplean términos específicos en el presente documento, se usan solo en un sentido genérico y descriptivo y no con fines de limitación.

REIVINDICACIONES

1. Uso de droxidopa, o un éster, amida, sal, o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno por déficit de atención.
- 5 2. Uso de la reivindicación 1, en el que droxidopa, o un éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, se combina con uno o más agentes activos adicionales.
3. Uso de la reivindicación 2, en el que uno o más agentes activos adicionales se formulan en la misma composición farmacéutica con droxidopa.
- 10 4. Uso de la reivindicación 2, en el que uno o más agentes activos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la DOPA decarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, compuestos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, compuestos antidepresivos tricíclicos, compuestos inhibidores de la recaptación de la serotonina noradrenalina, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina dopamina, antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos, y sus combinaciones.
- 15 5. Uso de la reivindicación 4, en el que la combinación comprende droxidopa o un éster, amida, sal, o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, y un compuesto inhibidor de la DOPA decarboxilasa.
- 20 6. Uso de la reivindicación 4, en el que la combinación comprende droxidopa, o un éster, amida, sal, o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, y un compuesto inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
- 25 7. Uso de la reivindicación 4, en el que la combinación comprende droxidopa o un éster, amida, sal, o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, y un compuesto inhibidor de la colinesterasa.
8. Uso de la reivindicación 4, en el que la combinación comprende droxidopa, o un éster, amida, sal, o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, y un compuesto inhibidor de la monoamina oxidasa.
- 30 9. Uso de la reivindicación 4 en el que el compuesto inhibidor de la DOPA decarboxilasa se selecciona entre el grupo que consiste en benserazida, carbidopa, difluorometildopa, α -metildopa, y sus combinaciones, en el que el compuesto inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa se selecciona entre el grupo que consiste en entacapona, tolcapona, nitcapona, y sus combinaciones, en el que el compuesto inhibidor de la colinesterasa se selecciona entre el grupo que consiste en piridostigmina, donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, demarcario, tiafisovenina, fenserina, edrofonio, cimserina, y sus combinaciones, y en el que el compuesto inhibidor de la monoamina oxidasa se selecciona entre el grupo que consiste en isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina, nialamida, iproniazida, iproclozida, toloxatona, harmala, brofaromina, benmoxina, 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina, 5-metoxi-a-metilriptamina, y sus combinaciones.
- 40 10. Uso de la reivindicación 4, en el que el uno o más agentes activos adicionales se selecciona entre el grupo que consiste en atomoxetina, reboxetina, viloxazina, maprotilina, bupropion, radafaxina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, despiramina, dibenzepina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, norriptilina, proriptilina, trimipramina.
- 45 11. Uso de la reivindicación 4, en el que la combinación comprende droxidopa, o un éster, amida, sal, o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, un compuesto antidepresivo tricíclico, y un tercer agente activo seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la DOPA decarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, compuestos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, compuestos inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina, compuestos inhibidores de la recaptación de noradrenalina dopamina, antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos, y sus combinaciones.
- 50 55 12. Uso de la reivindicación 4, en el que la combinación comprende droxidopa, o un éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, un compuesto inhibidor de la DOPA decarboxilasa, y un tercer agente activo seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa,

compuestos inhibidores de la colinesterasa, compuestos inhibidores de la monoamina oxidasa, compuestos inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, compuestos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, compuestos antidepresivos tricíclicos, compuestos inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina, compuestos inhibidores de la recaptación de noradrenalina dopamina, antidepresivos noradrenérgicos y 5 serotonérgicos específicos, y sus combinaciones.

13. Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la droxidopa está en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

