

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 494**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2008 E 08251288 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 1977746**

54 Título: **Métodos y composiciones para la reducción de los efectos secundarios de tratamientos terapéuticos**

30 Prioridad:

02.04.2007 US 909637 P

16.08.2007 US 956296 P

17.08.2007 US 956657 P

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

12.11.2014

73 Titular/es:

PARKINSON'S INSTITUTE (100.0%)

675 ALMANOR AVENUE

SUNNYVALE, CA 94085, US

72 Inventor/es:

QUIK, MARYKA;

DI MONTE, DONATO y

LANGSTON, J. WILLIAM

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 521 494 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

Métodos y composiciones para la reducción de los efectos secundarios de tratamientos terapéuticos.

5 Ciertas modalidades de la presente invención se hicieron bajo los números de subvención de investigación NIH NS34886 y NS 42091 del Instituto Nacional de Salud, quienes pueden tener ciertos derechos sobre la misma.

Referencia cruzada

10 Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales 60/909,637 titulada Métodos y Composiciones para la Reducción de los Efectos Secundarios de los Tratamientos Terapéuticos presentada el 2 de abril de 2007; 60/956,296 titulada Métodos y Composiciones para la Reducción de los Efectos Secundarios de los Tratamientos Terapéuticos presentada el 16 de agosto de 2007; y 60/956,657 titulada Métodos y Composiciones para la Reducción de los Efectos Secundarios de los Tratamientos Terapéuticos presentada el 17 de agosto de 2007.

15

Antecedentes de la invención

20 Muchos de los principales tratamientos para enfermedades conducen a efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, la levodopa, el estándar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se asocia con movimientos involuntarios anormales debilitantes o discinesias. Estas anomalías motoras pueden ocurrir después de sólo unos pocos meses de tratamiento y afectar a la mayoría de los pacientes dentro de 5-10 años. Pueden ser muy incapacitantes y representan una de las principales complicaciones en la gestión de la enfermedad de Parkinson. En la actualidad, sólo existen opciones terapéuticas limitadas para las discinesias.

25 La enfermedad de Parkinson es extremadamente común entre las personas de más de 65 años, y el grupo de edad, en Norte América, se predice que se elevará de 12 % a 24 % en los próximos 30 años. La prevalencia global de la enfermedad de Parkinson en esta población está en el orden de 1.5-2 % y aumenta con la edad. Por ello, se necesitan tratamientos adicionales para esta complicación incapacitante de la terapia con levodopa. WO 01/15696 describe el uso de nicotina o derivados de esta en un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurológicas, en particular la enfermedad de Parkinson. Tolosa E.S. y otros, Neurology, 27, 875-877, (1977) describieron que la piperidina puede antagonizar los efectos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson. Quik M, Trends in Neurosciences, 27, 563-568, (2004) describieron que la nicotina como una terapia adicional con L-dopa alivia los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Fagerstrom K. O. y otros, Psychopharmacology, 116, 117-119 (1994) describieron que la nicotina puede aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

35

Resumen de la invención

40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende nicotina y un portador farmacéuticamente aceptable para el uso en la reducción de la discinesia provocada por el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa en donde la dosis de nicotina es 1 mg a 10 mg por día. Otras modalidades que no se encuentran dentro de la invención declarada anteriormente son para ayudar a la persona experta en la comprensión de la invención pero no son partes de la invención. En particular, los métodos de tratamiento descritos en la presente no son partes de la presente invención. En la presente se describen métodos, composiciones, y kits para el uso del modulador del receptor nicotínico. Por ejemplo, los métodos, composiciones, y kits descritos en la presente se usan para reducir o eliminar un efecto secundario. En algunos casos, los métodos, composiciones, y kits descritos en la presente se usan para reducir o eliminar un efecto secundario de un agente dopaminérgico.

45

50 En un caso se describen composiciones que incluyen un modulador del receptor nicotínico. En algunos casos de este tipo se describe una composición farmacéutica que incluye un modulador del receptor nicotínico. En algunos casos se describen composiciones farmacéuticas donde el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico cuando la composición se administra a un animal. En algunos casos se describen composiciones farmacéuticas donde el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario de un agente dopaminérgico y evitar o reducir la posibilidad de adicción al modulador del receptor nicotínico cuando la composición se administra a un animal. Las composiciones farmacéuticas que incluyen un modulador del receptor nicotínico se administran a través de varias rutas de administración que se describen en más detalle en la presente. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que incluyen un modulador del receptor nicotínico se administran por vía oral a un animal. En algunos casos se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral. En algunos casos, se describe una composición farmacéutica líquida para administración oral que contiene una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral.

55

60

65 En algunos casos se describe una composición farmacéutica que incluyen un agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos se describen composiciones farmacéuticas donde el modulador del

receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario del agente dopaminérgico cuando la composición se administra a un animal.

5 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico en el cerebro. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico en el estratium o la sustancia negra. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α o un receptor nicotínico que contiene al menos una subunidad α y al menos una subunidad β . En algunos casos, la subunidad α se selecciona del grupo que consiste de $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, y $\alpha 10$ y la subunidad β se selecciona del grupo que consiste de $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende subunidades seleccionadas del grupo que consiste de $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 5\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 6\beta 2\beta 3$ y $\alpha 4\alpha 2\beta 2$.

15 En algunos casos de la composición, el modulador del receptor nicotínico en la composición incluye un agonista del receptor nicotínico. En algunos casos, el agonista del receptor nicotínico en la composición se selecciona del grupo que consiste de una molécula orgánica o inorgánica, compleja o simple, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, y una toxina. Los ejemplos del agonista del receptor nicotínico incluyen, pero sin limitarse a, nicotina, conotoxinMII, epibatidina, A-85380, citisina, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21 y vareniclina. En algunos casos, el agonista es nicotina.

20 En algunos casos de la composición, el agente dopaminérgico es un precursor de dopamina o un agonista del receptor de dopamina. Los ejemplos de los agentes dopaminérgicos incluyen, pero sin limitarse a, levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos. En algunos casos, el agente dopaminérgico es levodopa.

25 En algunos casos, el efecto secundario que se trata incluye temblores, dolor de cabeza, cambios en la función motora, cambios en el estado mental, cambio en las funciones sensoriales, convulsiones, insomnio, parestesia, vértigo, coma y discinesias. El efecto secundario es discinesia. En algunos casos de las composiciones de la invención, los efectos secundarios disminuyen al menos 30 % comparado con los efectos secundarios sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos de la invención, el efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta un promedio de al menos aproximadamente 5 % comparado con el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico, cuando la composición se administra a un animal.

30 En algunos casos de las composiciones de la invención, el modulador del receptor nicotínico se administra a un animal que sufre o está próximo a sufrir de un efecto secundario inducido por un agente dopaminérgico de manera tal que el modulador del receptor nicotínico o un metabolito alcanza una concentración óptima en la sangre, plasma y/o tejidos objetivos en el animal de forma que el efecto secundario pueda disminuirse. En algunos casos el modulador del receptor nicotínico o un metabolito está en el torrente sanguíneo del animal antes que el agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito está en el torrente sanguíneo del animal después que el agente dopaminérgico pero antes del comienzo del efecto secundario inducido por el agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito está en el torrente sanguíneo del animal después que el agente dopaminérgico y después que el animal muestra los primeros signos del efecto secundario inducido por el agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito está en el torrente sanguíneo del animal después que el agente dopaminérgico y después que el animal está sufriendo del efecto secundario inducido por el agente dopaminérgico.

35 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra a través de administración pulsátil. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra en una formulación de liberación controlada o liberación prolongada. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico y/o el agente dopaminérgico se administran en una tableta de múltiples capas.

40 En algunos casos las composiciones farmacéuticas descritas incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos de la composición, una relación molar del agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico es aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 10:1. En algunos casos de la composición, el agente dopaminérgico está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 mg y el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a 2000 mg. El modulador del receptor nicotínico es nicotina. En algunos casos, la nicotina está presente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg. En algunos casos, la nicotina está presente de aproximadamente 0.1 a 10 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 0.5 mg. En algunos casos, una composición farmacéutica incluye una cantidad eficaz de levodopa y una cantidad de nicotina suficiente para reducir las discinesias inducidas por levodopa y un portador farmacéuticamente aceptable.

45 En algunos casos, una composición farmacéutica incluye un tercer agente usado también para el tratamiento de un efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos, el efecto secundario tratado con el modulador del receptor nicotínico y el tercer agente es el mismo efecto secundario. En algunos casos, los efectos secundarios tratados con el modulador del receptor nicotínico y el tercer agente son efectos secundarios diferentes. En algunos

- 5 casos, el tercer agente es amantadina. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas incluyen uno o más agentes usados en la técnica en combinación con un tratamiento con un agente de dopamina para lograr un efecto terapéutico. Por ejemplo, en algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas incluyen un agente tal como carbidopa, que bloquea la conversión de levodopa a dopamina en la sangre. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas incluyen inhibidores de la COMT, tal como entacapona. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas incluyen un inhibidor de la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) tal como selegilina.
- 10 En algunos casos, una composición farmacéutica incluye una cantidad eficaz de levodopa, una cantidad eficaz de carbidopa, una cantidad eficaz de nicotina capaz de reducir las discinesias inducidas por levodopa y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 En algunos casos, una composición farmacéutica incluye una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico, una cantidad eficaz de nicotina y un portador farmacéuticamente aceptable, donde la nicotina está presente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg.
- 20 En algunos casos, una composición farmacéutica sólida para administración oral incluye nicotina y un portador farmacéuticamente aceptable, donde la nicotina está presente de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 2.8 mg.
- 25 En algunos casos, una tableta de múltiples capas incluye una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida, donde la capa de liberación inmediata comprende uno o más agentes terapéuticos independientemente seleccionados del grupo que consiste del agonista del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico, y la capa de liberación sostenida comprende uno o más agentes terapéuticos independientemente seleccionados del grupo que consiste del agonista del receptor nicotínico y los agentes dopaminérgicos. En algunos casos, la capa de liberación inmediata o el agente de liberación sostenida comprende además un tercer agente. En algunos casos, el tercer agente se usa para lograr un efecto terapéutico en combinación con el agente dopaminérgico o para tratar un efecto secundario del agente dopaminérgico.
- 30 En algunos casos, un kit incluye la composición de la invención e instrucciones para el uso de la composición.
- 35 En otro caso se describen los métodos que utilizan un agonista del receptor nicotínico. En algunos casos se describe un método de tratar un animal al administrar a un animal una cantidad eficaz de un agonista del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario de un agente dopaminérgico. En algunos casos se describe un método de tratar un animal al administrar a un animal una cantidad eficaz de un agonista del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario de un agente dopaminérgico y evitar o reducir la posibilidad de adicción al modulador del receptor nicotínico cuando la composición se administra a un animal. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra a través de varias rutas de administración que se describen adicionalmente en la presente. En un caso, el modulador del receptor nicotínico se administra por vía oral a un animal.
- 40
- 45 Se describe un método de tratar una afeción al administrar a un animal que sufre de la afeción una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico y una cantidad de un agonista del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos, el agonista reduce o elimina una pluralidad de efectos secundarios del agente dopaminérgico. En algunos casos, el agente dopaminérgico y el agonista del receptor nicotínico se administran en una sola composición. En algunos casos, el agente dopaminérgico y el agonista del receptor nicotínico se mezclan en la composición.
- 50 Se describe un método de disminuir un efecto secundario del tratamiento con un agente dopaminérgico al administrar a un humano que necesita de un tratamiento con un agente dopaminérgico, una cantidad eficaz de nicotina en combinación con el agente dopaminérgico, donde el agente dopaminérgico y la nicotina se administran simultáneamente al humano en una composición oral. En algunos casos, el agente dopaminérgico y la nicotina se administran en una sola composición. En algunos casos, el agente dopaminérgico y la nicotina se administran en diferentes composiciones. En algunos casos, el agente dopaminérgico y la nicotina se mezclan en la composición.
- 55
- 60 Se describe un método de disminuir las discinesias inducidas por levodopa al administrar a un humano que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de nicotina en combinación con una cantidad eficaz de levodopa y una cantidad eficaz de carbidopa, donde la cantidad de nicotina es suficiente para reducir las discinesias y en donde la levodopa y la nicotina se administran por vía oral simultáneamente a dicho humano.
- 65 En algunos casos, el agente dopaminérgico está presente en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico y el agonista del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario del agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 30 %, comparado con el efecto sin el agonista del receptor nicotínico. En algunos casos, la administración es administración oral. En algunos casos, la administración es administración transdérmica.

5 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra a un animal que sufre o está próximo a sufrir de un efecto secundario inducido por un agente dopaminérgico de manera que el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico alcanza una concentración eficaz en la sangre, plasma y/o tejidos
10 objetivos en el animal para reducir o eliminar los efectos secundarios asociados con el agente dopaminérgico, donde la concentración eficaz es la concentración necesaria para reducir o eliminar el efecto secundario. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito está presente en el torrente sanguíneo del animal antes que el agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito está en el torrente sanguíneo del animal después que el agente dopaminérgico pero antes del comienzo del efecto secundario inducido por el agente dopaminérgico.

15 En varios casos, la presencia del agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico o un metabolito de este en la sangre se regula temporalmente y/o espacialmente. Por ejemplo, cada agente puede administrarse en tiempos temporalmente diferentes (uno antes que el otro). Además, los dos agentes pueden administrarse al mismo tiempo pero en formas de dosificación que funcionan para regular la liberación de uno contra otro durante un periodo de tiempo (por ejemplo, forma de dosificación en tableta de dos capas).

20 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito está presente en el torrente sanguíneo del animal después que el agente dopaminérgico y después que el animal exhibe los primeros signos del efecto secundario inducido por el agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito está presente en el torrente sanguíneo del animal después que el agente dopaminérgico y después que el animal exhibe un efecto secundario inducido por el agente dopaminérgico.

25 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra a través de administración pulsátil. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra en una formulación de liberación controlada o liberación prolongada. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico se administran en una tableta de múltiples capas.

30 En algunos casos, el agonista del receptor nicotínico en la composición se selecciona del grupo que consiste de una molécula orgánica o inorgánica, compleja o simple, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, y una toxina. Los ejemplos del agonista del receptor nicotínico incluyen, pero sin limitarse a, nicotina, conotoxinMIII, epibatidina, A-85380, citsina, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21 y vareniclina. En algunos casos, el agonista es nicotina. En algunos casos de la invención, el agente dopaminérgico es un precursor de dopamina o un agonista del receptor de dopamina. Los ejemplos de los agentes dopaminérgicos incluyen, pero sin limitarse a, levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos. En algunos casos, el agente dopaminérgico es levodopa.

40 En algunos casos, los métodos descritos en la presente incluyen un tercer agente usado también para el tratamiento de un efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos, el efecto secundario tratado con el modulador del receptor nicotínico y el tercer agente es el mismo efecto secundario. En algunos casos, los efectos secundarios tratados con el modulador del receptor nicotínico y el tercer agente son efectos secundarios diferentes. En algunos casos, el tercer agente es amantadina. En algunos casos, los métodos descritos en la presente incluyen uno o más agentes usados en la técnica en combinación con un tratamiento con un agente de dopamina para lograr un efecto terapéutico. Por ejemplo, en algunos casos, los métodos descritos en la presente incluyen un agente tal como carbidopa, que bloquea la conversión de levodopa a dopamina en la sangre. En algunos casos, los métodos descritos en la presente incluyen inhibidores de la COMT, tal como entacapona. En algunos casos, los métodos descritos en la presente incluyen un inhibidor de la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) tal como selegilina.

50 En algunos casos, el individuo padece de una afección que incluye enfermedad de Parkinson, Alzheimer, distonía sensible a dopa, parálisis cerebral, disfunción contráctil postisquémica, síndrome de hiperestimulación ovárica grave, trastornos del movimiento pediátrico e insuficiencia renal no oligúrica.

55 En otro caso, la invención proporciona métodos de tratar las discinesias al administrar a un animal que necesita de este una cantidad de un agonista del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar las discinesias.

60 En otro caso se describe un método de tratar la enfermedad de Parkinson al administrar a un animal que necesita de este una cantidad de un agonista del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar la enfermedad de Parkinson. En algunos casos se describen métodos de tratar la enfermedad de Parkinson al administrar a un animal que necesita de este una cantidad de un agonista del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar los síntomas psicológicos asociados con la enfermedad de Parkinson, a pesar que el paciente pueda todavía estar aquejado con Parkinson.

Breve descripción de las figuras

La invención se expone en las reivindicaciones anexas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que muestra las modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y las figuras adjuntas en las que:

Figura 1 representa la programación de los tratamientos farmacológicos y períodos de prueba de comportamiento.

Figura 2 representa una evolución temporal de la disminución inducida por nicotina en discinesias inducidas por L-dopa.

Figura 3 representa que el total de las discinesias se redujeron por tratamiento con nicotina.

Figura 4 representa un gráfico que muestra que el tratamiento con nicotina disminuyó pico de discinesias.

Figura 5 representa gráficos que muestran que la administración de nicotina disminuyó discinesias inducidas totales por levodopa en monos preparados con levodopa.

Figura 6 representa gráficos que muestran que la eliminación de nicotina disminuyó las discinesias inducidas por levodopa en monos preparados con levodopa.

Figura 7 representa un gráfico que muestra que la administración de nicotina no afecta Parkinsonismo o desactiva el tratamiento con L-dopa.

Figura 8 representa un calendario para tratamiento de paradigmas y pruebas de comportamiento en ratas.

Figura 9 representa gráficos que muestran la evolución temporal del tratamiento con nicotina sobre AIMS totales inducidos por L-dopa en ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina.

Figura 10 representa gráficos que muestran que el tratamiento con nicotina reduce diferencialmente componentes AIM inducidos por L-dopa.

Figura 11 representa gráficos que muestran que el tratamiento intermitente con nicotina reduce movimientos involuntarios anormales (AIMS) inducidos por L-dopa en ratas.

Figura 12 representa gráficos que muestran que el tratamiento intermitente con nicotina redujo componentes AIM individuales en ratas tras el tratamiento con L-dopa.

Figura 13 muestra un estudio cruzado que representa el efecto del tratamiento intermitente con nicotina a través del agua de bebida en AIMS inducidos por L-dopa en ratas.

Figura 14 muestra que la exposición continua a nicotina a través de una minibomba reduce los AIMS inducidos por L-dopa.

Figura 15 muestra que la exposición constante a nicotina a través una minibomba redujo componentes AIM individuales tras el tratamiento con L-dopa.

Figura 16 muestra un estudio cruzado que representa el efecto de la exposición constante a nicotina a través de minibombas en AIMS inducidos por L-dopa.

Descripción detallada de la invención

La invención se expone en las reivindicaciones anexas.

A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado y son conocidos comúnmente por aquellos con experiencia en la técnica a la que pertenece esta invención.

Se describen composiciones y métodos. En algunos casos, se describe composiciones y métodos que utilizan un modulador del receptor nicotínico, por ejemplo, para reducir o eliminar un efecto secundario asociado con el tratamiento con el agente dopaminérgico. En algunos casos, se describen composiciones y métodos que utilizan una combinación de un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico reduce o elimina un efecto secundario asociado con el tratamiento con el agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico es un agonista. Los agentes dopaminérgicos incluyen un precursor de dopamina o un agonista del receptor de dopamina. Los ejemplos de los agentes

dopaminérgicos incluyen levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol apomorfina o una combinación de estos.

