

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 480 966**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/277** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08731699 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2134335**

54 Título: **Droxidopa y composición farmacéutica de la misma para el tratamiento de la fibromialgia**

30 Prioridad:

**09.03.2007 US 894030 P**

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

**29.07.2014**

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:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 480 966 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Droxidopa y composición farmacéutica de la misma para el tratamiento de la fibromialgia

### Campo de la invención

5 La presente solicitud se refiere al uso de droxidopa, sola o en combinación con uno o más componentes adicionales, como se describe en la reivindicación 1, para el tratamiento de la fibromialgia.

### Antecedentes

10 La droxidopa es un precursor aminoacídico sintético conocido de la norepinefrina que se convierte directamente en norepinefrina a través de la acción de la dopa descarboxilasa (DDC). La droxidopa generalmente se usa para tratar la hipotensión ortostática (HO) y se puede clasificar como agente antiparkinsonismo; no obstante, se han observado múltiples actividades farmacológicas con droxidopa, incluyendo las siguientes: (1) se convierte directamente en 1-norepinefrina mediante la acción de la L-aminoácido descarboxilasa aromática, que está ampliamente distribuida en el cuerpo humano y, por tanto, tiene un efecto sobre la reposición de norepinefrina; (2) tiene una permeabilidad limitada a través de la barrera hematoencefálica; (3) específicamente recupera las funciones neurales de la norepinefrina activada, que han disminuido en el sistema nervioso central y periférico; y (4) muestra varias acciones, como la norepinefrina, a través de los receptores de adrenalina en varios tejidos.

15 La fibromialgia, también denominado síndrome de la fibromialgia (SMF), es una enfermedad o afección dolorosa crónica que se caracteriza por una percepción intensificada generalizada de los estímulos sensoriales y se manifiesta por dolores extendidos y rigidez en los músculos, fascias y articulaciones, así como dolor a la palpación de tejidos blandos. Los sitios más frecuentes de dolor incluyen el cuello, la espalda, los hombros, la cintura pélvica y las manos, pero puede afectar a cualquier parte del cuerpo. Los pacientes con fibromialgia muestran anomalías en la percepción del dolor en forma de alodinia (dolor con estimulación inocua) e hiperalgesia (incremento de la sensibilidad a estímulos dolorosos). Otros síntomas normalmente incluyen fatiga general, trastornos del sueño y depresión.

20 La fibromialgia se caracteriza por la presencia de múltiples puntos sensibles y una constelación de síntomas. El dolor de la fibromialgia es profundo, extendido y crónico, y se sabe que migra a todas las partes del cuerpo con una intensidad variable. El dolor por fibromialgia se ha descrito como un dolor muscular profundo, pulsátil, fascicular, punzante y fulgurante. A menudo se producen molestias neurológicas, tales como entumecimiento, hormigueo y quemazón, y se añaden incomodidad al paciente. La gravedad del dolor y la rigidez a menudo empeoran por la mañana y factores agravantes incluyen clima frío/húmedo, sueño no reparador, fatiga física y mental, actividad física excesiva, inactividad física, ansiedad y estrés.

25 La fatiga asociada con fibromialgia puede ser, en sí misma, debilitante e interferir incluso con las actividades diarias más simples. En ocasiones, la fatiga asociada con la fibromialgia puede dejar al paciente con una capacidad limitada para funcionar, tanto mental como físicamente. Muchos pacientes de fibromialgia también sufren un trastorno del sueño que impide un sueño profundo, relajado y reparador. En estudios se han documentado anomalías específicas y características en el sueño profundo en estadio 4 de los pacientes de fibromialgia. El sueño, en los individuos con fibromialgia, se interrumpe constantemente por descargas de actividad cerebral de tipo vigilia que limita la cantidad de sueño que permanecen en sueño profundo. Síntomas adicionales asociados con la fibromialgia pueden incluir los siguientes: Intestino y vejiga irritables, cefaleas y migrañas, síndrome de las piernas inquietas (trastorno de movimientos periódicos de las extremidades inferiores), alteración de la memoria y la concentración, sensibilidades y exantemas cutáneos, sequedad de ojos y boca, ansiedad, depresión, zumbidos en los oídos, mareo, hipotensión, problemas de visión, síndrome de Raynaud, síntomas neurológicos y alteración de la coordinación, así como otros síntomas.

30 En la actualidad, no hay pruebas diagnósticas conocidas específicas de la fibromialgia. De acuerdo con lo anterior, generalmente el diagnóstico se produce a partir de la evaluación de los historiales de los pacientes, síntomas comunicados por el propio paciente, exploración física y una exploración manual precisa del "punto sensible" según los criterios normalizados del Colegio Americano de Reumatología (ACR). Como definen las normas del ACR, el SFM implica la presencia de dolor durante más de tres meses en los cuatro cuadrantes del cuerpo, así como a lo largo de la columna vertebral. Además, se provoca dolor por la palpación en al menos 11 de 18 "puntos sensibles". Se ha estimado que se requiere una media de cinco años para que un paciente con fibromialgia obtenga un diagnóstico preciso y muchos síntomas de fibromialgia se solapan con los de otras afecciones. Además, la presencia de enfermedades concomitantes (tales como artritis reumatoide o lupus) no descarta el diagnóstico de fibromialgia.

35 La etiología y la fisiopatología de la fibromialgia son desconocidas; no obstante, generalmente se cree que incluye afectación del sistema nervioso central. La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la fibromialgia es un trastorno del procesamiento central con alteración de la regulación neuroendocrina/neurotransmisor. Los pacientes de fibromialgia a menudo experimentan amplificación del dolor debido a un procesamiento sensorial anormal en el sistema nervioso central. Adicionalmente, los estudios muestran múltiples anomalías fisiológicas en los pacientes de fibromialgia, incluyendo: Incremento de los niveles de la sustancia P en la médula espinal; niveles bajos del flujo sanguíneo en la región del tálamo del cerebro; hipofunción del eje HPA; niveles bajos de serotonina y

de triptófano; y anomalías en la función de las citocinas. Estudios recientes indican la posibilidad de una susceptibilidad genética a la fibromialgia.

El tratamiento de la fibromialgia suele tener múltiples facetas y normalmente busca aliviar los síntomas asociados en lugar de tratar la propia afección. Los medicamentos, tales como los analgésicos, antiinflamatorios y relajantes musculares pueden ser beneficiosos en la reducción del dolor. También se pueden prescribir antidepresivos. Las terapias complementarias incluyen: fisioterapia, masaje terapéutico, terapia de liberación miofascial, terapia con agua, ejercicios aeróbicos ligeros, ajustes de la dieta, acupresión, aplicación de calor o de frío, acupuntura, yoga, ejercicios de relajación, técnicas de respiración, aromaterapia, terapia cognitiva, bioretroalimentación, hierbas, suplementos nutricionales y manipulación osteopática y quiropráctico.

A pesar de todos los enfoques anteriores para el tratamiento de la fibromialgia, existe una búsqueda constante de un tratamiento farmacológico eficaz de la fibromialgia. Se han realizado múltiples estudios alrededor de una amplia variedad de compuestos y dichos estudios se encuentran adicionalmente en la patente de EE.UU. Nº 6,610,324. Ninguno de los fármacos evaluados anteriormente ha mostrado ser particularmente útil para el tratamiento a largo plazo de la fibromialgia más allá del alivio sintomático y persiste la necesidad de un tratamiento farmacológico eficaz de la fibromialgia.

Estos documentos están dirigidos a otro tipo de dolor, no específicamente la fibromialgia.

KATO T ET AL: "Reversal of the reserpine-induced ptosis by L-threo-3,4-dihydroxy-phenylserine (L-threo-DOPS), a (-)-norepinephrine precursor, and its potentiation by imipramine or nialamide", NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 332, nº. 3, 1 March 1986 (1986-03-01), páginas 243-246, XP009092640, ISSN: 0028-1298

El documento WO 2004/032844 A (SYNERGIA PHARMA INC [US]; PEROUTKA STEPHEN J [US]) 22 de abril de 2004 (2004-04-22)

El documento WO 2004/100929 A (SYNERGIA PHARMA INC [US]; PEROUTKA STEPHEN J [US]; SWARBRICK JAMES [US]) 25 de noviembre de 2004 (2004-11-25)

El documento EP 0 681 838 A1 (SUMITOMO PHARMA [JP]) 15 de noviembre de 1995 (1995-11-15)

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de la fibromialgia. Las composiciones farmacéuticas generalmente comprenden droxidopa solo o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales como se describe en la reivindicación 1.

En un aspecto, la invención proporciona composiciones para tratar la fibromialgia. En una realización, la composición que se va a administrar a un sujeto que sufra fibromialgia comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa.

En determinadas realizaciones, el tratamiento se puede indicar en un sujeto que sufre fibromialgia y que exhibe un síntoma que se conoce que es indicativo de la fibromialgia, tal como dolor crónico, alodinia, hiperalgesia, fatiga, alteraciones del sueño y depresión. En dichas realizaciones, el procedimiento de tratamiento puede comprender reducir o eliminar los síntomas.

En realizaciones adicionales, el tratamiento se puede estar indicado en un sujeto que sufra fibromialgia y que se sabe que anteriormente ha manifestado un síntoma que se sabe que es indicativo de fibromialgia, tal como dolor crónico, alodinia, hiperalgesia, alteraciones del sueño y depresión. En dichas realizaciones, el procedimiento de tratamiento puede comprender prevenir la reaparición del síntoma.

En realizaciones específicas, el procedimiento de la invención comprende tratar a un paciente que sufre fibromialgia para reducir o eliminar el dolor asociado con la fibromialgia. Preferentemente, dicho dolor asociado con fibromialgia se reduce en al menos un 40%. Por tanto, el tratamiento eficaz de la fibromialgia puede ponerse de manifiesto mediante la reducción eficaz del dolor asociado con la fibromialgia.

En otras realizaciones, el procedimiento de la invención comprende tratar a un paciente que sufre fibromialgia para reducir o eliminar la depresión asociada con la fibromialgia.