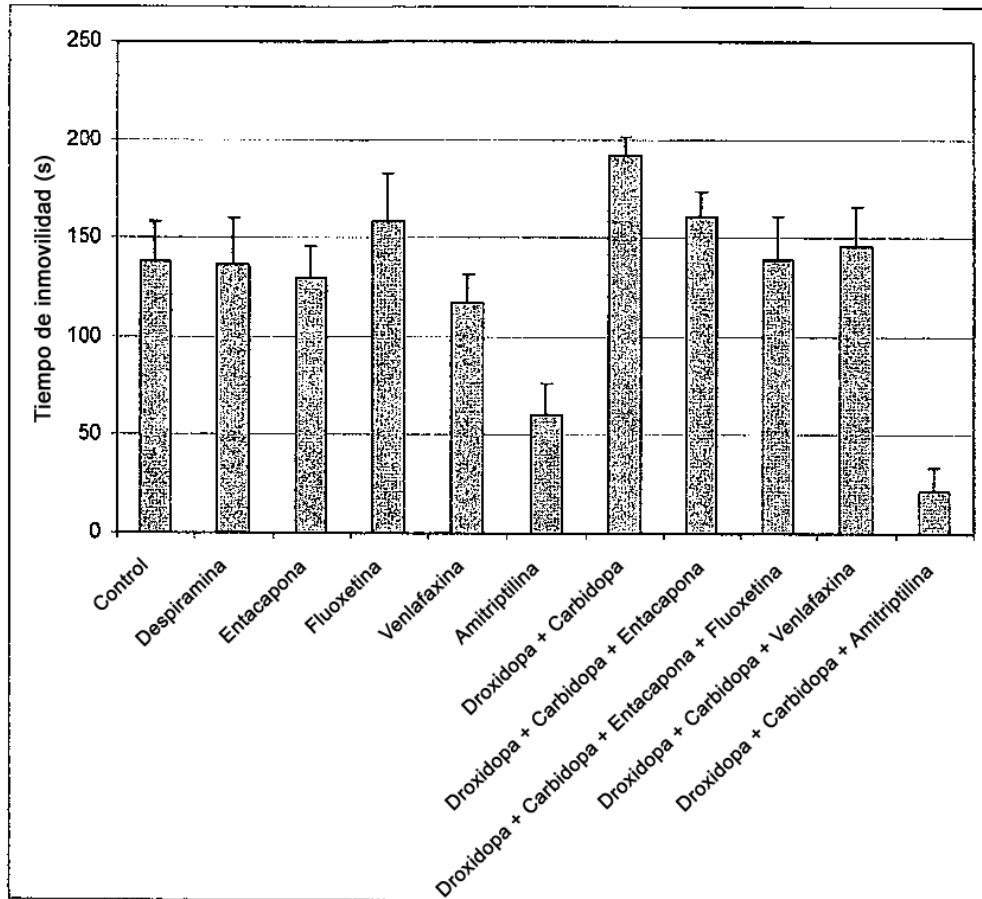


FIG. 1

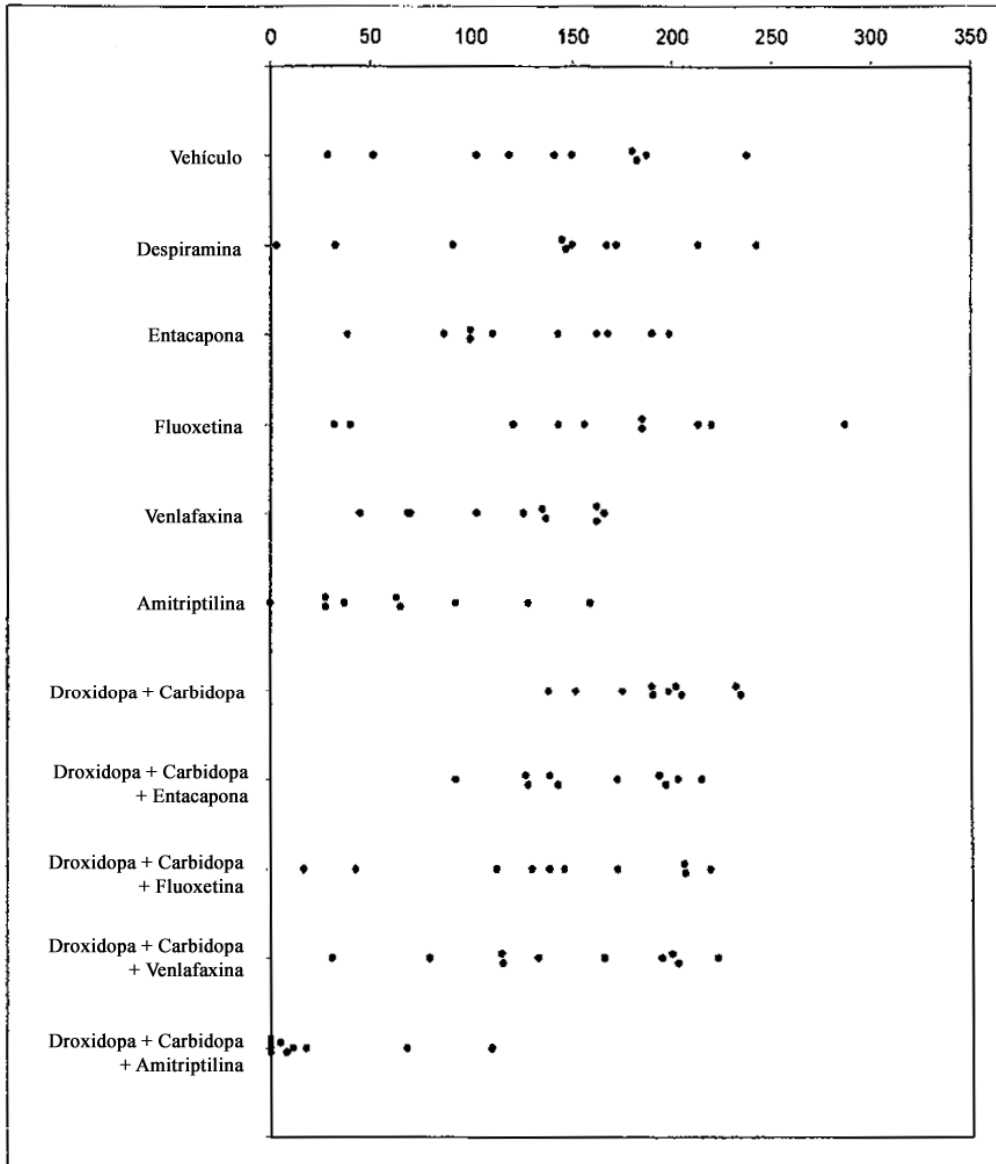


FIG. 2