Sistema receptor nicotínico

5

A. Sistema colinérgico nicotínico estriatal

Localización de las neuronas colinérgicas en el cuerpo estriado. Las neuronas colinérgicas en el cuerpo estriado son grandes interneuronas que comprenden aproximadamente el 2 % de la población neuronal. Aunque limitados en número, estas interneuronas tienen grandes ranuras axonales que proporcionan una muy densa inervación local, en el caudado y en el putamen. De hecho, altos niveles de acetilcolina, la enzima acetiltransferasa colina que sintetiza acetilcolina y la enzima acetilcolinesterasa degradadora de acetilcolina se expresan en el cuerpo estriado. Estos marcadores colinérgicos se superponen con ranuras dopaminérgicas, que contienen dopamina, la enzima tirosina hidroxilasa sintética de dopamina y otros marcadores dopaminérgicos que además se expresan a una densidad relativamente alta. Sin limitarse a ninguna teoría, la distribución de solapamiento del sistema colinérgico y dopaminérgico proporciona la base anatómica para una interacción funcional entre estos dos neurotransmisores.

10

15

Receptores nicotínicos de acetilcolina en el cuerpo estriado. Las interneuronas colinérgicas estriatales son tónicamente activas con una liberación continua resultante de acetilcolina que es regulada por múltiples sistemas del cuerpo estriado que incluyen glutamatérgico, dopaminérgico, GABAérgico, serotoninérgicos, y otras entradas. La acetilcolina liberada interactúa con nAChRs presentes en dopaminérgico, así como otras neuronas del cuerpo estriado. Estos receptores son canales iónicos activados por ligando pentaméricos compuestos sólo de subunidades α (homoméricos), o de subunidades β y α (receptores heteroméricos). Hasta la fecha, seis subunidades α diferentes ($\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$) y tres subunidades β diferentes ($\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$) se han identificado en la vía nigroestriatal. Estas subunidades se combinan para formar los nAChRs, con los subtipos primarios en el cuerpo estriado compuesto de subunidades $\alpha 4\beta 2^*$ y $\alpha 3/\alpha 6\beta 2^*$ así como también una pequeña población de nAChRs $\alpha 7$ homoméricos. (* Los asteriscos indican que hay otras subunidades, algunas aún no identificadas que también están presentes y pueden ser dependientes de especies). Los receptores $\alpha 4\beta 2^*$ están localizados en las terminales dopaminérgicas así como otras neuronas en el cuerpo estriado y en todo el SNC. Sin embargo, no están presentes en el sistema nervioso periférico o del músculo esquelético. Curiosamente, los subtipos de receptores $\alpha 3/\alpha 6\beta 2^*$ se localizan selectivamente en la vía nigroestriatal dopaminérgica, y sólo un número limitado de otras áreas del cerebro, lo que sugiere que pueden ser de particular relevancia para la función nigroestriatal. Estos últimos receptores ($\alpha 3/\alpha 6\beta 2^*$) son designados como que expresan subunidades $\alpha 3$ y/o $\alpha 6$, debido a que ambos están presentes en el cuerpo estriado de mono, y α -conotoxinMII, el ligando utilizado para identificar estos receptores, interactúa con ambos subtipos de nAChR $\alpha 3$ y $\alpha 6$. Sin limitarse a ninguna teoría, la presencia de diferentes poblaciones de receptores en las neuronas dopaminérgicas plantea la posibilidad de que seleccionar subtipos puede estar relacionado más directamente con el desarrollo de discinesias y las propiedades antidiscinéticas de la nicotina. Tal conocimiento podría permitir el desarrollo de los agonistas de nAChR dirigidos más específicamente a mejorar discinesias.

20

25

30

35

40

Activación del receptor estriatal nicotínico resulta en la liberación de dopamina. La acetilcolina liberada endógenamente o agentes aplicados exógenamente tales como nicotina y agonistas nicotínicos son conocidos por estimular nAChRs en las neuronas dopaminérgicas, con aumentos en la liberación de dopamina en el cuerpo estriado bajo ambas condiciones *in vitro* e *in vivo*. Agonistas que evocan liberación de dopamina en el cuerpo estriado se producen en respuesta a la estimulación de subtipos de nAChR compuesto por subunidades $\alpha 4\beta 2^*$ y $\alpha 3/\alpha 6\beta 2^*$. Sin limitarse a ninguna teoría, el efecto antidiscinético de la nicotina como se describe en la presente invención puede ser asociado con cambios en la liberación de dopamina después de la estimulación de $\alpha 4\beta 2^*$ y o $\alpha 3/\alpha 6\beta 2^*$ nAChR.

45

50

B. Sistema dopaminérgico estriado y su participación en la reducción de efectos secundarios en el tratamiento con el agente dopaminérgico.

Uno de los sistemas de neurotransmisores responsables del desarrollo de efectos secundarios en el tratamiento con el agente dopaminérgico, tales como discinesias, en animales parkinsonianos o personas con enfermedad de Parkinson es el sistema dopaminérgico en sí. Por ejemplo, todos los agonistas de los receptores D1, D2 y D3 inducen discinesias, lo que indica que múltiples subtipos de receptores están involucrados. Parece que hay un desequilibrio en la actividad de las dos vías de salida estriatal con discinesias, posiblemente a través de la activación de D1 y la inhibición de los receptores D2 en la vía directa e indirecta, respectivamente, con los receptores D3 posiblemente ejerciendo una influencia moduladora. A pesar de un claro requerimiento para la estimulación del receptor de dopamina, no hay cambios en los propios receptores D1, D2 o D3 consistentes con las discinesias. Sin limitarse a ninguna teoría, estos hallazgos muy probablemente indican que los cambios inducidos por levodopa pueden no ocurrir a nivel del receptor, sino que implican eventos de señalización corriente abajo. Datos recientes sugieren que los receptores D1, posiblemente a través de una mayor acoplamiento a proteínas G, pueden jugar un papel en las discinesias inducidas por agente dopaminérgico, mientras que los receptores D2 pueden ser más relevantes en la mediación de la acción antiparkinsoniana de los agentes dopaminérgicos. Las proteínas G son moléculas asociadas a membrana que acoplan los receptores de neurotransmisores activados por ligando con los

55

60

65

sistemas de segundos mensajeros intracelulares. La estimulación del receptor de dopamina D1 estriatal por acoplamiento a proteínas G aumentó en tejido estriado de monos con discinesias inducidas por agente dopaminérgico comparado con controles. Adicionalmente, datos recientes muestran que también aumenta el acoplamiento del receptor μ -opioide con discinesias inducidas por agente dopaminérgico, otra medida relacionada con la activación de la vía dopaminérgica directa D1. Además se han identificado aumentos en quinasa dependiente de ciclina 5 (Cdk5) y cAMP-fosfoproteína regulada por dopamina (DARPP-32), un sitio importante para la integración de transducción de señal en el cuerpo estriado. Además una baja regulación de los complejos receptor D1/ receptor NMDA del estriado se ha observado en el desarrollo de discinesias. Sin limitarse a ninguna teoría, la capacidad de la nicotina para reducir las discinesias inducidas por agente dopaminérgico está probablemente relacionado con la normalización del desequilibrio entre las vías de salida del cuerpo estriado y la modulación de los mecanismos de señalización.

Adicionalmente de los cambios en los marcadores moleculares ligados a la activación de la vía dopaminérgica directa D1, el desarrollo de discinesias inducidas por agente dopaminérgico está asociado además con alteraciones en la función celular. Estudios electrofisiológicos *in vivo* e *in vitro* han sido utilizados para investigar la función de los ganglios basales en condiciones normales y en animales con daño nigroestriatal. Este enfoque ofrece la ventaja de que permite una determinación de los cambios en la función sináptica y la excitabilidad neuronal no fácilmente detectables usando técnicas bioquímicas. Una preparación *in vitro* que ha demostrado ser particularmente útil para estudiar los mecanismos celulares alterados en discinesias inducidas por agente dopaminérgico, son rebanadas corticoestriatal a partir de cerebro de rata. Rebanadas de cerebro a nivel del globo pálido generalmente se han utilizado, ya que incorporan muchas de las estructuras presentes en los circuitos del motor de los ganglios basales. Estas incluyen aportaciones glutamatérgicas a partir de la corteza que las neuronas GABAérgicas y espinosas medio del estriado inervan densamente y son un factor determinante de la actividad neuronal en las neuronas de proyección del cuerpo estriado. La plasticidad sináptica, que se define como cambios de larga duración en la eficacia de la transmisión sináptica, se ha identificado en rebanadas corticoestriatales *in vitro* en forma de potenciación a largo plazo (LTP), depresión a largo plazo (LTD) y despoteñación. En rebanadas de ratas no lesionados, la estimulación de alta frecuencia (HFS) de las fibras aferentes glutamatérgicas corticoestriatales puede inducir tanto LTD como LTP en las neuronas estriatales espinosas medias, muy probablemente debido a una liberación de glutamato estriatal que desencadena la liberación de dopamina. Es necesaria la estimulación de los receptores D1 y D2 para la inducción de LTD, mientras que estos dos subtipos de receptores desempeñan papeles opuestos en LTP. Esta plasticidad en las sinapsis corticoestriatales es sensible tanto a la exposición de dopamina como a daño nigroestriatal con una pérdida de plasticidad por lesiones. Por otra parte, se ha demostrado que el tratamiento crónico con L-dopa modula la plasticidad. Se encontró que el tratamiento con L-dopa restaura LTP en ratas tanto sin como con discinesias, pero que la estimulación de baja frecuencia (LFS) inducida por las respuestas (despotenciación) se perdieron específicamente en ratas discinéticas. Adicionalmente, se encontró que dopamina exógena induce una lenta aparición LTP en rebanadas corticoestriatales a partir de animales discinéticos tratados con L-dopa pero LTD en rebanadas de animales no discinéticos. Sin limitarse a ninguna teoría, estos datos sugieren que la actividad dependiente de la potenciación sináptica mediada por dopamina puede ser modificada en animales discinéticos comparado con no discinéticos. La evidencia acumulada sugiere así que la plasticidad anormal en las sinapsis corticoestriatales puede estar implicada en el desarrollo de discinesias inducidas por un agente dopaminérgico.

Curiosamente, estos inventores han encontrado recientemente que el tratamiento con nicotina modula la plasticidad sináptica en rebanadas corticoestriatales a partir de primates no humanos. Particularmente, se restaura la depresión a largo plazo (LTD) que se ha perdido como resultado del daño nigroestriatal. Sin limitarse a ninguna teoría, es posible que la plasticidad sináptica que modula la nicotina y promueve la restauración funcional además en animales con discinesias inducidas por agente dopaminérgico y que este mecanismo subyace su efecto antidiscinético.

Moduladores del receptor nicotínico

Se describen composiciones y métodos que utilizan un modulador del receptor nicotínico, por ejemplo, para reducir o eliminar un efecto secundario asociado con el tratamiento con el agente dopaminérgico. Los moduladores pueden ser cualquier modulador adecuado.

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico en el cerebro. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico en el estriatum o la sustancia negra. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α o un receptor nicotínico que contiene al menos una subunidad α y al menos una subunidad β . En algunos casos, la subunidad α se selecciona del grupo que consiste de $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, y $\alpha 10$ y la subunidad β se selecciona del grupo que consiste de $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende subunidades seleccionadas del grupo que consiste de $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 5\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 6\beta 2\beta 3$ y $\alpha 4\alpha 2\beta 2$. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α seleccionada del grupo que consiste de $\alpha 4$, $\alpha 6$, y $\alpha 7$.

En algunos casos, los moduladores son antagonistas del receptor nicotínico. El término "antagonista" como se usa en la presente se refiere a una molécula que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de un polipéptido

objetivo. En consecuencia, el término "antagonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido objetivo. Aunque los antagonistas preferidos en la presente invención interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) el objetivo, moléculas que inhiben una actividad biológica del polipéptido objetivo mediante la interacción con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que el polipéptido objetivo es un miembro además se incluyen específicamente dentro de esta definición. Los antagonistas, como se definen en la presente, sin limitación, incluyen anticuerpos, derivados de anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y variantes de inmunoglobulina, péptidos, peptidomiméticos, molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, moléculas antisentido, señuelos de oligonucleótidos, proteínas, oligonucleótidos, derivados de vitaminas, carbohidratos y toxinas.

En algunos casos son agonistas del receptor nicotínico. El término "agonista" como se usa en la presente se refiere a una molécula que tiene la capacidad de iniciar o mejorar una función biológica de un polipéptido objetivo. En consecuencia, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido objetivo. Aunque los agonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) el objetivo, las moléculas que aumentan una actividad biológica del polipéptido objetivo mediante la interacción con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que el polipéptido objetivo es un miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición. Los agonistas, como se definen en la presente, sin limitación, incluyen los anticuerpos, derivados de anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y variantes de inmunoglobulina, péptidos, peptidomiméticos, molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, moléculas antisentido, señuelos de oligonucleótidos, proteínas, oligonucleótidos, derivados de vitaminas, carbohidratos y toxinas.

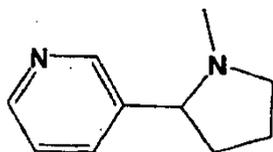
El agonista del receptor nicotínico puede ser cualquier ligando que se une a y activa el receptor nicotínico, y de ese modo resulta en una respuesta biológica. El potencial de una sustancia dada para actuar como un agonista del receptor nicotínico puede determinarse usando ensayos de unión estándar in vitro y/o pruebas de funcionalidad estándar in vivo.

El agonista del receptor nicotínico para su uso como se describe en la presente incluye aquellas sustancias descritas en por ejemplo WO 92/21339 (Abbott), WO 94/08992 (Abbott), WO 96/40682 (Abbott), WO 9746554 (Abbott), WO 99/03859 (AstraZeneca), WO 96/15123 (Salk Institute) WO 97/19059 (Sibia), WO 00/10997 (Ortho-McNeil), WO 00/44755 (Abbott), WO 00/34284 (Synthelabo), WO 98/42713 (Synthelabo), WO 99/02517 (Synthelabo), WO 00/34279 (Synthelabo), WO 00/34279 (Synthelabo), WO 00/34284 (Synthelabo), EP 955301 (Pfizer), EP 857725 (Pfizer), EP 870768 (Pfizer), EP 311313 (Yamanouchi Pharmaceutical), WO 97/11072 (Novo Nordisk), WO 97/11073 (Novo Nordisk), WO 98/54182 (NeuroSearch), WO 98/54181 (NeuroSearch), WO 98/54152 (NeuroSearch), WO 98/54189 (NeuroSearch), WO 99/21834 (NeuroSearch), WO 99/24422 (NeuroSearch), WO 00/32600 (NeuroSearch), WO PCT/DK00/00211 (NeuroSearch), WO PCT/DK00/00202 (NeuroSearch), o sus equivalentes extranjeras.

Los ejemplos de agonistas del receptor nicotínico descritos en la presente incluyen nicotina, etil nicotina, 3-etinil-5-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina (SIB-1765F), 4-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]tio]fenol (SIB-1553), (S)-3-etinil-5-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina (SIB-1508Y), 4'-metilnicotina o (2S-trans)-3-(1,4-dimetil-2-pirrolidinil)piridina (Abbott), 2-metil-3-[(2S)-2-pirrolidinilmetoxi]-piridina (ABT-089), 3-metil-5-[(2S)-1-metil-2-pirrolidinil]-isoxazol (ABT-418), 5-[(2R)-2-azetidilmetoxi]-2-cloro-piridina (ABT-594), 3-PMP o 3-(1-pirrolidinil-metil)piridina (RJ Reynold), (3E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-lamina (RJR-2403), anabasina o 3,4,5,6-tetrahidro-2,3'-bipiridina (RJ Reynold), 5-fluoronicotina o (S)-5-fluoro-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina (RJ Reynold), MCC o 2-(dimetilamino)etil metilcarbamato (Lundbeck), etil arecolona o 1-(1,2,5,6-tetrahidro-1-metil-3-piridinil)-1-propanona (Lilly), o isoarecolona o 1-(1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-piridinil)etanona (Lilly), AR-R 17779 (AstraZeneca), epibatidina, GTS-21, 1-(6-cloro-3-piridil)-homopiperazina, 1-(3-piridil)15 homopiperazina, 1-(5-etinil-3-piridil)-homopiperazina, conotoxinMII, epibatidina, A-85380, citisina, lobelina o sales, bases libres, racematos o enantiómeros de estos.

Otros agonistas de los receptores nicotínicos incluyen inhibidores de colina esterasa (por ejemplo, que aumentan la concentración local de acetilcolina), derivados de epibatidina que se unen específicamente al tipo neuronal de los receptores nicotínicos (con unión reducida para el receptor muscarínico) y haber reducido los efectos secundarios deletéreos (por ejemplo, epidoxidina, ABT-154, ABT418, ABT-594; Abbott Laboratories (Damaj y otros (1998) J. Pharmacol Exp. Ther. 284:1058 65, que describe varios análogos de epibatidina de igual potencia pero con alta especificidad al tipo neuronal de los receptores nicotínicos). Los agonistas del receptor nicotínico de interés adicionales incluyen, pero no se limitan necesariamente a, N-metilcarbamil y N-metil-O-carbamil ésteres de colina (por ejemplo, trimetilaminoetanol) (Aboud y otros (1988) Pharmacol. Biochem. Behav. 30:403 8); acetilcolina (un ligando endógeno para el receptor nicotínico); y similares.

El agonista del receptor nicotínico de acuerdo con la presente invención es nicotina (lo cual se entiende que incluye los derivados de la nicotina y compuestos similares). El nombre químico de la nicotina es S-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina. Su fórmula empírica es $C_{10}H_{14}N_2$, y su fórmula estructural es



5

La nicotina puede aislarse y purificarse de la naturaleza o producirse sintéticamente de cualquier manera. Este término "nicotina" pretende además abarcar las sales que se encuentran comúnmente que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-tolueno sulfonato, camforato y pamoato. La nicotina es un líquido incoloro o amarillo, fuertemente alcalino, aceitoso, volátil, higroscópico que tiene un peso molecular de 162.23

10

15

A menos que específicamente se indique de cualquier otra forma, el término "nicotina" incluye además cualquier derivado o metabolito de nicotina farmacológicamente aceptable que exhiba propiedades farmacoterapéuticas similares a la nicotina. Dichos derivados, metabolitos, y derivados de metabolitos son conocidos en la materia, e incluyen, pero no se limitan necesariamente a, cotinina, norcotinina, normicotina, nicotina N-óxido, N-óxido de cotinina, 3-hidroxicotinina y 5-hidroxicotinina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una serie de derivados útiles de nicotina se dan a conocer dentro de Physician's Desk Reference (edición más reciente) así como también en Harrison's Principles of Internal Medicine. Los métodos para la producción de análogos y derivados de la nicotina se conocen bien en la técnica. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos núm. 4,590,278; 4,321,387; 4,452,984; 4,442,292; y 4,332,945.

20

25

Todos los isómeros, que incluyen mezclas diastoméricas tales como mezclas racémicas y enantiómeros puros se consideran descritos.

30

Sin limitarse a ninguna teoría, un mecanismo de acción puede ser que después de una exposición prolongada a un agonista del receptor nicotínico, los receptores nicotínicos se desensibilizan y los agonistas del receptor nicotínico empiezan a funcionar como antagonistas del receptor nicotínico. En algunos casos, los agonistas del receptor nicotínico funcionan como antagonistas para reducir o eliminar un efecto secundario inducido por un agente dopaminérgico.