La presente invención también proporciona varias combinaciones de agentes activos, combinaciones que pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de la fibromialgia. Por tanto, la invención proporciona combinaciones de droxidopa y uno o más compuestos farmacéuticamente activos como se describe en la reivindicación 1, combinaciones que se pueden usar en procedimientos para tratar la fibromialgia. En determinadas realizaciones, los uno o más compuestos farmacéuticamente activos comprenden compuestos útiles para el tratamiento o la prevención de síntomas asociados con la fibromialgia. Por ejemplo, dichos compuestos farmacéuticamente activos pueden comprender antidepresivos (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina e

- 5 inhibidores de la recaptación de dopamina y norepinefrina), antiinflamatorios, relajantes musculares, antibióticos, estabilizantes del estado de ánimo, antipsicóticos, antagonistas del receptor de serotonina, agonistas de los receptores de serotonina, analgésicos, estimulantes, ligandos de receptores de NMDA, s-adenosil-metionina, zopiclona, clormezanona, proglumetacina, 5-OH-L-triptófano, gabapentina, pregabalina y tamoxifeno. En realizaciones específicas, la invención está dirigida a una composición que comprende droxidopa en combinación con uno o más antidepresivos, tales como fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, trazodona, venlafaxina, duloxetina, milnacipran, nefopam, bupropion y combinaciones de los mismos.
- 10 La invención también comprende procedimientos de tratar la fibromialgia, que comprende administrar droxidopa en combinación con uno o más agentes activos adicionales que tienen una actividad complementaria de la actividad de droxidopa. En una realización concreta, la invención proporciona un procedimiento de tratar la fibromialgia que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa. Preferentemente, los compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa se seleccionan del grupo que consiste en benserazida y carbidopa.
- 15 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento de tratar la fibromialgia que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa. Preferentemente, los compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa se seleccionan de un grupo especificado de compuestos, tales como entacapona, tolcapona y nitecapona.
- 20 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento de tratar la fibromialgia que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la colinesterasa. Preferentemente, los compuestos inhibidores de la colinesterasa se seleccionan de un grupo especificado de compuestos, tales como piridostigmina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, ambenonio, demarcario, tiafisovenina, fenserina, edrofonio, cimserina, y combinaciones de los mismos.
- 25 En otra realización más, la invención proporciona un procedimiento de tratar la fibromialgia que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende droxidopa y uno o más compuestos inhibidores de la monoaminoxidasa. Preferentemente, los compuestos inhibidores de la monoaminoxidasa se seleccionan de un grupo especificado de compuestos, tales como selegilina, moclobemida y lazabemida.
- 30 Cuando la droxidopa se combina con uno o más agentes adicionales, la coadministración puede realizarse mediante varios procedimientos. Por ejemplo, la droxidopa y el agente activo adicional puede ser la misma composición farmacéutica. En otras realizaciones, la droxidopa y el agente activo adicional puede administrarse en composiciones separadas. En dichas realizaciones, las composiciones separadas se pueden administrar al mismo tiempo en con una proximidad cercana una de otra. Como alternativa, las composiciones separadas se pueden administrar a tiempos diferentes, loo que puede ser deseable para optimizar los efectos de los agentes activos coadministrados.
- 35 En otra realización, la invención está dirigida a un procedimiento de reducir, eliminar o prevenir el dolor asociado con la fibromialgia. El procedimiento puede comprender particularmente administrar a un paciente con un diagnóstico de fibromialgia, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa. Como se ha indicado anteriormente, el procedimiento puede comprender adicionalmente administrar uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos en el presente documento.
- 40 La invención también incluye kits útiles para practicar los procedimientos de la invención, tales como un kit que comprende un recipiente que contiene una o más dosis terapéuticamente eficaces de droxidopa y un conjunto de instrucciones que describen un procedimiento para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa a un sujeto que sufre fibromialgia.

### Breve descripción de las figuras

- 45 Habiendo descrito la invención en términos generales, a continuación se hará referencia a las figuras adjuntas, en las que:
- La FIG. 1 es un gráfico que ilustra la inhibición porcentual promedio de la alodinia en ratas tras una lesión de constricción crónica (LCC) y tratamiento con un vehículo farmacéutico, fluoxetina o una combinación de droxidopa y carbidopa de acuerdo con una realización de la invención; y
- 50 La FIG. 2 es una representación gráfica de la semivida de la droxidopa en un mamífero cuando se administra sola o en combinación con varios otros agentes activos de acuerdo con determinadas realizaciones de la invención.

### Descripción detallada

- 55 La invención se describirá a continuación más completamente a continuación en el presente documento con referencia a diversas realizaciones. Estas realizaciones se proporcionan de modo que la presente divulgación sea exhaustiva y completa, y transmitirá completamente el ámbito de la invención a los expertos en la técnica. De hecho, la invención puede ser realizada en muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las

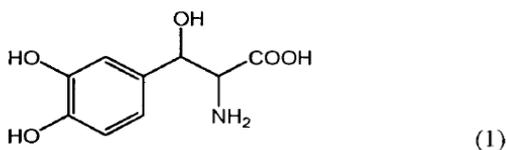
realizaciones expuestas en el presente documento; en su lugar, estas realizaciones se proporcionan con el fin de que la presente divulgación satisfaga los requisitos legales aplicables. Como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

## 5 I. Agentes activos

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la fibromialgia usando dichas composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden generalmente droxidopa como agente activo. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes activos adicionales.

## 10 A. Droxidopa

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



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

La droxidopa, útil de acuerdo con la invención, puede prepararse mediante procedimientos convencionales, incluyendo procedimientos particularmente útiles para aislar el isómero L de droxidopa. Véase, por ejemplo, la  
25 patente de Estados Unidos N° 3.920.728; la patente de Estados Unidos N° 4.319.040; la patente de Estados Unidos N° 4.480.109; la patente de Estados Unidos N° 4.562.263; la patente de Estados Unidos N° 4.699.879; la patente de Estados Unidos N° 5.739.387; y patente de Estados Unidos N° 5.864.041.

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

## B. Agentes activos adicionales

40 Como se ha indicado anteriormente, en determinadas realizaciones, las composiciones para su uso de acuerdo con los procedimientos de la invención comprenden uno o más agentes activos además de la droxidopa. A continuación se describen diversos agentes activos preferidos que pueden combinarse con droxidopa para el tratamiento de la fibromialgia. Por supuesto, dicha divulgación no debe interpretarse como limitante del ámbito de los agentes activos  
45 adicionales que pueden combinarse con droxidopa. En su lugar, pueden usarse compuestos activos adicionales, particularmente compuestos identificados como útiles para el tratamiento de la fibromialgia, o para tratar o prevenir síntomas relacionados con la fibromialgia, además de los compuestos divulgados específicamente en el presente documento.

En una realización particular, un agente activo usado junto con droxidopa comprende uno o más inhibidores de la  
50 DOPA descarboxilasa (DDC). La DDC cataliza la descarboxilación de levodopa (L-DOPA o 3, 4-dihidroxi-L-fenilalanina) y 5-hidroxitriptofano (5-HTP) para producir dopamina y serotonina, respectivamente. De forma similar, la DDC cataliza la conversión de droxidopa en norepinefrina. Los compuestos inhibidores de la DDC evitan las conversiones anteriormente señaladas y son útiles en combinación con fármacos 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.

5 Se puede utilizar cualquier compuesto reconocido normalmente como inhibidor o reductor de la actividad de la DDC de acuerdo con la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la DDC útiles de acuerdo con la invención comprenden benserazida, carbidopa, difluorometildopa,  $\alpha$ -metildopa y combinaciones de los mismos.

10 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 "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, norepinefrina, 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.

15 Los inhibidores de COMT ralentizan el metabolismo y la eliminación de los compuestos de catecol aumentando su semivida. De acuerdo con esto, los compuestos inhibidores de COMT pueden funcionar para aumentar los niveles de los compuestos de catecol que se producen de forma natural, así como alterar la farmacocinética de los compuestos de catecol administrados (tales como L- $\beta$ -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.

20 Se puede utilizar cualquier compuesto reconocido generalmente como inhibidor de COMT como un agente activo adicional de acuerdo con la invención. Ejemplos no limitantes de compuestos inhibidores de COMT útiles en combinación con droxidopa para el tratamiento de la fibromialgia 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)metilen-2,4-pentanodiona, denominado también nitecapona. Además de los anteriores ejemplos, la patente de EE.UU. N° 6.512.136 describe diversos compuestos 2-fenil-1-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1-etanona sustituidos que también pueden ser útiles como inhibidores de COMT de acuerdo con la presente invención. Asimismo, la patente de EE.UU. N° 4.963.590, el documento GB 2 200 109, la patente de Estados Unidos N° 6.150.412 y el documento EP 237 929, describen cada uno grupos de compuestos inhibidores de COMT que podrían ser útiles de acuerdo con la presente invención.

35 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 también pueden denominarse 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 tabán y sarín) y no son preferidos de acuerdo con la presente invención.

40 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 ganglionar.

50 Se puede utilizar cualquier compuesto reconocido generalmente como inhibidor de la colinesterasa (o un compuesto anticolinesterasa) puede ser útil de acuerdo con la presente invención. 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);  $\pm$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, denominado también donepezilo (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 dimetilcarbamato, denominado también neostigmina; éster de dimetilo 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-trimetilpirolo[2,3-b]indol-5-ol, denominado también fisostigmina; dicloruro de [oxalilbis(iminoetilen)]-bis-[(o-clorobencil) dietilamonio], denominado también ambenonio (MYTELASE®); etil (m-hidroxifenil) dimetilamonio, denominado también edrofonio (ENLON®); demarcario; tiazisovenina; fenserina; y cimserina.

Más generalmente, los compuestos útiles como inhibidores de la colinesterasa de acuerdo con la invención pueden comprender compuestos de carbamato, particularmente fenilcarbamatos, compuestos de 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 Estados Unidos N° 2005/0096387.

- 5 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 del ámbito de la invención. De hecho, la invención puede incorporar diversos inhibidores de la colinesterasa adicionales, incluyendo los compuestos descritos en los siguientes documentos: Brzostowska, Malgorzata, et al. "Phenylcarbamates of (-)-Eseroline, (-)-N1-Noreseroline and (-)-Physovenol: Selective Inhibitors of Acetyl and, or Butyrylcholinesterase." *Medical Chemistry Research*. (1992) Vol. 2, 238-246; Flippen-Anderson, Judith L., et al. "Thiaphysovenol Phenylcarbamates: X-ray Structures of Biologically Active and Inactive Anticholinesterase Agents." *Heterocycles*. (1993) Vol. 36, No. 1; Greig, Nigel H., et al. "Phenserine and Ring C Hetero-Analogues: Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease." *Medicinal Research Reviews*. (1995) Vol. 15, No.1, 3-31; He, Xiao-shu, et al. "Thiaphysovenine and Carbamate Analogues: A New Class of Potent Inhibitors of Cholinesterases." *Medical Chemistry Research*. (1992) Vol. 2, 229-237; Lahiri, D.K., et al. "Cholinesterase Inhibitors, B-Amyloid Precursor Protein and Amyloid  $\beta$ -Peptides in Alzheimer's Disease." *Acta Neurologica Scandinavica*. (December 2000) Vol. 102 (s176), 60-67; Pei, Xue-Feng, et al. "Total Synthesis of Racemic and Optically Active Compounds Related to Physostigmine and Ring-C Heteroanalogues from 3[-2'-(Dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-5-methoxy-1,3-dimethyl-1H-indol-2-ol." *Helvetica Chimica Acta*. (1994) Vol.77; Yu, Qian-sheng, et al. "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., et al. "Novel Phenserine-Based-Selective Inhibitors of Butyrylcholinesterase for Alzheimer's Disease." Reimpreso con autorización *J. Med. Chem.*, May 20, 1999, 42, 1855-1861.

25 De acuerdo con otra realización de la invención más, un agente activo utilizado en combinación con droxidopa comprende uno o más compuestos que inhiben al menos parcialmente la función de la monoaminoxidasa. Los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI) comprenden una clase de compuestos que se entiende que actúan inhibiendo la actividad de la monoamina oxidasa, una enzima que se encuentra generalmente en el cerebro y el hígado del cuerpo humano, que funciona rompiendo los compuestos de monoamina, normalmente a través de la desaminación.

30 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, norepinefrina, y dopamina). De esta manera, los IMAO 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 los restos de aminas. La dopamina es desaminada de igual forma por ambas isoformas. Los IMAO pueden ser reversibles o no reversibles y pueden ser selectivos de una isoforma específica. Por ejemplo, se sabe que el IMAO moclobemida (conocido también como Manerix o Aurorix) que es aproximadamente tres veces más selectivo de la MAO-A que de la MAO-B.

40 Se puede utilizar cualquier compuesto reconocido generalmente como IMAO puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Ejemplos no limitantes de IMAO útiles en combinación con droxidopa para preparar composiciones de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: isocarboxazid (MARPLAN®), moclobemida (Aurorix, Manerix o Moclodura), fenelzina (NARDIL®), tranilcipromina (PARNATE®), selegilina (ELDEPRYL®, EMSAM®, o 1-deprenilo, lazabemida, nialamida, iproniazid (marsilid, iprozid, ipronid, rivotol, o propilniazida), iproclozida, toloxatona, harmala, brofaromina (Consonar), benmoxina (Neuralex) y determinadas triptaminas, tales como 5-MeO-DMT (5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeOAMT (5-metoxi- $\alpha$ -metiltriptamina).

45 En realizaciones específicas, los agentes activos usados en combinación con droxidopa comprenden uno o más compuestos útiles para tratar la fibromialgia o para reducir o prevenir la aparición de síntomas asociados con fibromialgia. Como se ha tratado anteriormente, la fibromialgia se manifiesta mediante diversos síntomas, incluyendo dolor de las articulaciones, los músculos y las fascias, fatiga, alteraciones del sueño y depresión. De acuerdo con lo anterior, los agentes activos adicionales de la invención pueden comprender compuestos útiles para tratar, reducir o prevenir cualquiera de los síntomas indicados anteriormente que aparecen con la fibromialgia.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratar la fibromialgia que comprende administrar una combinación de uno o más antidepresivos (además de los IMAO ya indicados anteriormente). Los antidepresivos útiles de acuerdo con la invención comprenden inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (inhibidores de recaptación dual de 5HT-NE) , e inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRN) e inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina (IRND). Ejemplos no limitantes de antidepresivos específicos útiles de acuerdo con la invención comprenden fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, trazodona, venlafaxina, duloxetina, milnacipran, nefopam (incluyendo (+)-nefopam) y bupropión. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2006/0019940 da a conocer compuestos de benzoxazocina útiles como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, y dichos compuestos son útiles de acuerdo con la presente invención.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona un procedimiento de tratar la fibromialgia que comprende administrar una combinación de droxidopa y uno o más antiinflamatorios. Los antiinflamatorios útiles de acuerdo con la invención comprenden fármacos antiinflamatorios esteroideos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Ejemplos no limitantes de antiinflamatorios específicos útiles de acuerdo con la invención comprenden prednisona, cortisona, dexametasona, metilprednisona, ibuprofeno, ketoprofeno, aspirina, naproxeno e inhibidores de la Cox II, tales como celebrex.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona un procedimiento de tratar la fibromialgia que comprende administrar una combinación de droxidopa y uno o más relajantes musculares. Relajantes musculares útiles de acuerdo con la invención comprenden tanto benzodiazepinas como no-benzodiazepinas. Ejemplos no limitantes de relajantes musculares útiles de acuerdo con la invención comprenden diazepam, alprazolam, lorazepam, triazolam, baclofen, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona, orfenadrina, pancurión y tizanidina.

Los compuestos y clases anteriores son solo ejemplos de los tipos de agentes activos que se pueden usar en combinación con droxidopa para el tratamiento de la fibromialgia y no se pretende que sean limitantes de la invención. Más bien, pueden combinarse diversos agentes activos adicionales con droxidopa de acuerdo con la invención. Además, es posible, de acuerdo con la invención, combinar dos o más agentes activos adicionales con droxidopa para el tratamiento de la fibromialgia. Ejemplos no limitantes de agentes activos adicionales que se pueden combinar con droxidopa incluyen: antibióticos (tales como los específicos para la enfermedad de Lyme), estabilizantes del estado de ánimo (tales como litio, olanzapina, verapamilo, 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 serotonina (antagonistas de 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>) (tales como ondansetrón, tropisetron, katenserin, metisergida, ciproheptadina y pizotifen); agonistas de los receptores de serotonina (agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>) (tales como buspirona); analgésicos (tales como acetaminógeno, flupirtina y tramadol), estimulantes (tales como cafeína o modafinilo); ligandos de receptores de NMDA (glutamato) (tales como ketamina); s-adenosil-metionina; zopiclona; clormezanona; proglumetacina; 5-OH-L-triptófano; gabapentina, pregabalina y tamoxifeno. Aunque los compuestos anteriores 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 los estabilizantes del estado de ánimo, antipsicóticos, antidepresivos y antagonistas de los receptores de serotonina. Por tanto, compuestos específicos ilustrativos de una clase específica de compuestos también se pueden identificar adecuadamente con una o más clases adicionales de compuestos. De acuerdo con lo anterior, las anteriores clasificaciones no deben interpretarse como limitantes del ámbito de los tipos de compuestos útiles en combinación con droxidopa para tratar la fibromialgia.

## II. Procedimientos de tratamiento

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de la fibromialgia. La invención comprende administrar droxidopa a un paciente que exhiba síntomas o al que se ha diagnosticado fibromialgia.

La invención se puede describir que proporciona composiciones para tratar, reducir o prevenir un síntoma asociado con la fibromialgia. En particular, la invención proporciona procedimientos para tratar, reducir o prevenir el dolor crónico, la alodinia, la hiperalgesia, la fatiga, los trastornos del sueño y la depresión asociada con la fibromialgia.

Por tanto, en realizaciones específicas, el procedimiento de la invención puede comprender tratar a un paciente que sufra fibromialgia. En particular, el paciente puede ser un paciente que sufra un síntoma, como se ha descrito anteriormente, asociado normalmente con la fibromialgia, y el tratamiento puede comprender reducir o eliminar el síntoma. Asimismo, el paciente puede ser un paciente que previamente ha sufrido un síntoma de fibromialgia y el tratamiento puede comprender prevenir la reaparición del síntoma o reducir la gravedad del síntoma tras la reaparición.

Aunque la causa subyacente exacta de la fibromialgia no se conoce del todo, la mayoría de los investigadores están de acuerdo con que la fibromialgia implica un trastorno del procesamiento en el sistema nervioso central, incluyendo la alteración de la regulación neuroendocrina/neurotransmisores. En particular, la fibromialgia se ha asociado con niveles reducidos de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina, y vías para aumentar los niveles de los neurotransmisores dentro del cerebro pueden ser eficaces en el tratamiento de la fibromialgia. Dado que se piensa que la serotonina y la norepinefrina son mediadores clave de las vías descendentes del dolor, el incremento de los niveles de estos neurotransmisores puede ser particularmente útiles para reducir el dolor asociado con la fibromialgia. Por tanto, las intervenciones para la fibromialgia han incluido inhibidores de la recaptación de neurotransmisores; no obstante, muchos inhibidores de la recaptación pueden producir efectos secundarios indeseables (p. ej., cambios en el peso, alteraciones del sueño y disfunción sexual).

La droxidopa se convierte en norepinefrina mediante la acción de la L-aminoácido aromático descarboxilasa DDC. Se cree que la droxidopa es útil para tratar la fibromialgia, debido a su capacidad para aumentar los niveles de norepinefrina mediante el procedimiento de conversión indicado. Dado que la fibromialgia está vinculada a los niveles reducidos de norepinefrina, los tratamientos que aumentan la cantidad disponible de norepinefrina son

beneficiosos para tratar dichas afecciones. Por ejemplo, algunas investigaciones publicadas indican una posible relación entre la disfunción autónoma (es decir, hipotensión ortostática) y fibromialgia. Dicha investigación confirma la relación entre los niveles reducidos de norepinefrina en la fibromialgia y, por tanto, estaría indicado el incremento de los niveles de norepinefrina para tratar la fibromialgia. Véase Lowe, P., (1998) *Cardiol. Rev.* 6(3); 125-134, and Lowe, P. (1995), *Lancet* 345(8950): 623-624.

Como se ha indicado anteriormente, la fibromialgia es una afección dolorosa crónica que se caracteriza por una percepción intensificada generalizada de los estímulos sensoriales y se manifiesta por dolores extendidos y rigidez en los músculos, fascias y articulaciones, así como dolor a la palpación de tejidos blandos. Los pacientes con fibromialgia muestran anomalías en la percepción del dolor en forma de alodinia (dolor con estimulación inocua) e hiperalgesia (incremento de la sensibilidad a estímulos dolorosos). Por tanto, existe una clara relación entre el alivio del dolor y un tratamiento eficaz de la fibromialgia, y esta relación está bien documentada en la bibliografía.