35

En algunos casos, la invención proporciona una composición para la administración de nicotina a un animal. En algunos casos, la invención proporciona una composición para la administración de nicotina a un animal para reducir un efecto secundario de un agente dopaminérgico, por ejemplo, para la administración oral de nicotina, que contiene al menos aproximadamente 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99.5, 99.9, o 99.99 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición para la administración oral de nicotina que contiene no más de aproximadamente 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99.5, 99.9, 99.99, o 100 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición que contiene aproximadamente 1-100 % de nicotina, o aproximadamente 10-100 % de nicotina, o aproximadamente 20-100 % de nicotina, o aproximadamente 50-100 % de nicotina, o aproximadamente 80-100 % de nicotina, o aproximadamente 90-100 % de nicotina, o aproximadamente 95-100 % de nicotina, o aproximadamente 99-100 % de nicotina. En algunos casos, se describe una composición que contiene aproximadamente 1-90 % de nicotina, o aproximadamente 10-90 % de nicotina, o aproximadamente 20-90 % de nicotina, o aproximadamente 50-90 % de nicotina, o aproximadamente 80-90 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición que contiene aproximadamente 1-75 % de nicotina, o aproximadamente 10-75 % de nicotina, o aproximadamente 20-75 % de nicotina, o aproximadamente 50-75 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición que contiene aproximadamente 1-50 % de nicotina, o aproximadamente 10-50 % de nicotina, o aproximadamente 20-50 % de nicotina, o aproximadamente 30-50 % de nicotina, o aproximadamente 40-50 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición que contiene aproximadamente 1-40 % de nicotina, o aproximadamente 10-40 % de nicotina, o aproximadamente 20-40 % de nicotina, o aproximadamente 30-40 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición que contiene aproximadamente 1-30 % de nicotina, o aproximadamente 10-30 % de nicotina, o aproximadamente 20-30 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición que contiene aproximadamente 1-20 % de nicotina, o aproximadamente 10-20 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición que contiene aproximadamente 1-10 % de nicotina. En algunos casos se describe una composición que contiene aproximadamente 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, o 99 % de nicotina.

40

45

50

55

En alguno de estos casos, se incluye además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60

Agentes dopaminérgicos

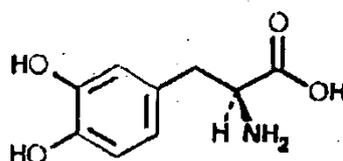
65

Se describen composiciones y métodos para reducir o eliminar los efectos de un agente dopaminérgico. En algunos casos, las composiciones y métodos retienen o mejoran un efecto deseado del agente dopaminérgico, por ejemplo, el efecto antiparkinsoniano. Los métodos y composiciones descritos aplican a cualquier agente dopaminérgico para el cual se desea reducir uno o más efectos secundarios. En algunos casos, los métodos y composiciones descritos utilizan un precursor de dopamina. En algunos casos, los métodos y composiciones descritos utilizan un agonista de

dopamina. En algunos casos, el agente dopaminérgico es levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos. En algunos casos, el agente dopaminérgico es levodopa. En algunos casos, las composiciones y métodos utilizan uno o más agentes usados en la técnica en combinación con a tratamiento con un agente de dopamina para lograr un efecto terapéutico. Por ejemplo, en un caso ilustrativo los métodos y composiciones descritos utilizan levodopa en combinación con un agente tal como carbidopa, que bloquea la conversión de levodopa a dopamina en la sangre. En otro caso ilustrativo, los métodos y composiciones descritos utilizan levodopa en combinación con un inhibidor de la COMT, tal como entacapona. En otro caso ilustrativo, los métodos y composiciones descritos utilizan levodopa en combinación con un inhibidor de la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) tal como selegilina. En aún otro caso ilustrativo, los métodos y composiciones descritos utilizan levodopa en combinación con amantadina.

Levodopa

La levodopa, un aminoácido aromático, es un compuesto cristalino blanco, ligeramente soluble en agua, con un peso molecular de 197.2. Es designado químicamente como ácido (-)-L-a-amino-b-(3,4-dihidroxibenceno) propanoico. Su fórmula empírica es $C_9H_{11}NO_4$, y su fórmula estructural es



La levodopa se usa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson es un trastorno progresivo, neurodegenerativo del sistema nervios extrapiramidal que afecta la movilidad y control del sistema muscular esquelético. Sus rasgos característicos incluyen temblor en reposo, rigidez y movimientos bradicinéticos

La evidencia actual indica que los síntomas de la enfermedad de Parkinson están relacionados con la reducción de la dopamina en el cuerpo estriado. La administración de dopamina es ineficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson al parecer porque no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, cruza la barrera sangre-cerebro, y presumiblemente se convierte en dopamina en el cerebro. Esto se piensa que es el mecanismo mediante el cual la levodopa alivia los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Sin embargo, aunque inicialmente muy eficaz, el tratamiento a largo plazo con levodopa da lugar a múltiples complicaciones. El tratamiento con levodopa puede causar náuseas, vómitos, movimientos involuntarios (por ejemplo discinesias), trastornos mentales, depresión, síncope, y alucinaciones. Los mecanismos fisiopatológicos precisos de los efectos secundarios de la levodopa siguen siendo enigmáticos, pero se cree que son debidos a aumentos de dopamina en el cerebro después de la administración de la levodopa.

El trabajo previo ha demostrado que las discinesias inducidas por levodopa (DIL) surgen debido al aumento de la estimulación intermitente de D1, D2 y o otros subtipos de receptores de dopamina. Esto resulta en un desequilibrio en la actividad de las dos principales vías de salida estriatal, posiblemente a través de la activación de D1 y la inhibición de los receptores D2 en las vías dopaminérgicas directas e indirectas, respectivamente, aunque existe un cierto solapamiento entre estriatales eferentes. Datos recientes sugieren que los receptores D1, mediante un mayor acoplamiento a la proteína G, pueden jugar un papel más importante en hipersensibilidad funcional asociado con discinesias inducidas por levodopa, mientras que la activación del receptor D2 puede estar más estrechamente vinculada a la acción de los fármacos antiparkinsonianos dopaminérgicos

Efectos secundarios

Las principales reacciones adversas del agente dopaminérgico incluyen dolor de cabeza, diarrea, hipertensión, náusea, vómitos, movimientos involuntarios (por ejemplo, discinesias), trastornos mentales, depresión, síncope, alucinaciones, y función renal anormal.

Se describen composiciones y métodos que utilizan un modulador del receptor nicotínico que reducen o eliminan un efecto secundario asociado con el tratamiento con el agente dopaminérgico. En algunos casos, los métodos y composiciones descritos que utilizan un modulador del receptor nicotínico reducen o eliminan las discinesias asociadas con el tratamiento con el agente dopaminérgico. Sin limitarse a ninguna teoría, una posibilidad es que el modulador del receptor nicotínico ejerza su efecto actuando en los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR), que se expresan en el cuerpo estriado. Hay una densa inervación colinérgica en el cuerpo estriado que coincide estrechamente con las neuronas dopaminérgicas. En condiciones fisiológicas, estas interneuronas colinérgicas

liberan acetilcolina tónicamente, que estimula los receptores nicotínicos en las terminales nerviosas dopaminérgicas para liberar dopamina. Del mismo modo, agentes aplicados exógenamente tales como nicotina resulta en una liberación de dopamina de las terminales del cuerpo estriado.

5 En algunos casos, los métodos y composiciones descritos utilizan una combinación de un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario asociado con tratamiento con el agente dopaminérgico. Típicamente, el modulador del receptor nicotínico es un agonista. En algunos casos, el agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α o un receptor nicotínico que contiene al menos una subunidad α y al menos una subunidad β . En algunos casos, la subunidad α se selecciona del grupo que consiste de $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, y $\alpha 10$ y la subunidad β se selecciona del grupo que consiste de $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$. En algunos casos, el agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico compuesto de subunidades seleccionadas del grupo que consiste de $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 5\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 6\beta 2\beta 3$ y $\alpha 4\alpha 2\beta 2$. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α seleccionada del grupo que consiste de $\alpha 4$, $\alpha 6$, y $\alpha 7$.

15 En algunos casos, los agentes dopaminérgicos incluyen un precursor de dopamina o un agonista del receptor de dopamina. Los ejemplos de los agentes dopaminérgicos incluyen, pero sin limitarse a, levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos.

20 El modulador del receptor nicotínico que provoca una disminución en los efectos secundarios del agente dopaminérgico puede ser un agonista o un antagonista de una proteína. El efecto modulador puede ser dependiente de la dosis, por ejemplo, algunos moduladores actúan como agonistas en un intervalo de dosificación y los antagonistas en otro. En algunos casos, un modulador de un receptor nicotínico se usa en una dosificación en donde este actúa principalmente como un agonista.

25 Típicamente, el uso del modulador del receptor nicotínico, por ejemplo, un agonista, resulta en una disminución en uno o más efectos secundarios del agente dopaminérgico. El(los) efecto(s) terapéutico(s) del agente dopaminérgico puede(n) disminuir, permanecer igual, o aumentar; sin embargo, en los casos preferidos, si el efecto terapéutico disminuye, este no disminuye en el mismo grado que los efectos secundarios. Se apreciará que un agente dopaminérgico dado puede tener más de un efecto terapéutico y o uno o más efectos secundarios, y es posible que la relación terapéutica (en este caso, la relación de cambio en el efecto deseado para cambiar en efecto no deseado) puede variar en función del efecto que se mide. Sin embargo, al menos un efecto terapéutico del agente dopaminérgico disminuye hasta un grado inferior que al menos un efecto secundario del agente dopaminérgico.

30 Además, en algunos casos, uno o más efectos terapéuticos del agente dopaminérgico mejoran con el uso en combinación con un modulador del receptor nicotínico, mientras uno o más efectos secundarios del agente dopaminérgico se reducen o se eliminan sustancialmente. Por ejemplo, en algunas modalidades, el efecto antiparkinsoniano del agente dopaminérgico aumenta mientras uno o más efectos secundarios del agente dopaminérgico se reducen o se eliminan sustancialmente.

35 Por lo tanto, en algunos casos se proporcionan composiciones que incluyen un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico, donde el agente dopaminérgico está presente en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico y el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir el efecto secundario del agente dopaminérgico cuando se compara con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico, cuando la composición se administra a un animal.

40 En algunos casos las composiciones descritas incluyen uno o más agentes dopaminérgicos con uno o más moduladores del receptor nicotínico. Uno o más del agente dopaminérgico puede tener uno o más efectos secundarios que se desean disminuir. En algunos casos las composiciones descritas incluyen uno o más agentes, uno o más agentes dopaminérgicos con uno o más moduladores del receptor nicotínico. El uno o más agentes son agentes usados en la técnica en combinación con un tratamiento con un agente de dopamina para lograr un efecto terapéutico y/o reducir un efecto secundario. En algunos casos las composiciones descritas incluyen un agente tal como carbidopa, que bloquea la conversión de levodopa a dopamina en la sangre. En algunos casos las composiciones descritas incluyen un inhibidor de la COMT, tal como entacapona. En algunos casos las composiciones descritas incluyen un inhibidor de la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) tal como selegilina. En algunos casos las composiciones descritas incluyen amantadina.

45 Las composiciones pueden prepararse en cualquier forma adecuada para la administración a un animal. En algunos casos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas.

50 En algunos casos, las composiciones descritas son adecuadas para administración oral. En algunos casos, las composiciones son adecuadas para la administración transdérmica. En algunos casos, las composiciones son adecuadas para inyección por cualquier vía estándar de inyección, por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, o intraperitoneal. La invención abarca además las composiciones adecuadas para otras vías de administración, tal como inhalación, como se describe en la presente.

65

En algunos casos se describen métodos de disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en un animal, por ejemplo un humano, que ha recibido una cantidad del agente dopaminérgico suficiente para producir un efecto secundario al administrar al animal, por ejemplo, un humano, una cantidad de un modulador del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar el efecto secundario.

El efecto secundario puede ser agudo o crónico. El efecto puede ser bioquímico, celular, a nivel tisular, a nivel de órganos, a nivel de múltiples órganos, o a nivel de todo el organismo. El efecto puede manifestarse en una o más maneras objetivas o subjetivas, cualquiera de las cuales pueden usarse para medir el efecto. Si un efecto se mide objetiva o subjetivamente (por ejemplo, discinesias y similares), se puede utilizar cualquier método adecuado para la evaluación de efecto objetivo o subjetivo. Los ejemplos incluyen escalas visuales y numéricas y similares para la evaluación de un individuo. Un ejemplo más incluye la latencia del sueño para la medición de somnolencia, o pruebas estándar para la medición de la concentración, mentación, memoria, y similares. Estos y otros métodos de evaluación objetiva y subjetiva de efectos secundarios por un observador objetivo, el individuo, o ambos son bien conocidos, en la materia.

Un "efecto terapéutico," como ese término se usa en la presente, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda aún estar aquejado con el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, a pesar de que no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasando o eliminando la aparición de los síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o invertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de estos.

Composiciones

Se describen composiciones que incluyen un modulador del receptor nicotínico, por ejemplo, que reduce o elimina un efecto secundario de uno o más agente dopaminérgico. En algunas modalidades, un agente dopaminérgico se administra conjuntamente con el modulador del receptor nicotínico. "Co-administración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en la presente, abarca la administración de dos o más agentes a un animal de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La co-administración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en tiempos diferentes en composiciones separadas, o la administración en una composición en la cual ambos agentes están presentes.

En algunos casos, se describen composiciones que contienen un modulador del receptor nicotínico. En casos adicionales se describen composiciones farmacéuticas que incluyen además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunos casos se describen composiciones farmacéuticas en donde el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico cuando la composición se administra a un animal. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas donde el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico y para evitar la adición al modulador del receptor nicotínico cuando la composición se administra a un animal. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que incluyen un modulador del receptor nicotínico se administran a través de varias rutas de administración que se describen en más detalle en la presente.

En un caso, las composiciones farmacéuticas que incluyen un modulador del receptor nicotínico se administran por vía oral a un animal. En varios casos se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico y un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral; o una composición farmacéutica líquida para administración oral que contiene una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico y un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración transdérmica.

En algunos casos, la invención proporciona una composición que contiene un modulador del receptor nicotínico, donde el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en una cantidad medible, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico, cuando la composición se administra a un animal. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o mayor que 95 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor

nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 10 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 15 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 20 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 30 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario se elimina sustancialmente comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. "Eliminado sustancialmente" como se usa en la presente abarca un efecto secundario (uno o más efectos secundarios) no medible o estadísticamente insignificante del agente dopaminérgico, cuando se administra un modulador del receptor nicotínico.

En algunos casos, la invención proporciona composiciones que contienen un agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina, donde el agonista del receptor nicotínico, por ejemplo nicotina, está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario del agente dopaminérgico en una cantidad medible, comparado con el efecto secundario sin el agonista del receptor nicotínico, por ejemplo nicotina, cuando la composición se administra a un animal. La cantidad medible puede estar en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 % o mayor que 30 % como se describe en la presente. El efecto secundario puede ser cualquier efecto secundario como se describe en la presente. En algunos casos, el efecto secundario es discinesia.

En casos ilustrativos se describe una composición que contiene nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad eficaz para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en una cantidad medible (por ejemplo, un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 o mayor que 30 %, como se describe en la presente). En algunos casos ilustrativos se describe una composición que contiene nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad eficaz para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en una cantidad medible (por ejemplo, un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, o mayor que 20 %, como se describe en la presente) y para aumentar el efecto terapéutico del agente dopaminérgico en una cantidad medible (por ejemplo, un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 o mayor que 30 %, como se describe en la presente). En algunos casos, la invención proporciona una composición que contiene nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad eficaz para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en una cantidad medible (por ejemplo, un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 o mayor que 30 %, como se describe en la presente) y para evitar la adicción a la nicotina. En algunos casos ilustrativos se describe una composición que contiene nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad eficaz para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en una cantidad medible (por ejemplo, un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 o mayor que 30 %, como se describe en la presente), y para aumentar el efecto terapéutico del agente dopaminérgico en una cantidad medible (por ejemplo, un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 o mayor que 30 %, como se describe en la presente), y para evitar la adicción a la nicotina. El efecto secundario puede ser cualquier efecto secundario como se describe en la presente. En algunas modalidades, el efecto secundario es discinesia.

En algunos casos, se describen composiciones que contienen una combinación de un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos se describen composiciones que contienen una combinación de un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico, donde el modulador del receptor de nicotina está presente en una cantidad que evita la adicción al modulador del receptor de nicotina. En algunos casos se describen composiciones farmacéuticas que incluyen además un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración oral. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración transdérmica. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para inyección. Otras formas de administración son también compatibles con los casos de las composiciones farmacéuticas de la invención, como se describe en la presente.

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico comprende un agonista o antagonista como se describe en la presente. En algunos casos, después de prolongar la exposición a un agonista, los receptores nicotínicos se desensibilizan y los agonistas del receptor nicotínico descritos en la presente funcionan como antagonistas.

En algunos casos, el efecto secundario del agente dopaminérgico que es reducido se selecciona del grupo que consiste de movimientos involuntarios (por ejemplo, discinesias), trastornos mentales, depresión, síncope, alucinaciones, o combinaciones de estos. En algunos casos, el efecto secundario del agente dopaminérgico que se reduce es la discinesia.

En algunos casos, el agente dopaminérgico es un precursor de dopamina o un agonista de dopamina. Los ejemplos de los agentes dopaminérgicos incluyen, pero sin limitarse a, levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos.

En algunos casos se describen composiciones que incluyen uno o más agentes, uno o más agentes dopaminérgicos

5 con uno o más moduladores del receptor nicotínico. El uno o más agentes son agentes usados en la técnica en combinación con un tratamiento con un agente de dopamina para lograr un efecto terapéutico y/o reducir un efecto secundario. En algunos casos, las composiciones incluyen un agente tal como carbidopa, que bloquea la conversión de levodopa a dopamina en la sangre. En algunos casos, las composiciones incluyen un inhibidor de la COMT, tal como entacapona. En algunos casos, las composiciones incluyen un inhibidor de la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) tal como selegilina. En algunos casos, las composiciones incluyen amantadina.

10 En algunos casos se describe una composición que contiene un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico, donde el agente dopaminérgico está presente en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico y el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir el efecto secundario del agente dopaminérgico en una cantidad medible, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico, cuando la composición se administra a un animal. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o mayor que 95 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 10 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 15 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 20 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye en un promedio de al menos aproximadamente 30 %, comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto secundario se elimina sustancialmente comparado con el efecto secundario sin el modulador del receptor nicotínico. "Eliminado sustancialmente" como se usa en la presente abarca un efecto secundario (uno o más efectos secundarios) no medible o estadísticamente insignificante del agente dopaminérgico, cuando se administra en combinación con el modulador del receptor nicotínico.

30 Así, en algunos casos se describen composiciones que contienen un agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina, y un agente dopaminérgico, donde el agente dopaminérgico está presente en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico y el agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina, está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario del agente dopaminérgico en una cantidad medible, comparado con el efecto secundario sin el agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina, cuando la composición se administra a un animal. La cantidad medible puede estar en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 % o mayor que 30 % como se describe en la presente. El efecto secundario puede ser cualquier efecto secundario como se describe en la presente. En algunos casos, el efecto secundario es discinesia.

40 En algunos casos se describen composiciones que contienen un agonista del receptor nicotínico que es nicotina, y un agente dopaminérgico que es levodopa, donde la levodopa está presente en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico y la nicotina está presente en una cantidad suficiente para disminuir el efecto secundario de la levodopa en una cantidad medible, comparado con el efecto secundario sin la nicotina cuando la composición se administra a un animal. La cantidad medible puede estar en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 % o mayor que 30 % como se describe en la presente. El efecto secundario puede ser cualquier efecto secundario como se describe en la presente. En algunos casos, el efecto secundario es discinesia.