Un estudio de 1998 realizado por I.J. Russell (*Am. J. Med. Sci.*, 315(6): 377-384) indicó que el término alodinia está asociado adecuadamente con la fibromialgia porque las personas con fibromialgia experimentan dolor por estímulos de presión que normalmente no son dolorosos. Por tanto, Russell determinó que los neurotransmisores nociceptivos de estudios con animales eran relevantes para el modelo humano de dolor crónico extendido que es frecuente con la fibromialgia. La asociación entre el dolor y la fibromialgia y la eficacia del tratamiento de la fibromialgia, como se pone de manifiesto mediante un tratamiento eficaz del dolor crónico, está respaldada adicionalmente en la bibliografía. En 2005, un estudio realizado por Bomholt et al. (*Brain Res.*, 1044(2): 216-226) ilustró que las afecciones dolorosas crónicas, tales como la fibromialgia, están asociadas con una profunda disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA), que puede agravar los síntomas del dolor crónico. Otro estudio realizado en 2005 por Pedersen et al. (*Psychopharmacology (Berl)*, 182(4): 551-561) determinó que la antinocicepción se ve potenciada selectivamente por la inhibición paralela de múltiples subtipos de transportadores de monoamina en modelos de ratas de dolor persistente y neuropático. En 2002, un estudio realizado por Gracely et al. (*Arthritis & Rheumatism*, 46(5): 1333-1343) usó pruebas de imagen de resonancia magnética funcional (RMNf) para proporcionar pruebas de que la fibromialgia se caracteriza por un aumento cortical y subcortical del procesamiento del dolor en el cerebro humano. Un estudio realizado en 1988 por Bennett, G.J. y Xie, Y.K. (*Pain*, 33(1): 87-107) indicó que un modelo de rata de mononeuropatía periférica producida mediante lesión de constricción crónica (LCC) era un modelo eficaz de trastornos de sensación de dolor como los experimentados por los seres humanos. El ejemplo 1 más adelante usa este modelo para ilustrar la eficacia de la invención para tratar la fibromialgia a través de la reducción del dolor crónico.

Por tanto, la invención se caracteriza particularmente por la capacidad para tratar la fibromialgia reduciendo o eliminando el dolor asociado con la fibromialgia. Dicho dolor puede ser dolor crónico, alodinia o hiperalgesia, todos ellos con frecuencia asociados con fibromialgia, y son reconocidos como indicadores claros de que un paciente sufre fibromialgia. En realizaciones específicas, los procedimientos de la presente invención son útiles para reducir el dolor en al menos aproximadamente un 30%. Dicha reducción del dolor se puede determinar mediante pruebas objetivas, tal como la medición de la respuesta de un paciente a la palpación de sitios de dolor conocido. Asimismo, la reducción del dolor se puede evaluar como un informe subjetivo del paciente que describa el nivel del dolor global del paciente a la luz del tratamiento. Preferentemente, los procedimientos de la invención son útiles para reducir el dolor en al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80% o al menos aproximadamente un 90%. En realizaciones específicas, el dolor se puede eliminar por completo mediante tratamiento de acuerdo con la invención.

En otras realizaciones específicas, los procedimientos de la presente invención son particularmente útiles para reducir o eliminar la depresión asociada con fibromialgia. Es fácilmente reconocido que la depresión y la fibromialgia a menudo coinciden. El dolor crónico de la fibromialgia, así como la escasez de tratamientos eficaces, a menudo pueden conducir a depresión. No obstante, también puede haber una causa subyacente en la relación entre los niveles de neurotransmisores y la depresión y la fibromialgia. Por tanto, se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que el tratamiento de la fibromialgia se puede poner de manifiesto mediante una reducción o eliminación eficaces del estado de depresión a menudo asociado con la fibromialgia. Una reducción en la depresión puede venir indicada por una mejoría notificada por el mismo paciente. Adicionalmente, una depresión menor (y, por tanto, tratamiento eficaz de la fibromialgia) también puede estar indicada por la evaluación objetiva de un sujeto anteriormente deprimido y notando determinados indicadores de menor depresión, como aumento de la actividad, aumento del interés en varios estímulos, y similares.

Los procedimientos de tratamiento proporcionados por la presente invención comprenden administrar a un sujeto que sufra fibromialgia droxidopa o droxidopa en combinación con uno o más agentes activos adicionales, como se ha descrito en el presente documento. En determinadas realizaciones, los uno o más agentes activos adicionales proporcionan un efecto conservador de la droxidopa. En realizaciones adicionales, los uno o más agentes activos adicionales proporcionan un efecto complementario de la acción de la droxidopa, preferentemente tratando o reduciendo uno o más de los síntomas asociados con la fibromialgia, tales como dolor, depresión, fatiga, hipotensión o alteraciones del sueño.

En realizaciones concretas, la droxidopa se combina con uno o más inhibidores de la DDC. Dicha combinación es particularmente beneficiosa para focalizar el efecto de la droxidopa en el incremento de los niveles de norepinefrina. Muchos inhibidores de la 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 norepinefrina). De esta manera, cuando se administra un inhibidor de la DDC no del SNC en combinación con droxidopa, el inhibidor de la DDC evita la descarboxilación de la droxidopa en la periferia y, por tanto, permite que más droxidopa penetre intacta en el SNC. Una vez en el SNC (y segregada de esta manera del inhibidor de la DDC), la droxidopa se puede convertir en norepinefrina. De acuerdo con esto, la combinación de un inhibidor de la DDC con droxidopa puede aumentar la capacidad eficaz de la droxidopa para proporcionar norepinefrina en el SNC y, de este modo, reducir las dosis necesarias de droxidopa eficaces en el tratamiento de la fibromialgia.

Tal como se ha señalado anteriormente, la catecol-O-metiltransferasa está directamente implicada en el metabolismo de las catecolaminas, que incluyen dopamina, epinefrina, norepinefrina, y droxidopa. De acuerdo con esto, proporcionando droxidopa en combinación con un inhibidor de COMT, se conserva la capacidad de la droxidopa para afectar a la fibromialgia. 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 norepinefrina). Esto influye sobre la concentración global en plasma de la droxidopa aumentando la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y la semivida de la droxidopa administrada. Esto es particularmente beneficioso porque permite reducir las dosificaciones de droxidopa sin limitar el tratamiento eficaz de la fibromialgia. 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 norepinefrina), lo que puede permitir una reducción en la frecuencia de la dosificación de la droxidopa.

La combinación de droxidopa con un IMAO tiene un efecto similar de conservar los niveles de norepinefrina corporales. En las realizaciones particulares, el IMAO inhibe la acción de la monoamina oxidasa en la degradación de la norepinefrina, 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 semivida de la droxidopa. De nuevo, esto es particularmente beneficioso porque permite reducir las dosificaciones de droxidopa sin limitar el tratamiento eficaz de la fibromialgia. Además, la combinación del IMAO con droxidopa también es 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 la droxidopa.

En determinadas realizaciones, la combinación de droxidopa con inhibidores de la colinesterasa es particularmente eficaz por las propiedades sinérgicas. Como se ha indicado anteriormente, se ha descubierto que ciertos inhibidores de la colinesterasa (tal como piridostigmina) mejoran la transmisión ganglionar, de modo que afecta directamente a la fibromialgia y proporciona algún grado de tratamiento para la fibromialgia y su síntoma asociado. Por lo tanto, puede preverse el efecto sinérgico del inhibidor de colinesterasa con droxidopa. Por ejemplo, en una realización específica, la piridostigmina podría combinarse con droxidopa, mejorando la piridostigmina la neurotransmisión ganglionar, mientras que la droxidopa actúa cargando la neurona posganglionar con norepinefrina.

La combinación de droxidopa con los agentes activos adicionales también es particularmente útil en el tratamiento de la fibromialgia. Por ejemplo, la combinación de droxidopa con uno o más antidepresivos puede conducir a un efecto sinérgico. Además, se sabe que los tratamientos que afectan a los niveles de neurotransmisores requieren una fase de "acumulación" de una a tres semanas para alcanzar una eficacia máxima. Por consiguiente, la combinación de droxidopa con uno o más agentes activos adicionales que pueden proporcionar un alivio inmediato de los síntomas asociados con la fibromialgia, tal como inflamación o trastornos del sueño, puede ser particularmente útil.

### III. Variantes biológicamente activas

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

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

Los compuestos divulgados en presente documento como agentes activos pueden contener centros quirales, que pueden ser de la configuración (R) o (S), o pueden comprender una mezcla de los mismos. De acuerdo con la invención, la presente invención incluye también estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento, cuando sea aplicable, bien individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, entre otros, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, y combinaciones de los mismos. Dichos estereoisómeros pueden prepararse y separarse usando técnicas convencionales, haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos o separando isómeros de los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Ejemplos de isómeros geométricos incluyen, entre otros, isómeros cis o isómeros trans a través de un doble enlace. Se contemplan otros isómeros entre los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden usarse en forma pura o en mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en presente documento.

Se conocen diversos procedimientos en la técnica para preparar formas ópticamente activas y determinar la actividad. Dichos procedimientos incluyen pruebas convencionales descritas en el presente documento y otras pruebas similares que se conocerán en la materia. Ejemplos de procedimientos que pueden usarse para obtener isómeros ópticos de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes:

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

El compuesto opcionalmente puede proporcionarse en una composición que esté enantioméricamente enriquecida, tal como una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está presente en exceso, en particular en cuando al 95 % o más, o al 98 % o más, incluyendo el 100 %.

Los compuestos descritos en presente documento como agentes activos también pueden estar en forma de un éster, amida, sal, solvato, profármaco o metabolito siempre y cuando mantengan la actividad farmacológica de acuerdo con la presente invención. Pueden prepararse ésteres, amidas, sales, solvatos, profármacos y otros derivados de los compuestos de la presente invención de acuerdo con procedimientos generalmente conocidos en la

técnica, tales como, por ejemplo, los procedimientos descritos por J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4ª Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992), que se incorpora en la el presente documento por referencia.

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

20 Una sal de adición de ácidos puede convertirse de nuevo en la base libre por tratamiento con una base adecuada. La preparación de sales básicas de restos de ácido que pueden estar presentes en un compuesto útil de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de una manera similar usando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, hidróxido cálcico, trietilamina, o similares.

25 Los ésteres de los compuestos de agentes activos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse a través de funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes en la estructura molecular del compuesto. También pueden prepararse amidas y profármacos usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las amidas pueden prepararse a partir de ésteres, usando reactantes de amina adecuados, o pueden prepararse a partir de anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con amoniaco o una alquil amina inferior. Además, los ésteres y amidas de los compuestos de la invención pueden prepararse por reacción con un agente de  
 30 carbonilación (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, 4dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato potásico) 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 típicamente mediante enlace covalente de un resto, lo que da como resultado un  
 35 compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que es modificado por el sistema metabólico de un individuo. Ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, compuestos de acuerdo con la invención junto con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

40 En el caso de composiciones sólidas, se entenderá que los compuestos usados en los procedimientos de la invención pueden existir de diferentes formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables y formas isotrópicas y amorfas, cada una de las cuales están concebidas estar dentro del ámbito de la presente invención.