50 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario del agente dopaminérgico en una cantidad medible y para aumentar un efecto terapéutico del agente dopaminérgico en una cantidad medible, comparado con el efecto secundario y el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico, cuando la composición se administra a un animal. En algunas modalidades, un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta en un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o mayor que 95 %, comparado con el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico. En algunas modalidades, un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, comparado con el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta en un promedio de al menos aproximadamente 10 %, comparado con el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta en un promedio de al menos aproximadamente 15 %, comparado con el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta en un promedio de al menos aproximadamente 20 %, comparado con el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta en un promedio de al menos aproximadamente 30 %, comparado con el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta en un promedio de al menos aproximadamente 40 %, comparado con el efecto terapéutico sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos, un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta

agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 30 %, cuando la composición se administra a un animal en combinación con el agente dopaminérgico, comparado con el efecto secundario y el efecto terapéutico cuando el agente dopaminérgico se administra sin el agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina. En algunos casos se describen composiciones que contienen un agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 10 % y para aumentar un efecto terapéutico del agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 40 %, cuando la composición se administra a un animal en combinación con el agente dopaminérgico, comparado con el efecto secundario y el efecto terapéutico cuando el agente dopaminérgico se administra sin el agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina. En algunos casos se describen composiciones que contienen un agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 10 % y para aumentar un efecto terapéutico del agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 50 %, cuando la composición se administra a un animal en combinación con el agente dopaminérgico, comparado con el efecto secundario y el efecto terapéutico cuando el agente dopaminérgico se administra sin el agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina.

En casos ilustrativos se describe una composición que contiene nicotina y un agente dopaminérgico, tal como levodopa o un agonista de dopamina, donde el agente dopaminérgico está presente en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico, y la nicotina está presente en una cantidad eficaz para disminuir un efecto secundario del agente dopaminérgico en una cantidad medible (por ejemplo, un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 o mayor que 30 %, como se describe en la presente) y para aumentar el efecto terapéutico del agente dopaminérgico en una cantidad medible (por ejemplo, un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 o mayor que 30 %, como se describe en la presente). El efecto secundario puede ser cualquier efecto secundario como se describe en la presente. El efecto secundario es discinesia.

Un "promedio" como se usa en la presente se calcula preferentemente en un conjunto de sujetos humanos normales, este conjunto es de al menos aproximadamente 3 sujetos humanos, preferentemente al menos aproximadamente 5 sujetos humanos, preferentemente al menos aproximadamente 10 sujetos humanos, aún con mayor preferencia al menos aproximadamente 25 sujetos humanos, y con la máxima preferencia al menos aproximadamente 50 sujetos humanos.

En algunos casos se describe una composición que contiene un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina. En algunos casos, una concentración de uno o más de los agentes dopaminérgicos y/o modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina es menor que 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 %, 0.4 %, 0.3 %, 0.2 %, 0.1 %, 0.09 %, 0.08 %, 0.07 %, 0.06 %, 0.05 %, 0.04 %, 0.03 %, 0.02 %, 0.01 %, 0.009 %, 0.008 %, 0.007 %, 0.006 %, 0.005 %, 0.004 %, 0.003 %, 0.002 %, 0.001 %, 0.0009 %, 0.0008 %, 0.0007 %, 0.0006 %, 0.0005 %, 0.0004 %, 0.0003 %, 0.0002 %, o 0.0001 % p/p, p/v o v/v.

En algunos casos, una concentración de uno o más de los agentes dopaminérgicos y/o modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina es mayor que 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19.75 %, 19.50 %, 19.25 %, 19 %, 18.75 %, 18.50 %, 18.25 %, 18 %, 17.75 %, 17.50 %, 17.25 %, 17 %, 16.75 %, 16.50 %, 16.25 %, 16 %, 15.75 %, 15.50 %, 15.25 %, 15 %, 14.75 %, 14.50 %, 14.25 %, 14 %, 13.75 %, 13.50 %, 13.25 %, 13 %, 12.75 %, 12.50 %, 12.25 %, 12 %, 11.75 %, 11.50 %, 11.25 %, 11 %, 10.75 %, 10.50 %, 10.25 %, 10 %, 9.75 %, 9.50 %, 9.25 %, 9 %, 8.75 %, 8.50 %, 8.25 %, 8 %, 7.75 %, 7.50 %, 7.25 %, 7 %, 6.75 %, 6.50 %, 6.25 %, 6 %, 5.75 %, 5.50 %, 5.25 %, 5 %, 4.75 %, 4.50 %, 4.25 %, 4 %, 3.75 %, 3.50 %, 3.25 %, 3 %, 2.75 %, 2.50 %, 2.25 %, 2 %, 1.75 %, 1.50 %, 1.25 %, 1 %, 0.5 %, 0.4 %, 0.3 %, 0.2 %, 0.1 %, 0.09 %, 0.08 %, 0.07 %, 0.06 %, 0.05 %, 0.04 %, 0.03 %, 0.02 %, 0.01 %, 0.009 %, 0.008 %, 0.007 %, 0.006 %, 0.005 %, 0.004 %, 0.003 %, 0.002 %, 0.001 %, 0.0009 %, 0.0008 %, 0.0007 %, 0.0006 %, 0.0005 %, 0.0004 %, 0.0003 %, 0.0002 %, o 0.0001 % p/p, p/v, o v/v.

En algunos casos, una concentración de uno o más de los agentes dopaminérgicos y/o modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina está en el intervalo de aproximadamente 0.0001 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0.02 % a aproximadamente 29 %, aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 28 %, aproximadamente 0.04 % a aproximadamente 27 %, aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 26 %, aproximadamente 0.06 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 0.07 % a aproximadamente 24 %, aproximadamente 0.08 % a aproximadamente 23 %, aproximadamente 0.09 % a aproximadamente 22 %, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 21 %, aproximadamente 0.2 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0.3 % a aproximadamente 19 %, aproximadamente 0.4 % a aproximadamente 18 %, aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 17 %, aproximadamente 0.6 % a aproximadamente 16 %, aproximadamente 0.7 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 0.8 % a aproximadamente 14 %, aproximadamente 0.9 % a aproximadamente 12 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % p/p, p/v o v/v.

En algunos casos, una concentración de uno o más de los agentes dopaminérgicos y/o modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina está en el intervalo de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0.02 % a aproximadamente 4.5 %, aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 4 %, aproximadamente 0.04 % a aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0.06 % a aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 0.07 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0.08 % a aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 0.09 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.9 % p/p, p/v o v/v.

En algunos casos, la cantidad de uno o más de los agentes dopaminérgicos y/o modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina es igual a o menor que 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, o 0.0001 g.

En algunos casos, la cantidad de uno o más de los agentes dopaminérgicos y/o modulador del receptor nicotínico, por ejemplo a un agonista tal como nicotina es mayor que 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, , 0.15 g, 0.2 g, 0.25 g, 0.3 g, , 0.35 g, 0.4 g, , 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, , 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, , 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, o 10 g.

En algunos casos, la cantidad de uno o más de los agentes dopaminérgicos y/o modulador del receptor nicotínico, por ejemplo a un agonista tal como nicotina está en el intervalo de 0.0001-10 g, 0.0005-9 g, 0.001-8 g, 0.005-7 g, 0.01-6 g, 0.05-5 g, 0.1-4 g, 0.5-4 g, o 1-3 g.

En casos ilustrativos, las composiciones incluyen nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1-1000 mg, o aproximadamente 1-1000 mg, o aproximadamente 5-1000 mg, o aproximadamente 10-1000 mg, o aproximadamente 1-500 mg, o aproximadamente 5-500 mg, o aproximadamente 50-500 mg, o aproximadamente 100-500 mg, o aproximadamente 200-1000 mg, o aproximadamente 200-800 mg, o aproximadamente 200-700 mg, o aproximadamente 0.01 mg, o aproximadamente 0.1 mg, o aproximadamente 0.5 mg, o aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 25 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 1000 mg. En algunos casos, las composiciones de la invención incluyen nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 - 10 mg. En algunos casos, las composiciones incluyen nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 - 5 mg. En algunos casos, las composiciones incluyen nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1- 2.8 mg. En algunos casos, las composiciones de la invención incluyen nicotina, donde la nicotina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg.

En casos ilustrativos, las composiciones incluyen nicotina y levodopa, donde la nicotina está presente en una cantidad de aproximadamente 1-1000 mg, o aproximadamente 10-1000 mg, o aproximadamente 50-1000 mg, o aproximadamente 100-1000 mg, o aproximadamente 1-500 mg, o aproximadamente 5-500 mg, o aproximadamente 50-500 mg, o aproximadamente 100-500 mg, o aproximadamente 200-1000 mg, o aproximadamente 200-800 mg, o aproximadamente 200-700 mg, o aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 25 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 1000 mg, y la levodopa está presente en una cantidad de 0.01 a 1000 mg, o aproximadamente 0.1-800 mg, o aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 80, 100, 150, 200, 300, 400, o 500 mg.

En algunos casos, la nicotina/levodopa está presente a aproximadamente 0.1/50 mg (nicotina/levodopa). En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 0.5 mg y la levodopa está presente a aproximadamente 50 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 0.5 mg y la levodopa está presente a aproximadamente 100 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 0.5 mg y la levodopa está presente a aproximadamente 150 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 0.5 mg y la levodopa está presente a aproximadamente 300 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 0.5 mg y la levodopa está presente a aproximadamente 1000 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 1 mg y la levodopa está presente a aproximadamente 50 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 1 mg y la levodopa está presente a aproximadamente 100 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 1 mg y la levodopa está presente a aproximadamente

presente a aproximadamente 100 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 10 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 1 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 100 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 25 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 1 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 250 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 25 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 4 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 25 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 100 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 7 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 25 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 250 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 7 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 12.5 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 50 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 7 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 6.5 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 25 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 7 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 12.5 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 125 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 7 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 6.25 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 62.5 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 7 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 100 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 10 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 7 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 100 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 25 mg. En algunos casos, la nicotina está presente a aproximadamente 7 mg, la levodopa está presente a aproximadamente 250 mg, y la carbidopa está presente a aproximadamente 25 mg.

En preparaciones líquidas, la levodopa puede estar presente a aproximadamente 1-1000 mg/ml, o 1-500 mg/ml, o 1-200 mg/ml, o aproximadamente 1, 5, 10, 20, 50, 50 o 100 mg/ml y la nicotina a aproximadamente .001-1000 mg/ml, o aproximadamente 0.010-1000 mg/ml, o aproximadamente 0.050-1000 mg/ml, o aproximadamente 0.1-1000 mg/ml, o aproximadamente 0.1-500 mg/ml, o aproximadamente 0.05-500 mg/ml, o aproximadamente 0.010-500 mg/ml, o aproximadamente 0.001-500 mg/ml, o aproximadamente 1-1000 mg/ml, o aproximadamente 1-500 mg/ml, o aproximadamente 1-200 mg/ml, o aproximadamente 0.001 mg/ml, o aproximadamente 0.025 mg/ml, o aproximadamente 0.050 mg/ml, o aproximadamente 0.1 mg/ml, o aproximadamente 0.2 mg/ml, o aproximadamente 0.25 mg/ml, o aproximadamente 0.3 mg/ml, o aproximadamente 0.4 mg/ml, o aproximadamente 0.5 mg/ml, o aproximadamente 0.6 mg/ml, o aproximadamente 0.7 mg/ml, o aproximadamente 0.8 mg/ml, o aproximadamente 0.9 mg/ml, o aproximadamente 1 mg/ml. A altos niveles de nicotina, se puede mejorar la solubilidad al ajustar el tipo de diluyente. En algunos casos, la levodopa está presente en una cantidad que es 100 por ciento a aproximadamente 75 % de la cantidad eficaz cuando la levodopa se administra sola.

En algunos casos, una relación molar de uno o más de los agentes dopaminérgicos con el modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina puede ser 0.0001:1 a 1:1. La relación molar de uno o más de los agentes dopaminérgicos con el modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina puede ser aproximadamente 0.0001:1 a aproximadamente 10:1, o aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 5:1, o aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 5:1, o aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 1:1. En algunos casos, la levodopa está presente en una cantidad que es 100 por ciento a aproximadamente 75 % de la cantidad eficaz cuando la levodopa se administra sola.

Sin limitar el alcance de la presente invención, la relación molar de uno o más de los agentes dopaminérgicos con el agonista del receptor nicotínico puede ser aproximadamente 0.03x10⁻⁵:1, 0.1x10⁻⁵:1, 0.04x10⁻³:1, 0.03x10⁻⁵:1, 0.02x10⁻⁵:1, 0.01x10⁻³:1, 0.1x10⁻³:1, 0.15x10⁻³:1, 0.2x10⁻³:1, 0.3x10⁻³:1, 0.4x10⁻³:1, 0.5x10⁻³:1, 0.15x10⁻²:1, 0.1x10⁻²:1, 0.2x10⁻²:1, 0.3x10⁻²:1, 0.4x10⁻²:1, 0.5x10⁻²:1, 0.6x10⁻²:1, 0.8x10⁻²:1, 0.01:1, 0.1:1; o 0.2:1 por dosis. En un caso, el agente dopaminérgico es levodopa. En un caso, el agonista del receptor nicotínico es nicotina.

La relación molar de uno o más de los agentes dopaminérgicos con el modulador del receptor nicotínico, por ejemplo un agonista tal como nicotina puede ser aproximadamente 0.001:1, 0.002:1, 0.003:1, 0.004:1, 0.005:1, 0.006:1, 0.007:1, 0.008:1, 0.009:1, 0.01:1, 0.02:1, 0.03:1, 0.04:1, 0.05:1, 0.06:1, 0.07:1, 0.08:1, 0.09:1, 0.1:1, 0.2:1, 0.3:1, 0.4:1, 0.5:1, 0.6:1, 0.7:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, o 5:1 por dosis. En un caso, el agente dopaminérgico es levodopa. En un caso, el agonista del receptor nicotínico es nicotina.

A. Composiciones farmacéuticas

Los moduladores del receptor nicotínico se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Los fármacos descritos anteriormente se administran además en forma de composiciones farmacéuticas. Cuando el moduladores del receptor nicotínico y los fármacos se usan en combinación, ambos componentes pueden mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlos en combinación por separado o al mismo tiempo.

Se describen composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, un modulador del receptor nicotínico o una sal farmacéuticamente aceptable y/o complejo de coordinación de estos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, que incluyen diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes.

Se describen composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, un modulador del receptor nicotínico o una sal farmacéuticamente aceptable y/o complejo de coordinación de estos, un agente dopaminérgico o una sal farmacéuticamente aceptable y/o complejo de coordinación de estos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, que incluyen diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes.

El agente dopaminérgico y/o el modulador del receptor nicotínico pueden prepararse en composiciones farmacéuticas en dosificaciones como se describen en la presente (ver, por ejemplo, Composiciones). Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica.

Composiciones farmacéuticas para administración oral. En algunos casos se describe una composición farmacéutica para administración oral que contiene un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario de un agente dopaminérgico, y un excipiente farmacéutico para administración oral. En algunos casos, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que contiene una combinación de un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina el efecto secundario del agente dopaminérgico es un agonista del receptor nicotínico, por ejemplo nicotina, como se describe en cualquier parte en la presente. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad para evitar la adicción al modulador del receptor nicotínico.

En algunos casos se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico capaz de reducir o eliminar uno o más efectos secundarios del agente dopaminérgico; y (ii) un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad para evitar la adicción al modulador del receptor nicotínico.

En algunos casos, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico; (ii) una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico capaz de reducir o eliminar uno o más efectos secundarios del agente dopaminérgico; y (iii) un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad para evitar la adicción al modulador del receptor nicotínico.

En algunos casos, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un segundo agente dopaminérgico. En algunos casos, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un agente tal como carbidopa, que bloquea la conversión de levodopa a dopamina en la sangre. En algunos casos, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un inhibidor de la COMT, tal como entacapona. En algunos casos, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un inhibidor de la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) tal como selegilina. En algunos casos, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de amantadina.

En algunos casos, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para consumo oral.

En algunos casos, el agente dopaminérgico es levodopa. En algunos casos, el agente dopaminérgico es un agonista de dopamina. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico capaz de reducir o eliminar uno o más efectos secundarios del agente dopaminérgico es un agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina.

En algunos casos se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) una cantidad eficaz de un agonista del receptor nicotínico que es nicotina; y (ii) un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad para evitar o reducir la adicción al modulador del receptor nicotínico.

En algunos casos se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico que es levodopa o un agonista de dopamina; (ii) una cantidad eficaz de un agonista del receptor nicotínico que es nicotina; y (iii) un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad para evitar o reducir la adicción al modulador del receptor nicotínico.

En algunos casos, la composición contiene además (iv) una cantidad eficaz de un segundo agente dopaminérgico. En algunas modalidades, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un agente tal como carbidopa, que bloquea la conversión de levodopa a dopamina en la sangre. En algunos casos, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un inhibidor de la COMT, tal como entacapona. En algunos casos, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un inhibidor de la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) tal como selegilina. En algunos casos, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de amantadina.

En algunos casos se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene una

cantidad eficaz de levodopa, una cantidad de nicotina que es eficaz en reducir o eliminar un efecto secundario de la levodopa, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, la invención proporciona una composición farmacéutica líquida para administración oral que contiene una cantidad eficaz de levodopa, una cantidad de nicotina que es eficaz en reducir o eliminar un efecto secundario de la levodopa, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, la nicotina está presente en una cantidad para evitar o reducir la adicción a la nicotina.

En algunos casos, se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene levodopa de aproximadamente 40-800 mg, nicotina de aproximadamente 0.01-200 mg y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene levodopa de aproximadamente 40-800 mg, nicotina de aproximadamente 0.1-10 mg y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos se describe una composición farmacéutica líquida para administración oral que contiene levodopa de aproximadamente 0.1-800 mg/ml, nicotina de aproximadamente 0.005-100 mg/ml y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunos casos se describe una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene una cantidad eficaz de levodopa, una cantidad eficaz de nicotina, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la liberación de nicotina a partir de dicha composición farmacéutica reduce o elimina un efecto secundario de la levodopa. En algunos casos se describe una composición farmacéutica líquida para administración oral que contiene una cantidad eficaz de levodopa, una cantidad eficaz de nicotina, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la liberación de nicotina a partir de dicha composición farmacéutica reduce o elimina un efecto secundario de la levodopa.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral puede presentarse como formas de dosificación distintas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, o líquidos o aerosoles que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un ingrediente activo como un polvo o en gránulos, una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión aceite en agua, o una emulsión líquida agua en aceite. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes necesarios. Generalmente, las composiciones se preparan mediante la mezcla íntima y uniforme del ingrediente activo con portadores líquidos o sólidos finamente divididos o los dos, y después, si es necesario, se conforma el producto en la presentación deseada. Por ejemplo, una tableta puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente tal como, pero no limitado a, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, y /o un agente activo de superficie o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Se describen formas de dosificación y composiciones farmacéuticas anhidras que comprenden un ingrediente activo, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, se puede añadir agua (por ejemplo, 5 %) en la técnica farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar las características tales como vida en estante o la estabilidad de las formulaciones en el tiempo. Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen lactosa pueden hacerse anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad y/o vapor de agua durante la fabricar, envasado, y/o almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras pueden envasarse mediante el uso de materiales conocidos para evitar la exposición al agua de manera que se puedan incluir en los formularios de kits adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitarse a, láminas herméticamente selladas, plásticos o similares, envases de dosis unitarias, envases tipo burbujas, y los paquetes de tira.

Un ingrediente activo puede combinarse en una mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Un portador puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. En la preparación de las composiciones para una forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales pueden ser empleados como portadores, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, soluciones y elixires) o aerosoles; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes se pueden utilizar en el caso de preparaciones sólidas orales, en algunos casos sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, los portadores adecuados incluyen polvos, cápsulas, y tabletas, con las preparaciones sólidas orales. Si se desea, las tabletas pueden ser recubiertas por técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Los aglutinantes adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero sin limitarse a, almidón de maíz, almidón de papa, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales

como acacia, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, y mezclas de estos.

5

Los ejemplos de cargas adecuadas para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente incluyen, pero sin limitarse a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de estos.

10

Los desintegrantes pueden usarse en las composiciones de la invención para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Demasiado de un desintegrante puede producir comprimidos que pueden desintegrarse en la botella. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca la desintegración y por lo tanto pueden alterar la velocidad y extensión de la liberación del(de los) ingrediente(s) activo(s) desde la forma de dosificación. Por lo tanto, una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni poca ni demasiada para alterar perjudicialmente la liberación del(de los) ingrediente(s) activo(s) puede ser usada para formar las formas de dosificación de los compuestos descritos en la presente. La cantidad de desintegrante usada puede variar basado en el tipo de formulación y el modo de administración, y puede ser fácilmente discernible por las personas de experiencia en la técnica. Aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso del desintegrante, o aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso del desintegrante, puede usarse en la composición farmacéutica. Los desintegrantes que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de éstos.

20

Los lubricantes que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, o mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide, un aerosol coagulado de sílice sintético, o mezclas de los mismos. Un lubricante se puede añadir opcionalmente, en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

30

Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el ingrediente activo esencial puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de estos.

35

Las tabletas pueden ser no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las tabletas pueden ser tabletas de desintegración rápida para la liberación del agente terapéutico.

40

Los surfactantes que se puede usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, surfactantes hidrófilos, surfactantes lipófilos, y sus mezclas. O sea, puede emplearse una mezcla de surfactantes hidrófilos, puede emplearse una mezcla de surfactantes lipofílicos, o puede emplearse una mezcla de al menos un surfactante hidrófilo y al menos un surfactante lipofílico.

50

Un surfactante hidrófilo adecuado puede tener generalmente un valor HLB de al menos 10, aunque los surfactantes hidrófilos adecuados puede tener generalmente un valor HLB de o menor que aproximadamente 10. Un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofiliidad y hidrofobicidad relativa de los compuestos anfifílico no iónicos es el balance hidrófilo-lipofílico (valor "HLB"). Los surfactantes con valores HLB inferiores son más lipofílicos o hidrófobos, y tienen una solubilidad mayor en aceites, mientras que los surfactantes con valores HLB superiores son más hidrófilos, y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas. Los surfactantes hidrófilos se consideran generalmente como los compuestos que tiene un valor HLB mayor que aproximadamente 10, así como también compuestos aniónicos, catiónicos, o zwitteriónicos para los cuales la escala HLB generalmente no es aplicable. Igualmente, los surfactantes lipofílicos (por ejemplo, hidrófobos) son compuestos que tiene un valor HLB igual a o menor que aproximadamente 10.

55

60

Sin embargo, el valor HLB de un surfactante es meramente una guía aproximada generalmente usada para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas.

5 Los surfactantes hidrófilos pueden ser iónicos o no iónicos. Los surfactantes iónicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; derivados de glicérido de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lecitinas y las lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y sus derivados; lisofosfolípidos y sus derivados; sales de éster de ácido graso de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acil lactilatos; ésteres de ácido tartárico mono- y di-acetilado de mono- y di-glicéridos; mono- y di-glicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos; y mezclas de estos.

10 Dentro del grupo antes mencionado, los surfactantes iónicos preferidos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y sus derivados; sales de éster de ácido graso de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acil lactilatos; ésteres de ácido tartárico mono- y di-acetilado de mono- y di-glicéridos; mono- y di-glicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos; y mezclas de estos.

15 Los surfactantes iónicos pueden ser formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, estearoil lactilato, monoglicéridos succinilados, ésteres de ácido tartárico de mono/diacetilado de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, teracecil sulfato, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoil carnitinas, y sales y mezclas de estos.

20 Los surfactantes no iónicos hidrófilos pueden incluir, pero sin limitarse a, alquilglucósidos; alquilmaltosidos; alquiltiogluco-sidos; lauril macroglicéridos; alquil éteres de polioxialquileno tales como alquil éteres de polietilenglicol; alquilfenoles de polioxialquileno tales como alquil fenoles de polietilenglicol; ésteres de ácido graso de alquil fenoles de polietilenglicol tales como monoésteres de ácido graso de polietilenglicol y diésteres de ácido graso de polietilenglicol; ésteres de ácido graso de glicerol de polietilenglicol; ésteres de ácido graso de poliglicerol; ésteres de ácido graso de polioxialquileno sorbitán tales como éster graso de polietilenglicol sorbitán; productos de transesterificación hidrofílicos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos, y esteroides; esteroides de polioxietileno, derivados, y análogos de estos; vitaminas polioxietiladas y derivados de estos; copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de estos; éster graso de polietilenglicol sorbitán y productos de transesterificación hidrofílicos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceites vegetales, y aceites vegetales hidrogenados. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritrita, o un sacárido.

25 Otros surfactantes no iónicos hidrófilos incluyen, sin limitarse a, PEG-10 laurato, PEG-12 laurato, PEG-20 laurato, PEG-32 laurato, PEG-32 dilaurato, PEG-12 oleato, PEG-15 oleato, PEG-20 oleato, PEG-20 dioleato, PEG-32 oleato, PEG-200 oleato, PEG-400 oleato, PEG-15 estearato, PEG-32 diestearato, PEG-40 estearato, PEG-100 estearato, PEG-20 dilaurato, PEG-25 gliceril trioleato, PEG-32 dioleato, PEG-20 gliceril laurato, PEG-30 gliceril laurato, PEG-20 gliceril estearato, PEG-20 gliceril oleato, PEG-30 gliceril oleato, PEG-30 gliceril laurato, PEG-40 gliceril laurato, PEG-40 aceite de palmiste, PEG-50 aceite de ricino hidrogenado, PEG-40 castor oil, PEG-35 castor oil, PEG-60 castor oil, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de maíz, PEG-6 glicéridos de caprato/caprilato, PEG-8 glicéridos de caprato/caprilato, poligliceril-10 laurato, PEG-30 colesterol, PEG-25 fito esteroles, PEG-30 esteroles de soya, PEG-20 trioleato, PEG-40 sorbitán oleato, PEG-80 sorbitán laurato, polisorbato 20, polisorbato 80, POE-9 lauril éter, POE-23 lauril éter, POE-10 oleil éter, POE-20 oleil éter, POE-20 estearil éter, tocoferil PEG-100 succinato, PEG-24 colesterol, poligliceril-10oleato, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, PEG 10-100 series de nonil fenol, PEG 15-100 series de octil fenol, y poloxámeros.

30 Los surfactantes lipofílicos adecuados incluyen, a modo de ejemplo solamente: alcoholes grasos; ésteres de ácido graso de glicerol; ésteres de ácido graso acetilados; ésteres de ácido graso de alcohol de cadena corta; ésteres de ácido graso de propilenglicol; éster graso de sorbitán; éster graso de polietilenglicol sorbitán; esteroides y derivados de esteroles; esteroides polioxietilados y derivados de esteroles; ésteres de alquil polietilenglicol; ésteres de azúcar; ésteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono- y di-glicéridos; productos de transesterificación hidrofóbicos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; derivados de vitaminas solubles en aceite/vitamina; y mezclas de estos. Dentro de este grupo, los surfactantes lipofílicos preferidos incluyen ésteres de ácido graso de glicerol, ésteres de ácido graso de propilenglicol, y mezclas de estos, o son productos de transesterificación hidrofóbicos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, y triglicéridos.

En una modalidad, la composición puede incluir un solubilizante para asegurar la buena solubilización y/o disolución del agente dopaminérgico y/o modulador del receptor nicotínico y para minimizar la precipitación del agente dopaminérgico y/o modulador del receptor nicotínico. Esto puede ser especialmente importante para las composiciones para uso no oral, por ejemplo, composiciones para inyección. Un solubilizante puede añadirse además para aumentar la solubilidad del fármaco hidrofílico y/u otros componentes, tales como surfactantes, o para mantener la composición como una solución o dispersión estable u homogénea.

Los ejemplos adecuados de solubilizantes incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de estos, glicerol, pentaeritrita, sorbitol, manitol, transcitol, dimetil isosórbido, polietilenglicol, polipropilenglicol, polivinilalcohol, hidroxipropil metilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tales como PEG tetrahidrofurfuril alcohol éter (glicofuro) o metoxi PEG ; amidas y otros compuesto que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, epsilon-caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxi-alquilpirrolidona, N-alquillpiperidona, N-alquilcaprolactam, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como etil propionato, tributilcitrato, acetil trietilcitrato, acetil tributil citrato, trietilcitrato, etil oleato, etil caprilato, etil butirato, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, e-caprolactona e isómeros de estos, d-valerolactona e isómeros de estos, β-butirolactona e isómeros de estos; y otros solubilizantes conocidos en la técnica, tales como dimetil acetamida, dimetil isosórbido, N-metil pirrolidonas, mono-octanoína, dietilenglicol monoetil éter, y agua.

Las mezclas de solubilizantes pueden usarse también. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, triacetina, trietilcitrato, etil oleato, etil caprilato, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxi-etilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofuro, transcitol, propilenglicol, y dimetil isosorbide. Los solubilizantes particularmente preferidos sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofuro y propilenglicol.

La cantidad de solubilizante que puede incluirse no está particularmente limitado. La cantidad de un agente solubilizante dado puede estar limitada a una cantidad bioaceptable, que puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes muy por encima de las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para maximizar la concentración del fármaco, con el exceso de solubilizante eliminado antes de proporcionar la composición a un paciente usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Por lo tanto, si está presente, el solubilizante puede estar en una relación en peso de 10 %, 25 %, 50 %, 100 %, o hasta aproximadamente 200 % en peso, basado en el peso combinado del fármaco, y otros excipientes. Si se desea, también se pueden usar cantidades muy pequeñas de solubilizante, tales como 5 %, 2 %, 1 % o incluso menos. Típicamente, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 100 %, más típicamente aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso.

La composición puede incluir además uno o más farmacéuticamente aceptables aditivos o excipientes. Tales aditivos y excipientes incluyen, sin limitarse a, eliminadores de la pegajosidad, agentes antiespumantes, agentes tampones, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, viscomoduladores, tonificantes, aromatizantes, colorantes, odorantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, cargas, plastificantes, lubricantes, and mezclas de estos (as).

Además, un ácido o una base se pueden incorporar en la composición para facilitar el procesamiento, para mejorar la estabilidad, o por otras razones. Los ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de aluminio sintético, hidroxalcalita sintética, hidróxido de magnesio y aluminio, diisopropiletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, trisopropanolamina, trimetilamina, tris (hidroximetil) aminometano (TRIS) y similares. Además, son adecuadas las bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tales como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico , ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico, y similares. Pueden usarse también las sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico, y dihidrógeno fosfato de sodio. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreo, y similares. Los ejemplos pueden incluir, pero sin limitarse a, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

Los ácidos adecuados son ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácidos alcanosulfónicos, ácidos amino, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido

bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares.

5

Composiciones farmacéuticas para inyección En algunos casos se describe una composición farmacéutica para inyección que contiene un agente que reduce o elimina un efecto secundario de un agente dopaminérgico. En algunos casos se describe una composición farmacéutica para inyección que contiene una combinación de un agente dopaminérgico y un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico, y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Los componentes y cantidades de los agentes en las composiciones son como se describen en la presente.

10

Las formas en las cuales las composiciones pueden incorporarse para la administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o aceite, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuate, así como también elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

15

Las soluciones acuosas en solución salina se usan también convencionalmente para inyección. El etanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de estos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales también pueden emplearse. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y por el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede proporcionarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

20

25

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del modulador del receptor nicotínico y/o el agente dopaminérgico en la cantidad requerida en el solvente adecuado con otros ingredientes como se enumeró anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución estéril previamente filtrada de este

30

35

Composiciones farmacéuticas para administración tópica (por ejemplo, transdérmica). En algunos casos se describe una composición farmacéutica para administración transdérmica que contiene un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario de un agente dopaminérgico, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración transdérmica. En algunos casos se describe una composición farmacéutica para administración transdérmica que contiene una combinación de un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración transdérmica. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina el efecto secundario del agente dopaminérgico es un agonista del receptor nicotínico, por ejemplo nicotina, como se describe en cualquier parte en la presente. Los componentes y cantidades de los moduladores del receptor nicotínico en las composiciones son como se describen en la presente.

40

45

Las composiciones se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas o líquidas adecuadas para la administración local o tópica, tal como geles, gelatinas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones, ungüentos, soluciones, aceites, pastas, supositorios, aerosoles, emulsiones, soluciones salinas, soluciones basadas en dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los portadores con densidades más altas son capaces de proporcionar un área con una exposición prolongada a los ingredientes activos. En contraste, una formulación en solución puede proporcionar una exposición más inmediata del ingrediente activo en el área escogida.

50

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además adecuado portadores o excipientes en fase sólida o gel, que son compuestos que permiten una penetración mejorada de, o ayudar en la entrega de, moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Existen muchas de estas moléculas que mejoran la penetración conocidas por las personas capacitadas en la técnica de la formulación tópica. Los ejemplos de tales portadores y excipientes incluyen, pero no se limitan a, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y lauril sulfato sódico), pirrolidonas, monolaurato de glicerina, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

60

65

Otra formulación para usar en los métodos descritos emplea dispositivos de entrega transdérmica (por ejemplo, parches o minibombas). Tales dispositivos transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o

discontinua del modulador del receptor nicotínico en cantidades controladas, con o sin agente dopaminérgico. Así, en algunos casos se describe un dispositivo transdérmico que incorpora un modulador del receptor nicotínico, por ejemplo, un agonista tal como nicotina. En algunos casos se describe un dispositivo transdérmico que incorpora un modulador del receptor nicotínico, por ejemplo, un agonista tal como nicotina en combinación con un agente dopaminérgico, por ejemplo levodopa.

La construcción y uso de dispositivos transdérmicos para la entrega de los agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Ver, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Estos dispositivos se pueden construir para la entrega de los agentes farmacéuticos continua, pulsátil, o a petición.

Composiciones farmacéuticas para inhalación. Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener adecuados excipientes farmacéuticamente aceptables, como se describe supra. Preferentemente las composiciones se administran por la vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes de preferencia farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Soluciones de nebulización se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una máscara facial, o a la máquina respiratoria de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión, o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, desde los dispositivos que suministran la formulación de una manera adecuada.

Otras composiciones farmacéuticas Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse a partir de las composiciones descritas en la presente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para administración sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural, o intraspinal. Las preparaciones para tales composiciones farmacéuticas se conocen bien en la técnica. Ver, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Décima Edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Tailor, eds., Principles of Drug Action, Tercera Edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Novena Edición, McGraw Hill, 2003ybg; Goodman y Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima Edición, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20.o. Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Tercera-Segunda Edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999); todas las cuales se incorporan como referencia en la presente en su totalidad.

B. Kits

Se describen kits. Los kits incluyen un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario de un agente dopaminérgico, en un envase adecuado, y material escrito que puede incluir instrucciones para usar, discusión de estudio clínicos, lista de efectos secundarios, y similares. El kit puede contener además un agente dopaminérgico que tiene un efecto secundario. En algunos casos, el agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico se proporcionan como composiciones separadas en envases separados dentro del kit. En algunos casos, el agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico se proporcionan como una sola composición dentro de un envase en el kit. El envase adecuado y artículos adicional para el uso (por ejemplo, tasa medidora para preparaciones líquidas, envoltorio de aluminio para reducir al mínimo la exposición al aire, y similares) se conocen en la técnica y pueden incluirse en el kit.

Métodos

Se describen métodos que incluyen métodos de tratamiento y métodos para mejorar un efecto terapéutico de una sustancia.

El término "animal" o "sujeto animal" como se usa en la presente incluye a los humanos, así como otros mamíferos. Los métodos generalmente involucran la administración de uno o más fármacos para el tratamiento de una o más enfermedades. Las combinaciones de agentes pueden usarse para tratar una enfermedad o múltiples enfermedades o para modular los efectos secundarios de uno o más agentes en la combinación.

El término "tratamiento" y sus equivalentes gramaticales como se usa en la presente incluyen lograr un beneficio terapéutico yo un beneficio profiláctico respectivamente. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda aún estar aquejado con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas psicológicos de una enfermedad, aun aunque puede no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

5 En algunos casos, la invención proporciona un método de tratar una afección al administrar a un animal que sufre de la afección una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario asociado con un agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico reduce o elimina una pluralidad de efectos secundarios asociados con el agente dopaminérgico. En algunos casos el animal es un mamífero, por ejemplo, un humano.

10 En algunos casos, la invención proporciona un método de tratar una afección al administrar a un animal que sufre de la afección una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico y una cantidad de un modulador del receptor nicotínico suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador reduce o elimina una pluralidad de efectos secundarios del agente dopaminérgico. En algunos casos el animal es un mamífero, por ejemplo, un humano.

15 El agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico se administran conjuntamente. "Co-administración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en la presente, abarca la administración de dos o más agentes a un animal de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La co-administración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en tiempos diferentes en composiciones separadas, o la administración en una composición en la cual ambos agentes están presentes. Así, en algunas modalidades, el modulador del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico se administran en una sola composición. En algunos casos, el agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico se mezclan en la composición. Típicamente, el agente dopaminérgico está presente en la composición en una cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico, y el modulador del receptor nicotínico está presente en la composición en una cantidad suficiente para reducir un efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos, el agente dopaminérgico está presente en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico y el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir un efecto secundario del agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, mayor que 90 %, o sustancialmente eliminar un efecto secundario, comparado con el efecto sin el modulador del receptor nicotínico. En algunos casos el agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico se administran conjuntamente a un individuo cada vez que se desea un efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en dicho individuo. En algunos casos la co-administración comprende la administración simultánea de dicho agente dopaminérgico y la nicotina en la misma forma de dosificación o la administración simultánea en formas de dosificación separadas. En algunos casos, el agente dopaminérgico está presente en una cantidad que es 100 por ciento a aproximadamente 75 % de la cantidad eficaz cuando el agente dopaminérgico se administra solo.

35 En algunos casos, el agente dopaminérgico está presente en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico y el modulador del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario del agente dopaminérgico dentro de al menos aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, o 90 minutos después de la administración del agente dopaminérgico.

40 En algunos casos, el agente dopaminérgico y/o el modulador del receptor nicotínico se administran conjuntamente con una cantidad eficaz de un agente tal como carbidopa, que bloquea la conversión de levodopa a dopamina en la sangre. En algunos casos, el agente dopaminérgico y/o el modulador del receptor nicotínico se administran conjuntamente con una cantidad eficaz de un inhibidor de la COMT, tal como entacapona. En algunos casos el agente dopaminérgico y/o el modulador del receptor nicotínico se administran conjuntamente con una cantidad eficaz de un inhibidor de la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) tal como selegilina. En algunos casos, el agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico se administran conjuntamente con una cantidad eficaz de amantadina.