45 Si un compuesto útil como agente activo de acuerdo con la invención es una base, la sal deseada puede prepararse por 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, ácidos alfa-hidroxi, tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos, tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos, tales como ácido benzoico y ácido cinnámico, ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

50 Si un compuesto descrito en presente documento como agente activo es un ácido, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

60 La presente invención además incluye profármacos y metabolitos activos de los compuestos de agente activo descritos en presente documento. Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede administrarse como un profármaco para aumentar la actividad, la biodisponibilidad o la estabilidad del compuesto, o para alterar de otra manera las propiedades del compuesto. Ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos

que tienen grupos protectores biológicamente inestables en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminar, desaminar, hidroxilar, deshioxilar, hidrolizar, deshiodrolizar, alquilar, desalquilar, acilar, desacilar, fosforilar y/o desfosforilar para dar como resultado, por último, el compuesto activo. En realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención poseen actividad antiproliferativa contra células anormalmente proliferativas, o se metabolizan para dar un compuesto que exhibe tal actividad.

Se conocen varios ligandos de profármacos. En general, la alquilación, acilación, u otra modificación lipófila de uno o más heteroátomos del compuesto, tal como un residuo de amina libre o de ácido carboxílico, reduce la polaridad y permite el paso al interior de las células. Ejemplos de grupos de sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en el resto de amina libre y/o de ácido carboxílico incluyen, entre otros, los siguientes: arilo, esteroides, carbohidratos (incluyendo azúcares), 1, 2-diacilglicerol, alcoholes, acilo (incluyendo acilo inferior), alquilo (incluyendo alquilo inferior), sulfonato éster (incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, tal como metanosulfonilo y bencilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se proporciona en la definición de un arilo proporcionada en el presente documento), arilsulfonilo opcionalmente sustituido, lípidos (incluyendo fosfolípidos), fosfatidilcolina, fosfocolina, restos o derivados de aminoácidos, restos o derivados de acilo de aminoácidos, péptidos, colesterolos, 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 divulgados, para conseguir el efecto deseado.

#### N. 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 lo anterior, 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 composición que contiene todos los principios activos. De forma alternativa, la composición puede comprender múltiples composiciones que comprenden agentes activos separados pero previstos para administrarse de forma simultánea, en sucesión, o, de otro modo, en un lapso cercano de tiempo.

Los compuestos de agentes activos descritos en el presente documento se pueden preparar y administrarse juntos 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 agente de la composición y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Un vehículo puede reducir también cualquier efecto secundario indeseable del agente. Dichos vehículos se conocen en la técnica. Véase, Wang et al. (1980) J. Parent. Drug Assn. 34(6):452-462.

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 sostenida, de liberación retardada 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 Company, Eaton, Pennsylvania, 1990).

Las composiciones farmacéuticas para su uso en los procedimientos de la invención son adecuadas para diversos modos de administración, incluyendo la administración oral, parenteral (incluida intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraarticular, intrasnovial, intratecal, intraarterial, intracardiaca, subcutánea, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, y transdérmica), tópica (incluida dérmica, bucal, y sublingual), vaginal, uretral, y rectal. La administración puede también realizarse 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 afección del receptor y del trastorno que se está tratando.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria, de modo que dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos generalmente conocidos en las técnicas farmacéuticas. En términos generales, dichos procedimientos de preparación comprenden combinar (mediante diversos procedimientos) los compuestos activos de la invención con un vehículo u otro adyuvante adecuado, que puede consistir en uno o más ingredientes. La combinación de los agentes 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).

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la dosificación oral pueden tomar diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos ovalados y obleas (incluidas de disolución rápida o efervescentes), conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo. Las composiciones pueden estar también en

5 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, electuario, o pasta. Generalmente se entiende 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 su uso en la administración de las composiciones de acuerdo con la presente invención.

10 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 cubierta 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, preferentemente tal, que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

15 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.

20 Los comprimidos sublinguales se diseñan para disolverse muy rápidamente. Ejemplos de dichas composiciones incluyen ergotamina, tartrato, dinitrato de isosorbida, 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 recubrirse y ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados incluyen, entre otros, polímeros de celulosa (tales como acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa), acetato ftalato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas (tales como las comercialmente disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT®, zeína, shellac, y polisacáridos.

30 Se pueden preparar composiciones en polvo y granulares de una preparación farmacéutica utilizando procedimientos conocidos. Dichas 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 carga, edulcorantes, aromatizantes, o colorantes) en estas composiciones.

35 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.

40 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. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada de los agentes activos.

45 Los adyuvantes o ingredientes accesorios para su uso en las composiciones pueden incluir un ingrediente farmacéutico considerado habitualmente aceptable en la técnica, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, diluyentes, tensioactivos, estabilizantes, conservantes, aromatizantes y colorantes, y similares. Los aglutinantes se utilizan generalmente para facilitar la cohesividad del comprimido y asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Aglutinantes adecuados incluyen entre otros: almidón, polisacáridos, gelatina polietilenglicol, propilenglicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas. Cargas aceptables incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio, y sorbitol. Los lubricantes son útiles para facilitar la fabricación del comprimido e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio, y ácido esteárico. Los disgregantes, 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. Tensioactivos adecuados para el uso en la composición de acuerdo con la presente invención pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfotéricos 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.

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 recubrimiento. En la técnica se conocen los recubrimientos 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 oblongo), se aplica una composición de recubrimiento de liberación retardada. La aplicación puede ser mediante procedimientos, tales como mediante pulverización sin aire, recubrimiento en lecho fluidizado, uso de una cesta de recubrimiento, o similar. Los materiales para uso como un recubrimiento de liberación retardada pueden ser de naturaleza polimérica 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 ésteres de los mismos.

Las formas de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención pueden ser también de liberación sostenida (es decir, que liberan los agentes activos durante un periodo prolongado de tiempo) y puede ser o no también de liberación retardada. En la técnica se conocen las composiciones de liberación sostenida 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, una forma de dosificación sólida puede recubrirse con dicho material.

Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección, 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 monodosis 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 inyectables), inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

Las composiciones para su 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 recubrimiento 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 sublingual. Ejemplos típicos de composiciones tópicas incluyen pomadas, cremas, geles, pastas, y soluciones. 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. En una realización, la presente invención proporciona dispositivos médicos, tales como prótesis endovasculares, la superficie de las cuales se recubre con un compuesto o composición tal como se describe en el presente documento. El dispositivo médico de la presente 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 se divulga 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 sostenida, o se puede conseguir de acuerdo con una pauta terapéutica de dosificación deseada, tal como por ejemplo con una, dos, tres, o más administraciones al 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 sostenida, el periodo de suspensión debe extenderse para tener en cuenta el tiempo de residencia mayor de la composición en el cuerpo. Como alternativa, la frecuencia de administración de la dosis eficaz de la composición de liberación sostenida puede disminuir de acuerdo con esto. Un programa intermitente de administración de una composición de la invención puede continuar hasta obtener el efecto terapéutico deseado y alcanzar en última instancia el tratamiento de la enfermedad o el trastorno.

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, coadministración simultánea). De acuerdo con lo anterior, 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). Como alternativa, los agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar de forma simultánea (es decir, composiciones separadas administradas al mismo tiempo). En otra realización, los agentes farmacéuticamente activos se administran secuencialmente (es decir, administración de uno o más agentes farmacéuticamente activos seguidos de 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. De acuerdo con lo anterior, en una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar la fibromialgia. En otra realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar un síntoma de fibromialgia. En otra realización más, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar el dolor crónico en general. En realizaciones adicionales, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar el dolor muscular, dolor articular o dolor neurológico. En otra realización más, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar la fatiga.

Los agentes activos incluidos en la composición farmacéutica están presentes en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéutica de un agente activo in vivo en ausencia de efectos tóxicos graves. La concentración del agente activo en la composición del fármaco dependerá de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Cabe destacar que los valores de las dosis también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto concreto, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y los intervalos de las dosis indicados en la presente memoria descriptiva son únicamente ejemplos y no están concebidos a limitar el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. El agente activo puede administrarse de una vez o puede dividirse en un número de dosis más pequeñas para 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. Como alternativa, se puede describir una cantidad terapéuticamente eficaz en términos de una dosis fija. En otras realizaciones 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 plasmática máxima alcanzada 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 en base al peso del nucleósido parental que se va a administrar. Si una sal o profármaco presenta actividad por sí misma, se puede estimar la dosificación eficaz como se ha indicado 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 administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a un mamífero, preferentemente un ser humano. Una dosis eficaz de un compuesto o composición para el tratamiento de cualquiera de las afecciones 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. Cabría esperar que la cantidad eficaz de las composiciones variara de acuerdo con el peso, sexo, edad, y los antecedentes médicos del sujeto. Por supuesto, otros factores podrían influir también sobre la cantidad eficaz de la composición que se va a administrar, incluyendo, entre otros, la enfermedad específica implicada, el grado de afectación 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 afección que se está tratando. Los

expertos en la técnica conocen procedimientos para determinar la eficacia y la dosis. Véase, por ejemplo, Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882.

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

15 En realizaciones adicionales, la cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa puede incluir intervalos variables, y el  
intervalo apropiado puede determinarse en base a la gravedad de la afección a tratar y uno o más compuestos  
adicionales con los que se combina la droxidopa. En realizaciones específicas, una cantidad terapéuticamente  
eficaz de droxidopa comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 10 mg a  
aproximadamente 1 g, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 30 mg a  
aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 50 mg a  
20 aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 70 mg a  
aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 90 mg a  
aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg  
a aproximadamente 400 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg.

25 En otras realizaciones adicionales, una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa puede ser incluso mayor, tal  
como cuando se administra como una formulación de liberación sostenida, extendida o continua. Como se entiende  
en la técnica, dichas formulaciones proporcionan una cantidad de fármaco mayor en una forma de dosificación única  
que lentamente libera el fármaco en el tiempo. Una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa para su uso en  
dicha formulación se puede calcular a la luz de las cantidades eficaces descritos con anterioridad y la frecuencia  
determinada de dosificación que, por otro lado, sería necesaria para tratar una afección dada.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de los uno o más compuestos adicionales que se combinan con droxidopa de  
acuerdo con la invención se puede determinar en relación con la cantidad de droxidopa incluida en la forma de  
dosificación y la proporción deseada entre droxidopa y el o los compuestos adicionales. De forma ventajosa, la  
presente invención permite mayor flexibilidad en la formulación de combinaciones. Por ejemplo, los efectos  
conservadores proporcionados por el uno o más compuestos adicionales pueden permitir el uso de droxidopa en  
una cantidad menor y seguir alcanzando los mismos efectos terapéuticos, o mejores, usando solo droxidopa.  
35 Asimismo, es posible aumentar los efectos terapéuticos de droxidopa usando una cantidad de los uno o más  
compuestos adicionales que es menor que la dosis normalmente recomendada para el uno o más compuestos  
adicionales.

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

45 El uno o más compuestos adicionales combinados con droxidopa de acuerdo con la invención pueden estar  
incluidos en una cantidad típicamente recomendada para el uso de los compuestos de forma individual para otras  
indicaciones. No obstante, como se ha indicado anteriormente, es posible, de acuerdo con la invención, usar el o los  
compuestos adicionales en cantidades que son menores a las normalmente recomendadas, en particular en relación  
con los inhibidores de la DDC, inhibidores de la COMT, inhibidores de la colinesterasa e inhibidores de la MAO. En  
determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la DCC, inhibidor de la COMT,  
50 inhibidor de la colinesterasa o inhibidor de la MAO para combinar con droxidopa está en el intervalo de  
aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, este intervalo es ilustrativo y puede variar  
dependiendo de la cantidad de droxidopa incluida en la combinación y la proporción deseada de los compuestos de  
la combinación, como se ha descrito anteriormente.

55 Como se ha indicado anteriormente, la droxidopa también puede combinarse con otros agentes activos que pueden  
proporcionar efectos complementarios para el tratamiento de la fibromialgia (p. ej., antidepresivos, antiinflamatorios,  
relajantes musculares, antibióticos, estabilizantes del estado de ánimo, antipsicóticos, antagonistas de 5-HT2 and 5-  
HT3 y agonistas de los receptores de 5-HT1A, analgésicos, cafeína, ligandos de los receptores de NMDA, s-  
adenosil-metionina, zopiclona, clormezanona, proglumetacina, 5-OH-L-triptófano, gabapentina, pregabalina y  
tamoxifeno). Dichos agentes activos complementarios se pueden incluir en cantidades normalmente prescritas para  
sus usos respectivos.

#### V. 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 agentes activos. Como alternativa, cuando se proporciona más de un agente activo, la composición puede comprender múltiples dosificaciones, comprendiendo cada una uno o más agentes activos, estando las dosis destinadas 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 oblongos, cápsulas, o similares) o formas líquidas (por ejemplo, viales), comprendiendo cada una un único agente activo, pero proporcionándose en envases de tipo blíster, bolsas, o similares, para la administración en combinación.
- El artículo de fabricación incluye adicionalmente instrucciones en forma de una etiqueta sobre el recipiente y/o en forma de un folleto incluido en una caja en la que se envasa el recipiente, para llevar a cabo el procedimiento de la invención. Asimismo, las instrucciones pueden estar impresas 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 suficiente permitan al sujeto o al profesional sanitario administrar la composición farmacéutica. Se prevé que un profesional sanitario abarque cualquiera de médico, enfermera/o, técnico, cónyuge u otro cuidador que pueda administrar la composición. La composición farmacéutica también se la puede administrar el propio sujeto.

#### Sección experimental

- La presente invención se describirá a continuación con detalle con referencia específica a varios ejemplos. Con los ejemplos siguientes no se pretende limitar la invención y, en su lugar se proporcionan como realizaciones ilustrativas.

#### Ejemplo 1

##### Tratamiento eficaz del dolor crónico mediante la administración de droxidopa en combinación con carbidopa

- El tratamiento de la fibromialgia reduciendo la sensibilidad al dolor crónico usando droxidopa en combinación con carbidopa se investigó usando el modelo de la lesión por constricción crónica (LCC). Se usaron ratas Wistar macho de 160 a 200 gramos de peso y se indujo una LCC usando los procedimientos descritos en Bennett y Xie (Pain, 33(1): 87-107). Específicamente, tras anestesiarse usando pentobarbital (50 mg/kg, 5 ml/kg, i.p.), se expuso el nervio ciático a nivel de mitad de muslo y se realizaron tres ligaduras laxas (con una sutura de seda 4-0) separadas aproximadamente 1 mm alrededor del nervio. Después, se estableció a los animales individualmente en jaulas con lechos blandos durante siete días antes de analizar alodinia mecánica. El día del ensayo, las ratas se introdujeron en jaulas de plexiglás invertidas en una rejilla de alambre y se les dejó aclimatar durante de 20 a 30 minutos. La alodinia mecánica se evaluó mediante la capacidad de respuesta a un Supertip N° 12 (IITC, EE.UU.) aplicado a través del suelo de la rejilla perpendicular a la superficie plantar central de la pata trasera izquierda. La punta se aplicó gradualmente con suficiente fuerza para producir un ligero doblez del filamento contra la pata. Una respuesta positiva a la presión táctil aplicada, observada por una súbita retirada de la pata, se registró automáticamente mediante un Electronic Von Frey Anesthesiometer (2290CE ELECTROVONFREY®, IITC, EE.UU.).

- Las ratas se preseleccionaron (presencia clara de alodinia) para la experimentación únicamente si la respuesta nociceptiva siete días después del ligamiento del nervio (pretratamiento) se había reducido en 10 gramos de fuerza respecto a la respuesta de la pata individual antes del ligamiento del nervio (antes del ligamiento). El tratamiento se realizó con 1) 5 ml/kg de un vehículo farmacéutico (2% de TWEEN® 80 y 0,9% de NaCl), 2) 400 mg/kg de droxidopa y 20 mg/kg de carbidopa o 3) 18 mg/kg de fluoxetina. Los tratamientos se administraron mediante inyección i.p. a grupos de 10 animales y el nivel de alodinia se determinó a los 60 minutos de la dosificación.

La alodinia se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$\% \text{ Inhibición} = \Delta \text{ Tratamiento} / \Delta \text{ Blanco} \times 100\%$$

- e la que  $\Delta$  Tratamiento es el cambio en el umbral de la presión táctil sobre el pretratamiento después del ligamiento [(postratamiento) – (pretratamiento)] y  $\Delta$  Blanco es el cambio en el umbral de la presión táctil sobre antes del ligamiento pero antes del tratamiento [(preligamiento)—(pretratamiento)]. Se aplicó un ANOVA de una vía, seguido de una prueba t, para comparar entre los grupos tratados con la sustancia de ensayo y el grupo tratado con el vehículo. La actividad se consideró significativa a  $P < 0,05$ .

- Las ratas de todos los grupos desarrollaron alodinia marcada tras el procedimiento de LCC con un cambio promedio en la respuesta táctil superior a 20 para cada grupo (intervalo = 12,7 - 26,3), como se ilustra en la Tabla 1. Los animales en el grupo tratado con vehículo no sufrieron cambios en el nivel de la alodinia observada antes y después

del tratamiento ( $p < 0,7$ ). El porcentaje de inhibición de la alodinia fue significativamente diferente entre los tres grupos mediante ANOVA ( $p < 0,001$ ). Los animales tratados con fluoxetina no fueron significativamente diferentes de las ratas tratadas con vehículo. Por el contrario, los animales tratados con 400 mg/kg de droxidopa más 20 mg/kg de carbidopa presentaban niveles significativamente menores de alodinia en comparación con los animales tratados con vehículo ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de inhibidor de la alodinia en los tres grupos se ilustra en la FIG. 1.

5

Tabla 1

Tratamiento	N	P,C,	(1) Preligamiento	(2) Pretratamiento	(1)- (2)	(3) Postratamiento	(3)- (2)	% de inhibición
Vehículo 2% de TWEEN® 80, 0,9% de NaCl	1	199	24,7	7,8	16,9	8,6	0,8	4,7
	2	191	25,1	12,4	12,7	9,1	-3,3	-26,0
	3	187	27,4	5,6	21,8	6,6	1	4,6
	4	203	34,4	12,1	22,3	8,5	-3,6	-16,1
	5	205	31,6	6,3	25,3	10,5	4,2	16,6
	6	215	24,4	11	13,4	5,2	-5,8	-43,3
	7	201	29,4	10,5	18,9	7,6	-2,9	-15,3
	8	208	30,6	7	23,6	7,4	0,4	1,7
	9	184	29,4	9,7	19,7	10,1	0,4	2,0
	10	205	32,9	7,7	25,2	13	5,3	21,0
	Prom,		29,0	9,0	20,0	8,7	-0,4	-5,0
	SEM		1,1	0,8	1,4	0,7	1,1	6,3
Droxidopa	1	218	25,6	10,1	15,5	26,3	16,2	104,5
	2	178	28,8	7,7	21,1	32,1	24,4	115,6
	3	190	31,9	6,7	25,2	23,4	16,7	66,3
	4	184	30,8	11,8	19	26,2	14,4	75,8
	5	178	28,5	6,6	21,9	22,9	16,3	74,4
	6	211	32,9	8,6	24,3	11,4	2,8	11,5
	7	212	25,3	6,3	19	20,1	13,8	72,6
	8	180	29,6	6,6	23	12,6	6	26,1
	9	196	28,9	11,4	17,5	22,3	10,9	62,3
	10	197	31,5	8,8	22,7	19,7	10,9	48,0
	Prom,		29,4	8,5	20,9	21,7	13,2	65,7
	SEM		0,8	0,6	1,0	2,0	1,9	10,0
Fluoxetina	1	177	30,3	9,1	21,2	14,4	5,3	25,0
	2	204	31,5	11,2	20,3	12,4	1,2	5,9
	3	186	25,5	8,2	17,3	11,2	3	17,3
	4	201	24,7	9,1	15,6	9,7	0,6	3,8
	5	210	31,7	5,4	26,3	7	1,6	6,1

(continuación)

Tratamiento	N	P,C,	(1) Preligamiento	(2) Pretratamiento	(1)- (2)	(3) Postratamiento	(3)- (2)	% de inhibición
	6	198	32,0	7,4	24,6	10,4	3	12,2
	7	176	25,7	12	13,7	6,5	-5,5	-40,1
	8	190	24,2	8,2	16	8,8	0,6	3,8
	9	225	31,1	8,7	22,4	6	-2,7	-12,1
	10	191	34,1	9,5	24,6	5,9	-3,6	-14,6
	Prom,		29,1	8,9	20,2	9,2	0,4	0,7
	SEM		1,2	0,6	1,4	0,9	1,1	5,9

Como se ve en la Tabla 1 y se ilustra en la FIG. 1, el tratamiento de acuerdo con la invención tuvo como resultado la inhibición total de la alodinia en varios sujetos de ensayo. La inhibición porcentual promedio usando el procedimiento de la invención fue de casi el 66%. Por el contrario, el tratamiento usando el vehículo control tuvo como resultado un incremento promedio de la alodinia del 5%. Dos sujetos de ensayo tratados con el vehículo mostraron una inhibición del 16,6% y 21%, pero otros sujetos de ensayo tratados con el vehículo exhibieron incrementos de la alodinia del 15,3%, 16,1%, 26,0% e incluso 43,3%. De un modo similar, el tratamiento con fluoxetina tuvo como resultado una inhibición promedio de la alodinia inferior al 1%. De nuevo, un sujeto de ensayo tratado con floxetina exhibió inhibición de la alodinia del 25%; no obstante, otros sujetos tratados con fluoxetina exhibieron incrementos de la alodinia tan elevados como del 40,1%.