50 La administración del agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina al menos un efecto secundario del agente dopaminérgico puede ser mediante cualquier medio adecuado. Si los agentes se administran como composiciones separadas, estas pueden administrarse por la misma vía o por diferentes vías. Si los agentes se administran en una sola composición, estas pueden administrarse por cualquier vía adecuada. En algunos casos, los agentes se administran como una sola composición por la administración oral. En algunos casos, los agentes se administran como una sola composición por la administración transdérmica. En algunos casos, los agentes se administran como una sola composición por inyección. En algunos casos el agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico se administran como una sola composición a un individuo cada vez que se desea un efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en dicho individuo. En algunos casos, el agente dopaminérgico está presente en una cantidad que es 100 por ciento a aproximadamente 75 % de la cantidad eficaz cuando el agente dopaminérgico se administra solo. En algunos casos, el agente dopaminérgico se administra en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico y el modulador del receptor nicotínico se administra en una cantidad suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario del agente dopaminérgico dentro de al menos aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, or 90 minutos después de la administración del agente dopaminérgico.

65 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario de un agente

dopaminérgico es un agonista del receptor nicotínico, los agonistas del receptor nicotínico son como se describen en la presente. En algunos casos, se usa nicotina. Se proporcionan dosificaciones para las composiciones. Típicamente, la dosificación diaria del modulador del receptor nicotínico será aproximadamente 0.05-100 mg/kg. En algunos casos, la dosificación diaria del modulador del receptor nicotínico es menor que 93 mg por día.

5

El agente dopaminérgico puede ser cualquier agente dopaminérgico descrito en la presente. En algunos casos, el agente dopaminérgico es levodopa o un agonista de dopamina, como se describe en la presente.

10

Los métodos descritos pueden usarse para los tratamientos de cualquier afección adecuada donde se usan uno o más agente dopaminérgicos que tienen efectos secundarios. Los ejemplos de afecciones incluyen, pero sin limitarse a, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, distonía sensible a dopa, parálisis cerebral, disfunción contráctil postisquémica, síndrome de hiperestimulación ovárica grave, trastornos del movimiento pediátrico e insuficiencia renal no oligúrica.

15

Por ejemplo, en algunos casos, los métodos incluyen el tratamiento de un paciente de la enfermedad de Parkinson para evitar las discinesias al administrar a un animal que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico, tal como levodopa, y una cantidad eficaz de un agente que reduce o elimina las discinesias inducidas por el agente dopaminérgico.

20

En otros casos, los métodos incluyen el tratamiento de la disfunción contráctil postisquémica al administrar a un animal que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico, tal como levodopa, y una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico.

25

Aún en otros casos, los métodos incluyen el tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica grave al administrar a un animal que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico, tal como levodopa, y una cantidad eficaz de un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico.

30

En otros casos, los métodos incluyen el tratamiento de trastornos del movimiento pediátrico al administrar a un animal que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico, tal como levodopa, y una cantidad eficaz de un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico.

35

En algunos casos, los métodos incluyen el tratamiento de insuficiencia renal no oligúrica al administrar a un animal que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico, tal como levodopa, y una cantidad eficaz de un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico.

40

Cuando se usan un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario del agente dopaminérgico en conjunto, cualquier relación adecuada de los dos agentes, por ejemplo, relación molar, relación p/p, relación p/v, o relación v/v, como se describe en la presente, pueden usarse. En algunas modalidades, el agente dopaminérgico está presente en una cantidad que es 100 por ciento a aproximadamente 75 % de la cantidad eficaz cuando el agente dopaminérgico se administra solo.

45

Se describen métodos de revertir uno o más efectos secundarios de un agente dopaminérgico al administrar modulador del receptor nicotínico a un animal que ha recibido una cantidad del agente dopaminérgico suficiente para producir uno o más efectos secundarios. Los métodos son especialmente útiles en una situación donde se desea revertir rápidamente uno o más efectos secundarios de un agente dopaminérgico. Puede usarse cualquier modulador del receptor nicotínico adecuado descrito en la presente.

50

En algunos casos se describe un método para revertir un efecto secundario de un agente dopaminérgico en un humano al administrar al humano una cantidad de un modulador del receptor nicotínico suficiente para invertir parcial o completamente un efecto secundario del agente dopaminérgico, donde el humano ha recibido una cantidad de dicho agente dopaminérgico suficiente para producir un efecto secundario. En algunos casos, el humano ha recibido una sobredosis del agente dopaminérgico que produce el efecto secundario. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico es un agonista, tal como nicotina. Típicamente, el agonista se administrará por administración oral o suministro transdérmico, en una dosis suficiente para revertir parcial o completamente un efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos, el agonista se suministrará mediante administración pulsátil. En algunos casos, el agonista se administra en una cantidad suficiente para reducir o eliminar un efecto secundario del agente dopaminérgico dentro de al menos aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, o 90 minutos después de la administración del agente dopaminérgico.

60

Se describe un método para reducir las discinesias que comprende administrar a un animal que sufre de discinesias una cantidad de un modulador del receptor nicotínico suficiente para reducir las discinesias.

65

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico es un agonista o un antagonista como se describe en la presente. En algunas modalidades, the agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α o un receptor nicotínico que contiene al menos una subunidad α y al menos

una subunidad β . En algunos casos, la subunidad α se selecciona del grupo que consiste de $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, y $\alpha 10$ y la subunidad β se selecciona del grupo que consiste de $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$. En algunos casos, el agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico compuesto de subunidades seleccionadas del grupo que consiste de $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 5\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 6\beta 2\beta 3$ y $\alpha 4\alpha 2\beta 2$. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α seleccionada del grupo que consiste de $\alpha 4$, $\alpha 6$, y $\alpha 7$.

Administración

Los métodos involucran la administración de un modulador del receptor nicotínico, por ejemplo, para reducir o eliminar un efecto secundario de un agente dopaminérgico. En algunos casos, un agente dopaminérgico que produce un efecto secundario se administra en combinación con un modulador del receptor nicotínico que reduce los efectos de un efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos, se administran además otros agentes, por ejemplo, otros agentes dopaminérgicos u otro agente terapéutico. Cuando dos o más agentes se administran conjuntamente, se pueden co-administrar de cualquier manera adecuada, por ejemplo, como composiciones separadas, en la misma composición, por la misma o por diferentes vías de administración. En algunos casos, el modulador del receptor de nicotina y/o el agente dopaminérgico se administran al tracto gastrointestinal superior de un sujeto.

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario de un agente dopaminérgico se administra en una sola dosis. Este puede ser el caso donde el agente se introduce en un animal para reducir rápidamente el efecto secundario de un agente dopaminérgico ya presente en el cuerpo. Típicamente, tal administración será por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, para introducir el modulador del receptor nicotínico rápidamente. Sin embargo, otras rutas pueden usarse según sea adecuada. Una sola dosis de un agente que reduce o elimina un efecto secundario de un agente dopaminérgico puede usarse también cuando este se administra con el agente dopaminérgico (por ejemplo, un agente dopaminérgico que produce un efecto secundario) para el tratamiento de una afección aguda.

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario de un agente dopaminérgico se administra en dosis múltiples. La dosificación puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o mayor que seis veces por día. La dosificación puede ser aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez cada dos días. En un caso el agente dopaminérgico es levodopa. En otro caso el agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico se administran juntos aproximadamente una vez por día hasta aproximadamente 6 veces por día. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico se administran a un individuo cada vez que se desea un efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en dicho individuo. En otro caso la administración del agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico continua por menos de aproximadamente 7 días. En aún otro caso la administración continúa por más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses, o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y se mantiene por el tiempo que sea necesario. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario de una sustancia y/o agente dopaminérgico se administra continuamente o de manera pulsátil, por ejemplo, con una minibomba, parche o endoprótesis.

La administración del modulador del receptor nicotínico de la invención puede continuar por el tiempo que sea necesario. En algunos casos, un agente de la invención se administra por más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 28 días o 1 año. En algunos casos, un agente de la invención se administra por menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día. En algunos casos, un agente de la invención se administra de forma crónica de manera continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunos casos, una composición que comprende un modulador del receptor nicotínico se administra a un individuo para reducir o eliminar un efecto secundario de un agente dopaminérgico en dicho individuo, en donde la liberación del modulador del receptor nicotínico a partir de una composición reduce o elimina el efecto secundario del agente dopaminérgico. En algunos casos, para eliminar o reducir los efectos secundarios de un agente dopaminérgico el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico puede estar presente en el torrente sanguíneo antes que el agente dopaminérgico. Por ejemplo, esto puede lograrse al administrar el modulador del receptor nicotínico separado del agente dopaminérgico o al administrar el modulador del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico en la misma composición que es formulada de manera que el modulador del receptor nicotínico alcanza el torrente sanguíneo antes que el agente dopaminérgico. Por ejemplo, si se desea una forma de dosificación se puede utilizar en donde un agente activo se libera de forma inmediata y el otro agente se libera lento/retardado (por ejemplo, tableta bicapa que comprende los dos agentes). Los ejemplos de formas de dosificación de multifármacos para la liberación diferencial se conocen, tal como se describe en las patentes de los Estados Unidos Núms.: 7,011,849; 6,221,394; 5,073,380; 20070104787; 20060204578; 20060057202; 20050276852 y 20050266032.

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico y/o el agente dopaminérgico se formulan en tabletas desintegrantes orales que se disuelven rápidamente. Estas tabletas pueden tragarse con o sin agua. Los ejemplos

tabletas desintegrantes orales se conocen, tales como las descritas en las patentes de los Estados Unidos Núms.: 7,282,217; 7,229,641; 6,368,625; 6,365,182; 6,221,392; y 6,024,981.

5 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico está en la sangre 48, 36, 24, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1 horas antes que el agente dopaminérgico. En otros casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico está en la corriente sanguínea 59, 50, 40, 35, 30, 25 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1 minutos antes que el agente dopaminérgico.

10 En otro caso, para eliminar o reducir los efectos secundarios de un agente dopaminérgico el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico puede estar en el torrente sanguíneo después que el agente dopaminérgico. Esto puede lograrse al administrar el modulador del receptor nicotínico separado del agente dopaminérgico o al administrar el modulador del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico en la misma composición que es formulada de manera que el modulador del receptor nicotínico alcanza el torrente sanguíneo después que el agente dopaminérgico.

15 En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico está presente en la sangre 48, 36, 24, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1 horas después que el agente dopaminérgico. En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico está en la corriente sanguínea 59, 50, 40, 35, 30, 25 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1 minutos después que el agente dopaminérgico.

20 En un caso, el modulador del receptor nicotínico o un metabolito tiene una segunda vida media en plasma que difiere de la primera vida media plasma en al menos aproximadamente 3 horas, en donde una forma de dosificación administrada proporciona una concentración en plasma dentro de un intervalo terapéutico del agente dopaminérgico durante un periodo que es coextensivo con al menos aproximadamente 70 % de un periodo durante el cual la forma de dosificación proporciona una concentración en plasma dentro de un intervalo terapéutico del modulador del receptor nicotínico o un metabolito. En algunos casos el modulador del receptor nicotínico o un metabolito y el agente dopaminérgico tienen una vida media similar. En algunos casos, la vida media del modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico es 48, 36, 24, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1.5, 1 horas.

25 En algunos casos, una forma de dosificación de la invención comprende una tableta de múltiples capas. En una modalidad, una forma de dosificación de la invención comprende una tableta bicapa que comprende una primera capa y una segunda capa, la primera capa que comprende modulador del receptor nicotínico o un metabolito y tiene una primera vida media en plasma, y la segunda capa que comprende el agente dopaminérgico que tiene una segunda vida media en plasma que difiere de la primera vida media en plasma en al menos aproximadamente 3 horas, en donde la tableta bicapa proporciona una concentración en plasma dentro de un intervalo terapéutico del agente dopaminérgico durante un periodo que es coextensivo con al menos aproximadamente 70 % de un periodo sobre el cual la tableta bicapa proporciona una concentración en plasma dentro de un intervalo terapéutico del modulador del receptor nicotínico o un metabolito.

30 Aún en otros casos, la segunda y primera vida media en plasma difiere en al menos 48, 36, 24, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 hora. En algunos casos la segunda y primera vida media son similares.

35 En algunos casos se describe a tableta de múltiples capas que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida. En algunos casos, la capa de liberación inmediata comprende un modulador del receptor nicotínico o un metabolito y la capa de liberación sostenida comprende un agente dopaminérgico. En algunos casos, la capa de liberación inmediata comprende uno o más agente terapéuticos independientemente seleccionados del grupo que consiste del agonista del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico, y la capa de liberación sostenida comprende uno o más agente terapéuticos independientemente seleccionados del grupo que consiste del agonista del receptor nicotínico y los agentes dopaminérgicos. En algunas modalidades, la capa de liberación inmediata comprende un agente dopaminérgico la capa de liberación sostenida comprende un modulador del receptor nicotínico o un metabolito. En algunos casos, la capa de liberación inmediata o la capa de liberación sostenida comprenden un tercer agente terapéutico tal como los descritos en la presente. Los ejemplos de los agentes incluyen, pero sin limitarse a, amantadina, carbidopa y entacapona.

40 Una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico y/o una cantidad eficaz de un agente dopaminérgico puede administrarse en dosis sencilla o múltiples por cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, que incluyen las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intra-arterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, por vía oral, en forma tópica, como un inhalante, o a través de un dispositivo impregnado o recubierto tal como una endoprótesis.

45 En algunos casos, una cantidad eficaz de un modulador del receptor nicotínico se administra de manera que el modulador del receptor nicotínico alcanza una concentración crítica en el torrente sanguíneo, plasma, o el tejido donde el efecto secundario necesita eliminarse, en donde la concentración crítica es la concentración necesaria para reducir o eliminar el efecto secundario inducido por el agente dopaminérgico. Los ejemplos de diferentes formas de administración incluyen, pero sin limitarse a, administración en una sola dosis, dosis múltiples o a través de administración pulsátil. En algunas modalidades, después que el modulador del receptor nicotínico o un metabolito

del modulador del receptor nicotínico ha reducido o eliminado el efecto secundario inducido por el agente dopaminérgico, la concentración del modulador del receptor de nicotina o un metabolito del modulador del receptor de nicotina disminuirá en el sitio en que ocurren los efectos secundarios (por ejemplo, sistémicamente, tal como en el torrente sanguíneo; o el tejido donde ocurre el efecto secundario).

5

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra de manera que el modulador del receptor nicotínico o un metabolito de un modulador del receptor alcanza una concentración crítica en el torrente sanguíneo, plasma o tejido donde el efecto secundario necesita eliminarse 48, 36, 24, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1 horas antes que el agente dopaminérgico llegue al torrente sanguíneo o el tejido donde los efectos secundarios se generan. En algunas modalidades, el modulador del receptor nicotínico se administra de manera que el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor alcanza una concentración crítica en el torrente sanguíneo, plasma o tejido donde el efecto secundario necesita eliminarse 59, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1 minutos antes que el agente dopaminérgico llegue al torrente sanguíneo o el tejido donde los efectos secundarios se generan.

10

15

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra de manera que el modulador del receptor nicotínico o un metabolito de un modulador del receptor alcanza una concentración crítica en el torrente sanguíneo, plasma o tejido donde el efecto secundario necesita eliminarse 48, 36, 24, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1 horas después que el agente dopaminérgico llegue al torrente sanguíneo o el tejido donde los efectos secundarios se generan. En algunas modalidades, el modulador del receptor nicotínico se administra de manera que el modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor alcanza una concentración crítica en el torrente sanguíneo, plasma o tejido donde el efecto secundario necesita eliminarse 59, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1 minutos después que el agente dopaminérgico llegue al torrente sanguíneo, plasma o el tejido donde los efectos secundarios se generan.

20

25

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra de manera que una concentración crítica del modulador del receptor nicotínico y/o un metabolito del modulador del receptor nicotínico llegue al torrente sanguíneo, plasma o un tejido donde el efecto secundario necesita eliminarse cuando el efecto secundario alcanza un pico. En algunas modalidades, se administra de manera que una concentración crítica del modulador del receptor nicotínico y/o un metabolito del modulador del receptor nicotínico llegue al torrente sanguíneo, plasma o un tejido donde el efecto secundario necesita eliminarse 48, 36, 24, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1 horas antes que el efecto secundario eliminado alcance un pico. En algunas modalidades, se administra de manera que una concentración crítica del modulador del receptor nicotínico y/o un metabolito del modulador del receptor nicotínico llegue al torrente sanguíneo, plasma o un tejido donde el efecto secundario necesita eliminarse 59, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1 minutos antes que el efecto secundario eliminado alcance un pico.

30

35

En algunos casos, la concentración crítica del modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico es aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En algunas modalidades la concentración crítica del modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico es aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 50 pg/ml a aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 100 pg/ml a aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 500 pg/ml a aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 400 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 600 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 700 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 800 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 900 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 1 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 10 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 100 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 500 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 600 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 700 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 800 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 900 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En algunas modalidades, la concentración crítica del modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico es aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 420 ng/ml. En algunos casos, la concentración crítica del modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico es aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml. En algunas modalidades, la concentración crítica del modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico es aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 5 ng/ml. En algunos casos, la concentración crítica del modulador del receptor nicotínico o un metabolito del modulador del receptor nicotínico es aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml.

40

45

50

55

60

En algunos casos, el modulador del receptor nicotínico se administra de manera que el modulador del receptor nicotínico o un metabolito reduce o elimina un efecto secundario de un agente dopaminérgico dentro de al menos aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, o 90 minutos después de la administración del agente dopaminérgico.

65

El modulador del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico pueden administrarse en dosificaciones como se

describe en la presente (ver, por ejemplo, Composiciones). Los intervalos de dosificación para los agentes dopaminérgicos se conocen en la técnica. Se conoce en la técnica que debido a la variabilidad entre los sujetos de los agentes dopaminérgicos, tales como levodopa, la farmacocinética y la individualización del régimen de dosificación es necesaria para una terapia óptima. La dosificación del modulador del receptor nicotínico puede encontrarse por experimentación de rutina. para un agonista del receptor nicotínico, por ejemplo, nicotina, los intervalos de dosificación diaria típicos son, por ejemplo, aproximadamente 1-5000 mg, o aproximadamente 1-3000 mg, o aproximadamente 1-2000 mg, o aproximadamente 1-1000 mg, o aproximadamente 1-500 mg, o aproximadamente 1-100 mg, o aproximadamente 10-5000 mg, o aproximadamente 10-3000 mg, o aproximadamente 10-2000 mg, o aproximadamente 10-1000 mg, o aproximadamente 10-500 mg, o aproximadamente 10-200 mg, o aproximadamente 10-100 mg, o aproximadamente 20-2000 mg o aproximadamente 20-1500 mg o aproximadamente 20-1000 mg o aproximadamente 20-500 mg, o aproximadamente 20-100 mg, o aproximadamente 50-5000 mg, o aproximadamente 50-4000 mg, o aproximadamente 50-3000 mg, o aproximadamente 50-2000 mg, o aproximadamente 50-1000 mg, o aproximadamente 50-500 mg, o aproximadamente 50-100 mg, aproximadamente 100-5000 mg, o aproximadamente 100-4000 mg, o aproximadamente 100-3000 mg, o aproximadamente 100-2000 mg, o aproximadamente 100-1000 mg, o aproximadamente 100-500 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 0.9 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 1.8 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 2.4 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 3 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 6 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 7 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 8 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 9 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 12 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 14 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 18 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 21 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 24 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 32 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es 50 mg. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es menor que 93 mg. El intervalo de dosificación diaria puede depender de la forma del agonista del receptor nicotínico y/o factores con los cuales se administra el agonista del receptor nicotínico, como se describe en la presente.

En algunos casos la dosis diaria de nicotina es tal que el nivel en plasma de nicotina o un metabolito de nicotina es aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En algunos casos la dosis diaria de nicotina es tal que el nivel en plasma de nicotina o del metabolito de nicotina es aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 50 pg/ml a aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 100 pg/ml a aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 500 pg/ml a aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 400 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 600 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 700 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 800 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 900 ng/ml a aproximadamente 1 ug/ml, o aproximadamente 1 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 10 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 100 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 500 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 600 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 700 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 800 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 900 ug/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es tal que el nivel en plasma de nicotina o un metabolito de nicotina es aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 420 ng/ml. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es tal que el nivel en plasma de nicotina o un metabolito de nicotina es aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es tal que el nivel en plasma de nicotina o un metabolito de nicotina es aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 5 ng/ml. En algunos casos, la dosis diaria de nicotina es tal que el nivel en plasma de nicotina o un metabolito de nicotina es aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml.

Cuando un modulador del receptor nicotínico, por ejemplo, un agonista tal como nicotina, se administra en una composición que comprende uno o más agente dopaminérgicos y el agente dopaminérgico tiene una vida media más corta que el modulador del receptor nicotínico, formas de dosis unitarias del agente dopaminérgico y el modulador del receptor nicotínico pueden ajustarse en consecuencia.

Ejemplos

Ejemplo 1: La nicotina redujo las discinesias inducidas por levodopa en monos con daño nigrostriatal

Materiales y Métodos

Animales: Los monos Ardilla (*Saimiri sciureus*) (n = 7) se adquirieron de World Wide Primates (Miami, Florida). Los animales pesaron entre 0.6-0.9 kg y estaban de la mitad a final de la edad adulta determinada a partir de su apariencia general (dentición, piel, otros). Se usaron los monos hembras ya que eran los animales más viejos disponibles y podían ser mejores modelos para la enfermedad de Parkinson. Los animales se pusieron en cuarentena a su llegada y se mantuvieron en una habitación a temperatura controlada (27 ± 3 °C) con una humedad

relativa > 30 %, bajo un ciclo de luz/oscuridad de 13/11 horas. La comida y las frutas/vegetales se les proporcionaban una vez al día a los monos, el agua se les proporcionaba a libre demanda. Los monos fueron hospedados en jaulas separadas para permitir evaluaciones claras del comportamiento. Después de 1 mes los animales se liberaron de la cuarentena e iniciaron los tratamientos. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con las directrices de Instituto Nacional de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio y fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso Animal en el Instituto de Parkinson.

Administración de 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP): Antes de la lesión, los animales se dejaron aclimatar a la colonia y se evaluaron para parkinsonismo como se describe (Langston y otros Ann Neurol. 2000;47:S79-89). Todos los valores se encuentran dentro del intervalo normal. Los monos se inyectaron vía subcutánea con 2.0 mg/kg MPTP (Sigma, St-Louis, Missouri) disuelta en solución salina. Los animales fueron evaluados para parkinsonismo 3-4 semanas después de la administración de MPTP. Las puntuaciones de discapacidad fueron de 0 (normal) a 28 para un animal severamente parkinsoniano. Los animales fueron evaluados para 1) hipocinesia espacial (reducción en el uso del espacio disponible de la jaula), 2) bradicinesia corporal (aumento de la lentitud en los movimientos corporales), 3) destreza manual izquierda y 4) derecha, 5) equilibrio, 6) congelación y 7) movimientos temblorosos. Si no eran parkinsonianos, se repetía la inyección de MPTP (1.0-2.0 mg/kg) de 2-5 veces para una dosis total de 3.5 a 13.5 mg/kg. A pesar de la múltiple dosificación con MPTP, dos de los animales no eran parkinsonianos de forma estable. Estos dos monos exhibieron discinesias fiables en respuesta al tratamiento con levodopa.

Tratamiento con nicotina: A todos los monos (n = 7) se les suministró durante 3 semanas una bebida de una solución que consistía en Gatorade® de naranja disponible comercialmente para enmascarar el sabor amargo de la nicotina (Fig 1). El grupo control (n = 4) continuó sólo con Gatorade®, mientras se añadió nicotina (la base libre) al Gatorade del grupo tratado (n = 3). La dosificación de nicotina comenzó en 50 µg/ml por 1 semana, 150 µg/ml por 1 semana, con la incrementos de la concentración de 150 µg/semana durante las próximas semanas hasta 650 µg/ml (Fig. 1). Puesto que los animales eran relativamente viejos y tenían la dentición escasa, las píldoras de comida seca se ablandaban con aproximadamente 25 ml de Gatorade® o de Gatorade®-nicotina (para los animales tratados) para asegurar la ingestión adecuada de la nicotina. No hubo efectos significativos del tratamiento con nicotina en el peso corporal o en la ingestión de fluidos y los monos aparentaban buena salud.

Administración de levodopa: A los monos se les administró levodopa/carbidopa (5 mg/kg y 1.25 mg/kg, respectivamente), preparados triturando una tableta de Sinemet® CR 100/25 (DuPont Pharma) y disolviéndola en agua. Esta dosis de levodopa está dentro del orden que se prescribe para los pacientes con la enfermedad de Parkinson. Los monos se alimentaron mediante sondas dos veces al día a intervalos de 3.5-horas por 8 semanas usando un esquema de 5-días con tratamiento/2 días sin tratamiento (Hsu y otros, J Pharmacol Exp Ther. 2004;311:770-777). Durante el tratamiento con levodopa, a los monos le fueron dadas frutas en la mañana y las píldoras de comida 3.5 horas después de la dosis de levodopa de la tarde para optimizar la absorción intestinal.

Las discinesias se evaluaron por vídeo, como está descrito (Hsu y otros, J Pharmacol Exp Ther. 2004;311:770-777). Esto incluía un período valores basales de una hora (sin drogas) a partir de aproximadamente 8:00-9:00 AM, seguido por dos periodos de 3.5 horas de tratamiento con levodopa comenzando aproximadamente a las 9:00 AM y a las 12:30 PM. Las discinesias se evaluaron por periodos de 2 minutos a intervalos de 30 minutos por dos evaluadores independientes que estaban a ciegas respecto al tratamiento. Ellos se evaluaron sobre una escala de 0 (sin discinesias) a 4; una puntuación de 1 fue indicativo de discinesias sutiles que no se mantuvieron; 2, discinesias leves que fueron mantenidas; 3, discinesias moderadas que deterioraron la capacidad de permanecer inmóvil; 4, discinesias graves que fueron generalizadas e incapacitantes.

Análisis de los datos: El protocolo usado para el tratamiento con levodopa en el presente estudio involucra un esquema de 5 días con tratamiento/ 2 días sin tratamiento. Las evaluaciones de parkinsonismo se realizaron lunes y viernes de cada semana con la puntuación promedio durante los dos días. Las evaluaciones de discinesias se determinaron promediando la puntuación los miércoles y jueves de cada semana. Todos los valores se expresan como las media ± SE del número de animales indicado. Los resultados se compararon usando pruebas t variadas o análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba de Bonferroni de comparaciones múltiples, usando el programa Prism® (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA.). Fue considerado significativo un nivel de 0.05.

Medición de niveles de cotinina en plasma: La cotinina en plasma, el principal metabolito de la nicotina (75 %), se midió como un índice de la ingestión de nicotina (Hukkanen y otros, Pharmacol Rev. 2005; 57:79-115 y Matta y otros, Psychopharmacology (Berl). 2007; 190:269-319). La sangre (1-2 ml) se extrajo de la vena femoral bajo sedación con ketamina (15-20 mg/kg intramuscularmente) a aproximadamente las 3 PM. Las muestras de sangre se centrifugaron a 1,000xg por 12 minutos y el plasma se almacenó a -80 °C. Los niveles de cotinina en plasma se midieron usando un estuche de ELISA (OraSure Technologies Inc, Bethlehem, PA). Los niveles de cotinina en plasma fueron de 303 ± 25 (n = 7) y cayeron dentro del intervalo observado en los fumadores de cigarrillos. (Hukkanen y otros, Pharmacol Rev. 2005; 57:79-115 y Matta y otros, Psychopharmacology (Berl). 2007; 190:269-319).

Resultados

Evolución temporal de la disminución de la nicotina inducida en discinesias inducidas por levodopa en monos con daño nigrostriatal: el tratamiento con nicotina (n = 3) resultó en una reducción en el transcurso del día de las discinesias inducidas por levodopa en comparación con los animales no tratados con nicotina (n = 4). Esta disminución se observó durante todo el período investigado de 8 semanas, con los datos para las semanas 2, 4, 6 y 8 representados en la Fig 2. En los monos que no recibieron nicotina, las discinesias se desarrollaron rápidamente seguidas de la administración de levodopa, estaban máximas después de 30 - 90 minutos y disminuidas en las dos horas restantes (Fig 2). Las discinesias estaban reducidas significativamente en los animales tratados con nicotina comparados con los monos que no recibieron nicotina. Por ejemplo a las 8 semanas, ANOVA alcanzó un efecto significativo relevante del tratamiento con nicotina ($F[1, 80] = 54.24, p < 0.0001$). Además hubo un efecto significativo relevante de tiempo ($F[15, 80] = 8.95, p < 0.0001$).

Disminución de las discinesias totales en los monos que reciben tratamiento con nicotina: El efecto del tratamiento con nicotina sobre la respuesta discinética total se examinó evaluando el área bajo la curva de la evolución en el tiempo. Se observó una disminución significativa en los animales tratados con nicotina en todos los puntos comparados con los monos que no recibieron nicotina (Fig 3). Por ejemplo, en el punto de la semana 8 hubo un efecto significativo relevante de la nicotina por ANOVA ($F[1, 10] = 11.41, p = 0.007$), sin efecto de tiempo.

El tratamiento con nicotina disminuye el pico de dosis de discinesias: El pico de discinesias, definido como la puntuación máxima de discinética durante la mañana o la tarde, disminuyó a través del período de 8 semanas de tratamiento con levodopa en los animales tratados con nicotina comparados con el control (Fig.4). Por ejemplo a las 8 semanas, hubo un efecto significativo relevante de la nicotina por ANOVA ($F[1, 10] = 7.90, p = 0.0184$), sin efecto relevante de tiempo.

La nicotina acorta la duración de las discinesias: Las discinesias fueron aún evidentes en los monos no tratados con nicotina 3 horas después de la segunda administración diaria de levodopa, pero no en los animales tratados con nicotina (Fig 2, Tabla 1). El ANOVA muestra que hubo un efecto relevante del tratamiento con nicotina ($F [1, 20] = 18.33, p = 0.0004$), pero indicando que no hay diferencias en el tiempo a través del período de evaluación de 8 semanas (Tabla 1).

Tabla 1. La administración de nicotina acorta la duración de las discinesias inducidas por levodopa

Nicotina	N	Semana del tratamiento con levodopa			
		2/3	4	6	8
Tratamiento					
No	4	0.5 ± 0.3	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.1
Sí	3	0.3 ± 0.3	0*	0*	0.2 ± 0.2

Cada valor es la media ± DS de las evaluaciones discinéticas 3 horas después del tratamiento con levodopa de la tarde.
*p < 0.05 comparado con el tratamiento sin nicotina usando ANOVA seguida por una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni .

Ejemplo 2: La nicotina redujo las discinesias en monos pretratados con levodopa

Materials y Métodos

Los materiales y métodos fueron los mismos que en el Ejemplo 1.

Resultados

Estudio cruzado: Los datos representados en la Fig 2-4 y la Tabla 1 muestran claramente que la administración de la nicotina atenúa las discinesias inducidas por levodopa. Fue conducido un estudio cruzado en el cual a los animales que reciben originalmente nicotina les fue dado el vehículo (n = 3), mientras que los animales que fueron tratados con vehículo son ahora administrados con nicotina (n = 4). El tratamiento con levodopa fue detenido. La concentración de nicotina fue incrementando gradualmente en el agua de beber (ver Fig 1) a 650 µg/ml, a la cual se mantuvieron los animales por 4 semanas. Los monos que previamente han recibido nicotina se colocaron en el grupo de vehículo agua potable por el mismo periodo de tiempo. Todos los monos fueron tratados con levodopa (5 mg/kg, dos veces al día con 3.5 horas de diferencia) por un periodo subsecuente de 8 semanas. Puesto que ambos grupos de monos han recibido previamente levodopa, el término usado para ellos fue pretratados con levodopa.

La administración de nicotina disminuye las discinesias inducidas por levodopa en los monos pretratados con levodopa: Para estos análisis, las evaluaciones obtenidas para cada animal en el nuevo tratamiento fueron

comparadas con la puntuación del mismo animal en el periodo del tratamiento previo, esto es, antes del cruce. Los resultados muestran en la Fig 5 que la administración de nicotina redujo significativamente las discinesias totales en todos los puntos usando pruebas t pareadas. Los análisis de evolución en el tiempo de la discinética además mostraron un efecto relevante de la nicotina a través del tratamiento con levodopa por ANOVA (Por ejemplo, semana 8, $F[1, 114] = 15.89$, $p = 0.0001$). Los picos de discinesias se redujeron significativamente durante las últimas 4 semanas de tratamiento con levodopa (semana 6, $p = 0.0354$; y semana 8, $p = 0.0138$ por pruebas t pareadas). Además hubo una disminución en la duración de las discinesias con el tratamiento con nicotina, con un efecto significativo relevante de la nicotina por ANOVA ($F [1, 24] = 18.00$, $p = 0.0003$). Así la administración de nicotina redujo las discinesias inducidas por levodopa en animales expuestos previamente a levodopa.

La eliminación de la nicotina incrementa las discinesias inducidas por levodopa en los monos pretratados con levodopa: Por el contrario, en los animales retirados del tratamiento con nicotina, las puntuaciones de discinéticas totales fueron amplificadas significativamente en las semanas 4, 6 y 8 del tratamiento con levodopa. (Fig 6). Los análisis de evolución en el tiempo de las discinesias además muestran un incremento en las discinesias durante las 8 semanas de tratamiento con levodopa, con un rendimiento de ANOVA de un efecto significativo relevante de la nicotina (Por ejemplo, semana 8, $F [1, 76] = 15.94$, $p = 0.0001$). Adicionalmente, hubo un incremento significativo en la duración de la discinesia evaluada 3 horas después de la dosis de levodopa de la tarde, con un efecto significativo relevante de la nicotina por ANOVA de dos vías ($F [1, 16] = 5.33$, $p = 0.0346$). Así, la eliminación de nicotina mejora las discinesias inducidas por levodopa.

La administración de nicotina no afecta el parkinsonismo con o sin tratamiento con levodopa: La administración de levodopa redujo las evaluaciones de parkinsonismo, las cuales se midieron 1.5-2 horas después de la dosificación con levodopa cuando sus efectos son máximos (Figura 7 y Tabla 2).El tratamiento con nicotina no afecta el parkinsonismo con o sin tratamiento con levodopa ($F [1, 16] = 0.03$, $p = 0.8718$).

Tabla 2. La administración de nicotina no afecta el parkinsonismo con o sin tratamiento con levodopa.

Tratamiento con levodopa	Tratamiento con nicotina	Evaluaciones de Parkinson		
		Expt 1	Expt 2 (cruce)	Media \pm SE (n)
No	No	3.7, 6.0, 6.1	6.8, 7.4	6.0 \pm 0.6 (5)
No	Sí	5.2, 6.6	4.1, 5.9, 6.4	5.6 \pm 0.5 (5)
Sí	No	0.4, 0.6, 0.4	1.8, 0.9	0.8 \pm 0.3 (5)
Sí	Sí	1.7, 1.5	0.8, 0.8, 0.4	1.0 \pm 0.2 (5)

La figura 7 muestra el efecto de la administración de nicotina sobre el parkinsonismo. Las barras blancas indican sin tratamiento con nicotina y las barras negras indican tratamiento con nicotina. El parkinsonismo se evaluó inmediatamente antes de la dosis de L-dopa de la tarde y de 1.5 a 2 horas después del tratamiento con L-dopa, cuando está previsto un máximo efecto antiparkinsoniano. Dos de los siete animales en el estudio no estaban parkinsonianos y por lo tanto no están incluidos en este análisis. Las barras de error son las medias \pm el error estándar de cinco animales antes y después del cruce del tratamiento con nicotina. $**p < 0.01$, comparado con el mismo grupo sin tratamiento con L-dopa por una prueba de Mann-Whitney. Estos resultados sugieren que el tratamiento con nicotina sólo influye en el comportamiento discinético y no en el parkinsonismo.

Los resultados de los ejemplos 1 y 2 son los primeros que muestran que el tratamiento con nicotina atenúa las discinesias inducidas por levodopa en primates no humanos. El tratamiento con nicotina reduce significativamente el pico y la duración de la respuesta discinética. Es importante destacar que esto no está acompañado de un empeoramiento del parkinsonismo con o sin levodopa. En animales pretratados con nicotina, esto es, en monos vírgenes a la levodopa, había aproximadamente un 60 % de disminución en las discinesias inducidas por levodopa. Adicionalmente el tratamiento con nicotina redujo las discinesias en aproximadamente un 35 % en monos que habían recibido previamente levodopa, esto es en monos pretratados con levodopa.

Ejemplo 3: Efecto del suministro continuo de nicotina en su efecto antidiscinético

Animales: Se requieren dos grupos de animales de experimentación (ver Tabla 3) para estos experimentos para determinar la efectividad de la administración con minibomba en la reducción de discinesias en monos lesionados

Tabla 3: Grupos para experimentos en el ejemplo 3

Grupos	N	Nicotina	Tratamiento con L-dopa (5 mg/kg por vía oral)
(1) MPTP-lesionado	8	No	Sí
(2) MPTP-lesionado	8	Sí	Sí

Tratamiento con MPTP. Todos los animales se lesionaron con una inyección de MPTP (1.5-2.0 mg/kg, sc). Los animales se valoran para el Parkinson 3-4 semanas después de producir la lesión de acuerdo con los métodos descritos en el ejemplo 1. Si un animal no sufre de Parkinson, la inyección de MPTP se repetirá hasta 4 veces. El proceso de producir la lesión puede por lo tanto requerir hasta 4 meses para generar animales con Parkinson. Se requieren ocho animales por grupo ya que nuestro objetivo es obtener animales que sufran de Parkinson establemente. Generalmente ~80 % de los animales desarrollan Parkinson establemente. A los animales se les permite después recuperarse de la última inyección de MPTP durante 1 mes para asegurar que sufran de Parkinson establemente antes que las minibombas se implanten quirúrgicamente.

Suministro de minibomba: La nicotina se suministra mediante una minibomba de acuerdo con el procedimiento estándar, mediante el uso de bomba de 0.2 ml (ALZET) para liberar nicotina por un período de 4 semanas. La nicotina se administra en una dosis de 0.5 mg/kg/día (base libre). Esta dosis se selecciona basada en datos previos en primates no humanos conocidos en la técnica. Las minibombas implantadas quirúrgicamente que contienen nicotina y el tratamiento parece ser bien tolerado, con pérdida de peso o efectos adversos no apreciables. El grupo no tratado con nicotina recibirá un vehículo en la bomba. Los niveles plasmáticos de nicotina y de cotinina se medirán 1-2 semanas después de la implantación de la minibomba para asegurar adecuada dosificación de nicotina como se describe en el ejemplo 1. El objetivo es lograr niveles similares a aquellos en nuestro actual estudio que involucra la administración de nicotina en el agua para beber (~500 ng/ml). Las bombas se reemplazan mensualmente para asegurar que el suministro de nicotina permanece constante. Los animales reciben nicotina durante 2 meses antes del inicio del tratamiento con L-dopa.

L-Dopa: Después de 2 meses de la infusión de nicotina, ambos grupos de monos (tanto vehículo como nicotina) se alimentan mediante sonda con L-dopa/carbidopa (5 mg/kg/1.25 mg/kg) dos veces diarias a 9:00 AM y 1:00 PM. El tratamiento se ejecuta con un programa en 5 días si y 2 no y se hace durante al menos 4 semanas. Si el tratamiento con nicotina reduce las discinesias, el tratamiento con L-dopa se continua (hasta 2 meses) para permitirnos determinar cuánto tiempo se mantiene la disminución de las discinesias.