## Ejemplo 2

### Propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de droxidopa

Las propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de droxidopa útiles en los procedimientos de la invención se evaluaron en ratas macho Sprague Dawley. Se establecieron cuatro grupos de ensayo con cuatro ratas en cada grupo. Al grupo 1 se le administró droxidopa sola como grupo basal. Al grupo 2 se le administró droxidopa en combinación con el inhibidor de la COMT entacapona. Al grupo 3 se le administró droxidopa en combinación con el inhibidor de la colinesterasa piridostigmina. Al grupo 4 se le administró droxidopa en combinación con el IMAO nialamida. Para cada grupo, la droxidopa o la combinación de droxidopa se formuló con un vehículo formado por una solución acuosa que contenía carboximetilcelulosa al 1 % con emulsionante TWEEN® 80 al 0, 2 %. En la tabla 2 se muestran los pesos de droxidopa, entacapona, piridostigmina, nialamida y del vehículo proporcionados en las diversas formulaciones. En la tabla 3 se proporcionan por separado las concentraciones calculadas para cada componente. Las cantidades de entacapona, piridostigmina y nialamida usadas en las formulaciones 2 – 7 se proporcionaron como dosis "bajas" y dosis "altas" en base a la divulgación de la bibliografía acerca de los intervalos de dosificación generalmente aceptados para sus respectivas indicaciones conocidas.

Tabla 2

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

Tabla 3

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

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

15 Se añadió acetonitrilo (100 µl) que contenía ácido fórmico al 0, 2 % a 25 µl de cada muestra de plasma en un tubo de microcentrífuga. Se añadió un patrón interno (5 µl de 3, 4-dihidroxibencilamina (DHBA) a una concentración de 4 µg/ml en acetonitrilo) y las muestras se agitaron en vórtex y se centrifugaron para precipitar la proteína. El sobrenadante se transfirió a un vial de automuestreo con inserto y se inyectó en un aparato de cromatografía de líquidos - espectrometría de masas (CL-EM) API 4000 de Applied Biosystems conectado con un aparato de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) Agilent 100. Los datos se recogieron y se procesaron usando el software Analyst. El automuestreador se enfrió hasta 4 °C, y el volumen de inyección de la muestra fue de 5 µl. La cromatografía se realizó en una columna Waters Atlantis dC18 (25 cm x 4, 6 mm, 5 µm) con precolumna. El disolvente era agua que contenía ácido fórmico al 0, 2 %, y el caudal se ajustó a 0, 8 ml/min.

20 En la Tabla 4 se muestra la concentración en plasma de droxidopa en las ratas sujetos de ensayo después de la administración de droxidopa sola o de combinaciones de droxidopa de acuerdo con la invención. Como un patrón, también se evaluó la concentración plasmática de droxidopa en ratas a las que se administró vehículo farmacológico sin droxidopa ni combinaciones de droxidopa, y no se detectó droxidopa durante un período de 24 horas en el plasma de las ratas que recibieron únicamente el vehículo. Asimismo, no se detectó droxidopa en los sujetos antes de la dosificación de la droxidopa o de las combinaciones de droxidopa. Como se observa en la Tabla 4, la concentración plasmática de droxidopa alcanzó una concentración máxima para todas las formulaciones en un tiempo de aproximadamente 1 – 2 horas después de la dosificación.

Tabla 4

Formulación	Concentración media en plasma (µg/ml) de droxidopa al tiempo después de la dosis							
	0,083 h	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	0,401	3,996	7,869	11,336	10,548	3,391	0,610	0,001
2	0,328	3,245	8,641	12,050	8,772	4,795	3,054	0,005
3	0,189	2,799	6,775	8,440	9,270	3,425	1,853	0,010
4	0,459	3,570	7,941	10,054	8,650	2,976	1,795	0,005
5	0,456	4,033	7,341	8,380	5,989	2,429	0,431	0,002
6	0,493	2,867	6,807	8,579	6,065	1,829	0,297	0,000
7	0,311	3,017	6,506	7,886	6,381	2,380	1,535	0,113

30 Se ha observado que la administración de combinaciones de droxidopa afecta a la concentración plasmática de norepinefrina en comparación con la administración de droxidopa sola. En la Tabla 5 se indica la concentración

plasmática media de norepinefrina 2 horas después de la dosificación de las diversas formulaciones evaluadas. La formulación 0 indica la administración del vehículo solo sin droxidopa ni una combinación de droxidopa de la invención y proporciona una base comparativa de los niveles plasmáticos de norepinefrina en un sujeto no tratado.

Tabla 5

Formulación	Concentración de norepinefrina en plasma (pg/μl)
0	0,711
1	3,320
2	3,358
3	6,359
4	4,000
5	2,290
6	2,182
7	2,674

5 Como se observa en la Tabla 5, la administración de droxidopa sola causó un aumento aproximado de 5 veces en la concentración plasmática de norepinefrina. El tratamiento con droxidopa en combinación con el compuesto inhibidor de la COMT causó un aumento aún mayor en la concentración plasmática de norepinefrina. De forma similar, el tratamiento con droxidopa en combinación con una dosis relativamente baja del compuesto inhibidor de la colinesterasa causó un aumento de la concentración plasmática de norepinefrina en relación con el tratamiento con droxidopa sola; sin embargo, la concentración plasmática de norepinefrina se redujo en relación con el tratamiento con droxidopa sola cuando se usó una combinación de droxidopa con una dosis relativamente alta del compuesto inhibidor de la colinesterasa. La concentración plasmática de norepinefrina después del tratamiento con ambas combinaciones de droxidopa con el compuesto IMAO se redujo en relación con el tratamiento con droxidopa sola.

10

15 Se proporcionan valores medios para diversas propiedades farmacocinéticas de las combinaciones de la invención usadas en el estudio anterior en la Tabla 6. Específicamente, la Tabla 6 proporciona la semivida de eliminación terminal ( $T_{1/2}$ ) de las formulaciones administradas, la concentración máxima observada ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de los agentes activos en cada formulación, el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima observada ( $T_{m\acute{a}x}$ ), el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma desde el momento cero hasta el último punto de tiempo medido ( $AUC_{\text{todos}}$ ) y el volumen de distribución observado en estado estacionario ( $Vz\_F\_obs$ ). Obsérvese que para los modelos extravasculares no se puede calcular la fracción de dosis absorbida. Por tanto, el  $Vz\_F\_obs$  para tales modelos es realmente el Volumen/F, en la que F es la fracción de dosis absorbida.

20

Tabla 6

Formulación	$T_{1/2}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (μg/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$AUC_{\text{todos}}$ (h,μg/ml)	$Vz\_F\_obs$ (ml/kg)
1	1,4	11,4	1,25	44,4	5270,4
2	1,86	12,4	1,125	71,1	5016,4
3	2,64	10,2	1,38	52,3	8854,1
4	1,93	10,1	1,25	51,2	5900,8
5	1,79	8,4	1	30,5	8763,6
6	1,41	8,6	1	27,2	8030,0
7	3,77	8,1	0,875	42,0	16404,1

25 Como se ha observado anteriormente, cuando se combina droxidopa con ciertos agentes activos adicionales, la combinación puede aumentar la semivida de la droxidopa, y dicho aumento puede observarse en una diversidad de rutas, tales como a través de un efecto sobre el metabolismo del fármaco, el volumen de distribución del fármaco, o una combinación de ambos. Por ejemplo, el aumento de la semivida que surge de la combinación con entacapona indica la actividad periférica para bloquear el metabolismo de la droxidopa con respecto a 3-OM-droxidopa (el

metabolito principal de la droxidopa) , aumentando de esta manera el tiempo de residencia de la droxidopa en el cuerpo. De forma análoga, un aumento en el volumen de distribución indica un descenso en la cantidad de fármaco disponible para los órganos de eliminación, lo que puede afectar adicionalmente a la semivida. El aumento de la semivida relacionada con la dosis relativamente alta de nialamida es sorprendente, ya que no se considera típicamente que los IMAO sean una ruta metabólica principal para la droxidopa, y es probable el resultado del aumento inesperado del volumen aparente de distribución. De forma análoga, la combinación con piridostigmina también conduce sorprendentemente a un aumento de la semivida de la droxidopa, aunque por lo general no se espera que los compuestos de colinesterasa afecten al metabolismo de la droxidopa. En la FIG. 2. se ilustra gráficamente la semivida de la droxidopa cuando se administra en solitario o junto con entacapona, piridostigmina o nialamida.

Muchas modificaciones y otras formas de realización de las invenciones presentadas en el presente documento acudirán a la mente del experto en la técnica al que pertenecen estas invenciones que tienen el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores. Por tanto, debe entenderse que las invenciones no se limitan a las formas de realización específicas descritas y que se pretende incluir dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y formas de realización descritas en el presente documento modificaciones. Aunque en el presente documento se emplean términos específicos, se usan en un sentido genérico y descriptivo únicamente, y no con fines limitativos.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la DOPA descarboxilasa, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, inhibidores de la colinesterasa y antidepresivos, para su uso como medicamento en el tratamiento de un sujeto que sufre fibromialgia.
2. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sujeto que padece fibromialgia muestra un síntoma seleccionado entre el grupo que consiste en dolor crónico, alodinia, hiperalgesia, fatiga, alteraciones del sueño y depresión, y en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir o eliminar el síntoma.
- 10 3. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sujeto que padece fibromialgia ha mostrado anteriormente un síntoma seleccionado entre el grupo que consiste en dolor crónico, alodinia, hiperalgesia, fatiga, alteraciones del sueño y depresión, y en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para prevenir la reaparición del síntoma.
- 15 4. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir o eliminar el dolor asociado con la fibromialgia.
- 20 5. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir o eliminar la depresión asociada con la fibromialgia.
- 25 6. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el medicamento comprende adicionalmente uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en antiinflamatorios, relajantes musculares, antibióticos, estabilizantes del estado de ánimo, antipsicóticos, antagonistas del receptor de serotonina, agonistas de los receptores de serotonina, analgésicos, estimulantes, ligandos de receptores de NMDA, s-adenosil-metionina, zopiclona, clormezanona, proglumetacina, 5-OH-L-triptófano, gabapentina, pregabalina, tamoxifeno y combinaciones de los mismos.
- 30 7. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente activo adicional opcional está presente y es un inhibidor de la DOPA descarboxilasa.
- 35 8. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el inhibidor de la DOPA descarboxilasa se selecciona del grupo que consiste en benserazida, carbidopa, difluorometildopa,  $\alpha$ -metildopa y combinaciones de los mismos.
9. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente activo adicional opcional está presente y es un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
- 40 10. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el inhibidor de la de la catecol-O-metiltransferasa se selecciona del grupo que consiste en entacapona, tolcapona, nitecapona y combinaciones de los mismos.
- 45 11. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente activo adicional opcional está presente y es un inhibidor de la colinesterasa.
12. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el inhibidor de la colinesterasa se selecciona del grupo que consiste en piridostigmina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, neostigmina, metrifonato, fisostigmina, amebonio, edrofonio, demarcario, tiafisovenina, fenserina, cimserina y combinaciones de los mismos.
- 50 13. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente activo adicional opcional está presente y es un antidepresivo.
14. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el antidepresivo comprende uno o más inhibidores de la monoamino oxidasa seleccionados del grupo que consiste en isocarboxazid, moclobemida, fenzina, tranilcipromina, selegilina, lazabemida, nialamida, iproniazid, iproclozida, toloxatono, harmala, brofaromina, benmoxin, 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina, 5-metoxi- $\alpha$ -metiltriptamina y combinaciones de los mismos.

5 15. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el antidepresivo se selecciona del grupo que consiste en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina y combinaciones de los mismos.

10 16. La cantidad terapéuticamente eficaz de droxidopa y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el uno o más agentes activos adicionales están formulados en la misma composición farmacéutica con droxidopa o en la que el uno o más agentes activos adicionales son administrados en una composición farmacéutica separada de la droxidopa.

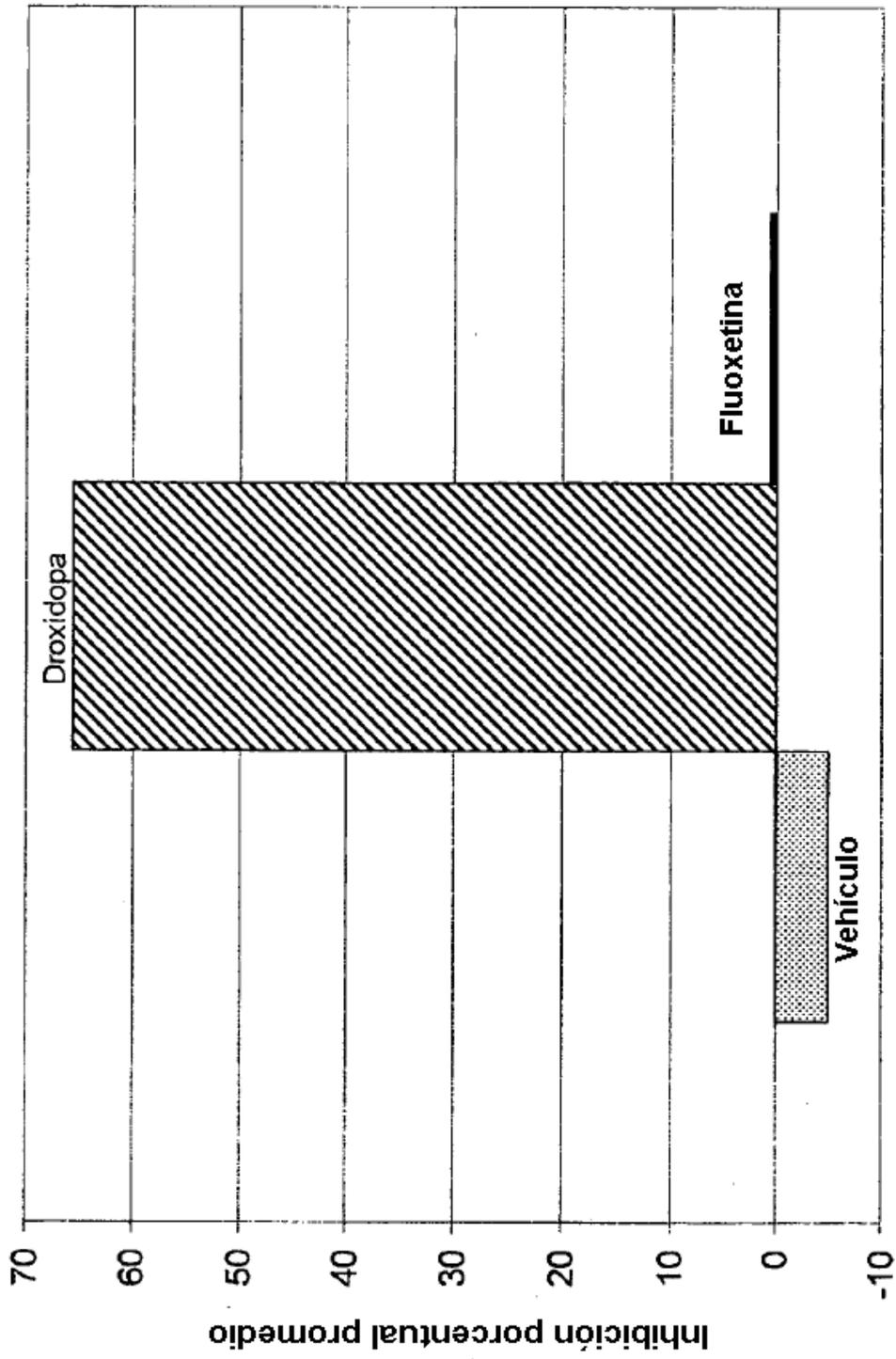


FIG. 1

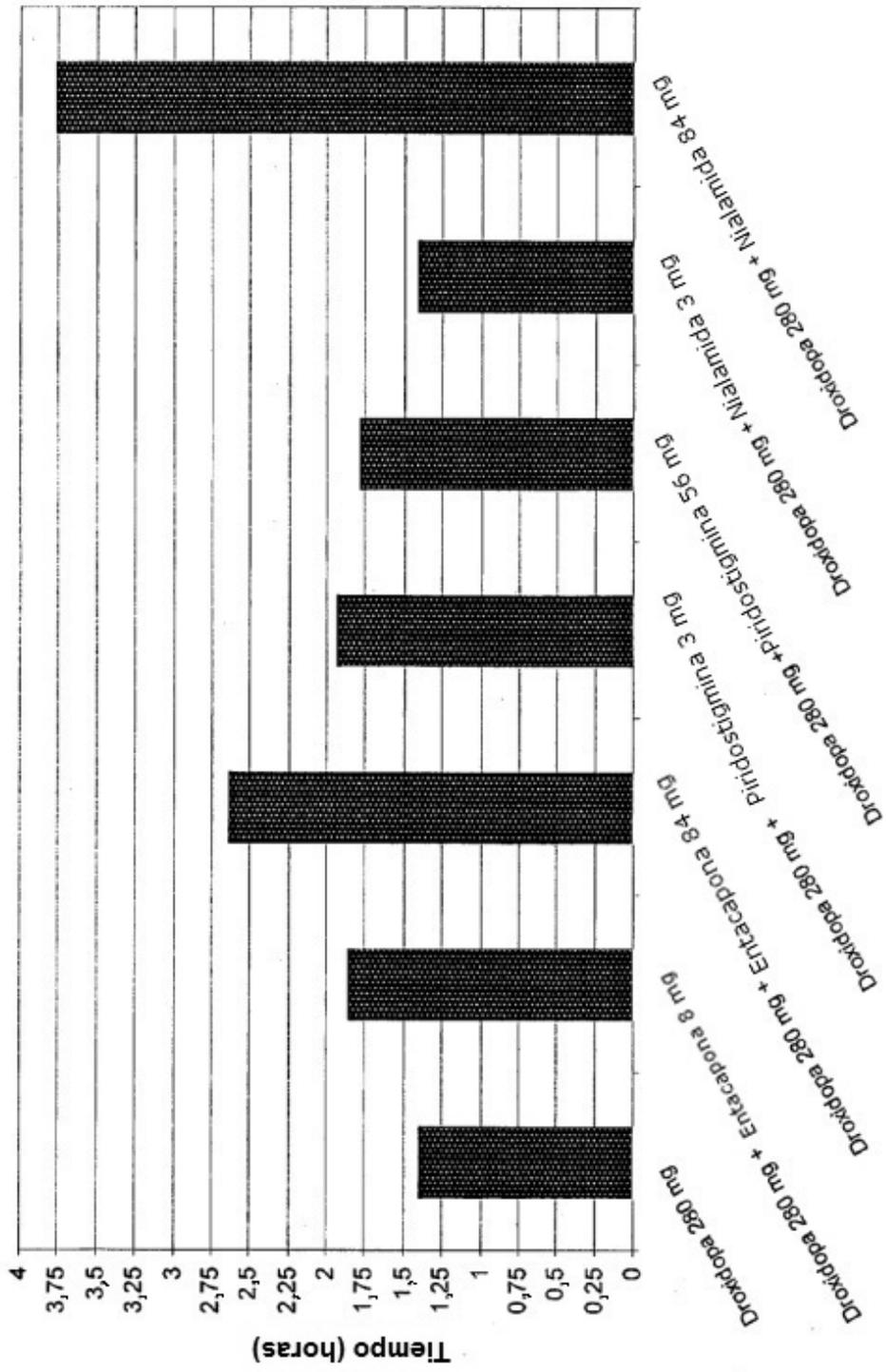


FIG. 2