El Parkinson se evaluará mediante el uso de una escala de valoración de Parkinson de primates no humanos modificada como se describe en el ejemplo 1. Las discinesias se monitorean a partir de videocintas, mediante el uso del sistema de valoración detallado en el ejemplo 1. Las valoraciones de Parkinson se hacen a través de un período de tratamiento completo (~ 9 meses) 3 veces a la semana. Las valoraciones de discinesia se hacen cuando los animales son tratados con L-dopa.

Estos estudios probarán el efecto de la administración constante de nicotina que puede aumentar el efecto antidiscinético de la nicotina. Sin estar limitado a cualquier teoría, la aplicación continua de nicotina resulta en una activación inicial del receptor que es seguido por la desensibilización o inactivación del receptor que permanece hasta que la nicotina se disipa. La desensibilización o bloqueo del receptor se piensa que después resulta en cambios compensatorios en los nAChRs estriados, con cambios del receptor posiblemente que se pronuncia más en dependencia del período de desensibilización. Así, uno podría esperar una desensibilización más sostenida y cambios del receptor con el tratamiento continuo de nicotina.

Ejemplo 4: Tratamiento con nicotina reduce movimientos tipo discinéticos inducidos por L-Dopa en Ratas

Materiales y Métodos

Producción de lesión en modelo animal con 6-hidroxidopamina. Usamos el modelo de rata lesionada con 6-hidroxidopamina de daño nigroestriatal descrito por Cenci y colegas (Cenci y otros, 1998 Eur J Neurosci 10:2694-2706; Cenci y otros, 2002 Nat Rev Neurosci 3:574-579). Las ratas macho Sprague-Dawley adultas se anestesiaron con isofluorano, y después se colocaron en un instrumento estereotáxico de Kopf. Se barrenaron agujeros con taladro a través del cráneo y se inyectó estereotáxicamente una inyección intracranial de 6 µg de 6-hidroxidopamina (2 µg/µl) en dos sitios separados hacia adentro del bulbo de fibras que aumentan la dopamina, para un total de 12 µg de 6-hidroxidopamina. Las coordenadas para la posición de estos dos sitios de lesión fueron como sigue con relación a la superficie dural y vértice: (1) anteroposterior, -4.4; lateral, 1.2; ventral, 7.8; barra de diente en -2.4; (2) anteroposterior, - 4.0; lateral, 0.75; ventral, 8.0; barra de diente en +3.4 (Cenci y otros, 1998 Eur J Neurosci 10:2694-2706; Cenci y otros, 2002 Nat Rev Neurosci 3:574-579). Todos los procedimientos concordaron con la Guía del NIH para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio y fueron aprobados por el Comité de Uso y Cuidado de Animales Institucionales.

Evaluación del comportamiento de la lesión. Como un índice del daño nigroestriatal, las ratas se ensayaron para el comportamiento rotacional 3 y 4 semanas después de producir la lesión. Esto se hizo mediante el uso de un aparato automatizado de medición del comportamiento que tiene cuatro cámaras cilíndricas (50 cm alto x 34 cm diámetro) (ROTOMAX, AccuScan Instruments Inc. Columbus, Ohio, Estados Unidos). Una rata fue colocada en una de las cámaras durante 30 min para la aclimatación, después de cuyo tiempo se administró anfetamina (4 mg/kg ip) como se describió previamente (Visanji y otros, 2006, *Neuropharmacology* 51:506-516). Las ratas se observaron para el comportamiento de dar vueltas durante 90 min después de la inyección. Las ratas se examinaron un segundo momento una semana más tarde y los datos de los dos períodos de prueba se combinaron.

Régimen de tratamiento con nicotina. A las ratas primero se les suministró una solución para beber que contiene 1 % de sacarina durante 3-4 días (la Figura 8). Se añadió después nicotina en una concentración de 25 µg/ml, y se incrementó hasta 50 µg/ml 3-4 días más tarde. Los animales se mantuvieron con esta dosis durante 3 semanas. El tratamiento con L-dopa se inició después, como sigue, con la dosificación de nicotina continuada.

El tratamiento con L-dopa y la prueba del comportamiento para AIMs. Las ratas recibieron inyecciones intraperitoneales únicas diarias de 8 mg/kg de L-dopa metil éster más 15 mg/kg de benserazida durante 3 semanas (la Figura 8), como se describió (Cenci y otros, 1998 *Eur J Neurosci* 10:2694-2706; Cenci y otros, 2002 *Nat Rev Neurosci* 3:574-579). Los movimientos involuntarios anormales (AIMs) después de la inyección de L-dopa diaria se cuantificaron usando la escala desarrollada por Cenci y colegas (Cenci y otros, 1998 *Eur J Neurosci* 10:2694-2706; Cenci y otros, 2002 *Nat Rev Neurosci* 3:574-579), como se hizo previamente en nuestro laboratorio (Cox y otros, 2007, *Exp. Neurol.*). Las ratas se colocaron en una cámara de prueba Rotomax. Ellas se calificaron después en una escala de 0 a 4: 1 = ocasional; 2 = frecuente; 3 = continuo pero interrumpido por distracción sensorial; 4 = continuo, severo, no interrumpido por distracción sensorial. Las categorías de valoración fueron como sigue; (1) distonía axial, que consiste en postura retorcida de la cabeza y cuello; (2) discinesia orolingual, con movimientos de la mandíbula estereotipados y proyección contralateral de la lengua y (3) movimientos de extremidades anteriores, con movimientos distónicos de la extremidad anterior contralateral. Ellas se evaluaron además para la discinesia locomotora, o locomoción incrementada con sesgo secundario contralateral; sin embargo, estas calificaciones no se incluyeron porque la interpretación de esta respuesta motora no está clara (Papa y otros, 1994 *Brain Res* 662:69-74; Cenci y otros, 1998 *Eur J Neurosci* 10:2694-2706).

Las discinesias locomotoras son distintas del comportamiento de giro descrito anteriormente. Las ratas se observaron individualmente cada 20 min durante 3 h a continuación del tratamiento con L-dopa. La calificación máxima posible en cada sesión fue por tanto 108 (calificación máxima por observación = 12; número de observaciones por sesión = 9). Las ratas se evaluaron por dos evaluadores, uno a ciegas del tratamiento.

Análisis de datos. La significación estadística se determinó mediante el uso de pruebas t de Student o ANOVA seguido por pruebas post hoc de Bonferroni, según lo apropiado. Los datos son la media ± SEM. Un nivel p de 0.05 fue considerado significativo.

Resultados

El tratamiento con nicotina reduce las calificaciones de AIM totales. La evolución del efecto de 50 µg/ml nicotina en el número total de AIMs después de 3 semanas de tratamiento con L-dopa se muestra en la Figura 9 (panel izquierdo). Cada valor en la Figura 9 representa la media ± SEM de 9-10 ratas. *p < 0.05 mediante el uso de una prueba post hoc de Bonferroni. Una reducción en las calificaciones de AIMs se observó a lo largo de un período completo de 3 horas, con un efecto principal significativo del tratamiento con nicotina (F (1, 153) = 15.83, p = 0.0001) y tiempo (F (8, 153) = 4.12, p = 0.0002), sin interacción significativa (F (8,153) = 0.388, p = 0.93). Los experimentos siguientes se hicieron para determinar si una dosis inferior de nicotina también disminuye los AIMs. La concentración de nicotina en el agua para beber se redujo por lo tanto de 50 a 25 µg/ml con administración continua de L-dopa (ver la Figura 8). Las ratas se examinaron para los AIMs dos y cuatro semanas después de iniciar la dosis inferior de nicotina (25 µg/ml). Ya que los resultados en dos y cuatro semanas fueron similares, los datos se combinaron. La Figura 9 (panel derecho) muestra que la reducción inducida por nicotina en los AIMs se mantuvo mediante el uso de 25 µg/ml de nicotina en el agua para beber. La ANOVA de dos vías mostró un efecto principal significativo del tratamiento con nicotina (F (1, 153) = 35.32, p < 0.0001) y tiempo (F (8, 153) = 2.06, p=0.0428), sin interacción significativa (F (8, 153) = 0.41, p = 0.92).

El tratamiento con nicotina reduce diferentes componentes de los AIM. Como se indicó antes, los AIMs consisten en varios componentes diferentes que incluyen (1) distonía axial; (2) discinesia orolingual; y (3) discinesia de las extremidades. Los resultados mostrados son para los puntos de tiempo de 3 y 6-8 semanas (Fig. 10). Cada valor de la Figura 10 representa la media + SEM de 9 - 10 ratas, *p < 0.05 y **p < 0.01 usando una prueba t. Hubo una disminución significativa en las discinesias de las extremidades anteriores en ambos puntos de tiempo con ambas dosis de nicotina, y en las discinesias axiales en el punto de tiempo de 6-8 semanas. Hubo una tendencia a una disminución en las discinesias orales, aunque esto no fue significativo. Por lo tanto, el tratamiento con nicotina reduce unos AIMs, pero no otros. Estos resultados pueden implicar que la nicotina diferencialmente afecta

mecanismos moleculares ligados a los AIMs. Para evaluar esta posibilidad, se pueden hacer análisis de correlación entre la reducción mediada por nicotina en los componentes de los AIMs y los mecanismos moleculares.

Efecto de la nicotina en el comportamiento relacionado con el Parkinson. Nuestros estudios en monos mostraron que el tratamiento con nicotina redujo las discinesias inducidas por L-dopa sin afectar el Parkinson. En nuestros estudios preliminares en ratas, se encontró que el tratamiento con nicotina no afectó el comportamiento de giro, que se usa como un índice de daño nigroestriatal (Mabandla y otros, 2004 *Metab Brain Dis* 19:43-50; Howells y otros, 2005 *Behav Brain Res* 165:210-220; Steiner y otros, 2006 *Exp Neurol* 199:291-300). La magnitud del giro se cuantificó mediante el uso del Sistema AccuScan, ROTOMAX, sin diferencia entre ratas que reciben sacarina (8.2 + 3.7, n=10) comparado con nicotina (8.4 + 6.7, n = 9). El efecto en la nicotina en el rendimiento rotador también puede ser probado. Este es otro método usado para evaluar los efectos de los fármacos sobre el rendimiento motor en ratas con Parkinson (Lundblad y otros, 2003 *J Neurochem* 84:1398-1410; Dekundy y otros, 2007 *Behav Brain Res* 179:76-89).

Los presentes datos muestran que el tratamiento con nicotina reduce significativamente los AIMs inducidos por L-dopa en un modelo de rata lesionada con 6-hidroxidopamina. Ellos demuestran un descenso en los AIMs en las dosis de nicotina de 25 y 50 µg/ml en el agua para beber. Este efecto de la nicotina persiste con al menos 2 meses de tratamiento con L-dopa. Estos resultados son importantes ya que ellos además soportan la idea que la nicotina puede ser útil para el tratamiento de discinesias inducidas por L-dopa en la enfermedad de Parkinson.

Ejemplo 5: Efectos del agonista del receptor nicotínico en los movimientos discinéticos inducidos por L-Dopa.

El efecto del agonista del receptor nicotínico tal como conotoxinMII, epibatidina, A-85380, citisina, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21 y vareniclina pueden examinarse mediante el uso de los modelos descritos en los ejemplos anteriores. El efecto del agonista del receptor nicotínico en discinesias inducidas por L-dopa puede examinarse en el modelo de roedor descrito en el Ejemplo 4. Los compuestos pueden adicionalmente examinarse en un modelo de primate no humano, que exhibe síntomas de Parkinson y discinesias que se asemejan estrechamente a aquellas en la enfermedad de Parkinson tal como el modelo descrito en los Ejemplos 1-3. El agonista del receptor nicotínico puede examinarse mediante el uso de ambos modelos. Alternativamente, el agonista del receptor nicotínico puede examinarse mediante el uso de uno de los modelos descritos en la presente así como también cualquier modelo conocido en la técnica.

Modelo de roedores

Lesión con 6-hidroxidopamina. Las ratas (30) se pueden primero lesionar con 6-hidroxidopamina como se describe en el Ejemplo 4.

Evaluación del comportamiento de la lesión. Como un índice del daño nigroestriatal, las ratas se examinan para el comportamiento rotacional dos (2) semanas después de la lesión. Esto se hará mediante el uso de un aparato automatizado de la medición del comportamiento. La actividad en la línea base se monitoreará durante treinta (30) minutos, después de cuyo tiempo se administrará amfetamina (4 mg/kg i.p.). Debido a que la amfetamina induce una mayor liberación de dopamina del no lesionado comparado con el striatum lesionado, los animales giran hacia el lado ipsilateral. La rotación se monitoreará durante noventa (90) minutos. Las ratas se reexaminarán una (1) semana más tarde, y los resultados de los dos (2) períodos de prueba se combinarán. Las ratas con calificaciones por encima de 100 rotaciones se retendrán para un estudio adicional (generalmente 20-25 animales de 30).

Tratamiento con L-dopa. Las ratas (20) pueden inyectarse i.p. con 8-12 mg/kg de L-dopa metil éster más 15 mg/kg de benserazida una vez al día por (3) semanas y más (Cenci y otros, 1998 *Eur J Neurosci* 10:2694-2706; Cenci y otros, 2002 *Nat Rev Neurosci* 3:574-579). Tres (3) semanas de tratamiento con L-dopa resulta en el desarrollo de los AIMs en la mayoría de las ratas. La dosificación de L-dopa se comenzará después del tratamiento con el agonista nicotínico.

Evaluación de AIMs inducidos por L-dopa. Los AIMs inducidos por L-dopa pueden cuantificarse como se describió en el Ejemplo 4 (Cenci y otros, 1998 *Eur J Neurosci* 10:2694-2706.; Cenci y otros, 2002 *Nat Rev Neurosci* 3:574-579; Cox y otros, 2007 *Exp Neurol*). Esto incluye distonía axial, discinesia orolingual y movimientos de las extremidades anteriores con ratas calificadas en una escala de 0 a 4 para cada componente del AIM. Las ratas se observarán individualmente cada veinte (20) minutos durante tres (3) horas a continuación del tratamiento con L-dopa. La calificación máxima posible en cada sesión es por tanto 108 (calificación máxima por observación =12; número de observaciones por sesión = 9). Dos evaluadores, uno a ciegas del tratamiento, evaluarán las ratas.

Régimen de agonista nicotínico. Los agonistas pueden administrarse 2-3 semanas antes del tratamiento con L-dopa, preferentemente en el agua para beber. La dosis óptima y la ruta de administración del agonista necesitarán ser determinados antes del inicio de los experimentos con animales lesionados. Si esta información no está disponible, se pueden hacer estudios piloto para determinar la dosificación óptima.

Evaluación de la enfermedad de Parkinson. El giro contralateral inducido por anfetamina y L-dopa se evaluará como se describe anteriormente para determinar los efectos en la enfermedad de Parkinson.

5 **Tratamiento.** Todas las treinta (30) ratas pueden lesionarse primero con 6-hidroxidopamina más de un período de una (1) semana. Ellas se pueden examinar 2 y 3 semanas más tarde para determinar la magnitud del daño nigroestriatal mediante evaluación del giro ipsilateral en respuesta a la anfetamina (rotación aceptable de 20-25 ratas). Una (1) semana se requiere usualmente para evaluar el comportamiento de giro en los animales; la prueba de comportamiento de 20-25 ratas usualmente toma dos (2) semanas. En la semana 4, el Grupo 1 se le dará el vehículo (por ejemplo sacarina) solamente. El Grupo 2 se le dará el vehículo (posiblemente sacarina) más el agonista. La L-dopa más benserazida se le administrará a continuación dos (2) semanas después que se inicia el agonista. Los AIMS se determinan tres (3) semanas después del comienzo de la administración de L-dopa. El tratamiento con L-dopa se continuará hasta el final.

15 Modelo de primate no humano

Aunque las ratas son un modelo excelente para el tamizaje de compuestos, estudios en primates no humanos aseguran la eficacia en un modelo que se asemeja más estrechamente a la enfermedad de Parkinson de humanos. Los experimentos se pueden diseñar para refinar además la comprensión de la dosificación y modo de la administración del agonista del receptor nicotínico que será más efectiva. El modelo de primates no humanos descrito en los Ejemplos 1 y 2 se puede usar para examinar el efecto del agonista del receptor nicotínico en discinesias inducidas por L-dopa.

20 El efecto del suministro continuo del agonista del receptor nicotínico en discinesias inducidas por L-dopa se puede examinar mediante minibombas como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo 6: Tratamiento Intermitente y Continuo con Nicotina reduce las discinesias inducidas por L-dopa en un Modelo de Rata de la enfermedad de Parkinson.

30 Métodos

Animales. Los experimentos se realizaron con ratas macho Sprague-Dawley (peso inicial ~250 g) adquiridas de Charles River Laboratories (Gilroy, CA). Ellas fueron alojadas 2 por caja bajo un ciclo de 12-12 h luz-oscuridad en una habitación de temperatura controlada con libre acceso a la comida y agua. Tres o cuatro días después de la llegada, las ratas se lesionaron unilateralmente con 6-hidroxidopamina como se describió previamente (Cenci y otros, 1998 Eur J Neurosci 10:2694-2706.; Cenci y otros, 2002 Nat Rev Neurosci 3:574-579). Durante el procedimiento de producir la lesión las ratas se mantuvieron bajo anestesia con isoflurano (2 %). Ellas se colocaron en un instrumento estereotáxico de Kopf y se barrenaron agujeros de taladro a través del cráneo en las siguientes coordenadas relativas a la superficie dural y del vértice: (1) anteroposterior, -4.4; lateral, 1.2; ventral, 7.8; barra de dientes en -2.4; (2) anteroposterior, - 4.0; lateral, 0.75; ventral, 8.0; barra de dientes en +3.4 (Cenci y otros, 1998 Eur J Neurosci 10:2694-2706.; Cenci y otros, 2002 Nat Rev Neurosci 3:574-579). La 6-hidroxidopamina se disolvió en 0.02 % de ácido ascórbico/solución salina en una concentración de 3 ug/ul. Dos µl se inyectaron estereotáxicamente en cada uno de estos sitios para un total de 12 mg hacia adentro del bulto de fibras que aumentan de dopamina. La infusión de 6-hidroxidopamina hacia adentro del área específica fue por un período de 2 min, con la cánula mantenida en el sitio de inyección por 2 min adicionales. Todos los procedimientos concordaron con las directrices del NIH para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio y fueron aprobados por el Comité de Uso y Cuidado de Animales Institucionales.

50 **Prueba de comportamiento.** Dos y tres semanas después de producir la lesión, las ratas se examinaron para el comportamiento rotacional en un aparato automatizado de medición del comportamiento (ROTOMAX, AccuScan Instruments Inc. Columbus, Ohio, Estados Unidos). Cada rata se colocó en una cámara cilíndrica de vidrio durante 30 min para la aclimatación, después de lo cual se administró anfetamina (4.0 mg/kg ip). El comportamiento se monitoreó durante 90 min adicionales, con ratas que hacen al menos 100 giros ipsilaterales usados para el estudio adicional.

55 **Tratamiento con nicotina.** Cuando la prueba de comportamiento se completó, las ratas se trataron con nicotina mediante el agua para beber que produce un régimen de dosificación intermitente o mediante minibomba que proporciona un nivel constante de nicotina. Para la administración mediante el agua para beber, las ratas se abastecieron primero con una solución que contiene 1 % de sacarina (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) para enmascarar el sabor amargo de la nicotina. Después de 2-3 días de aclimatación, se añadió nicotina (base libre, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) a la solución para beber que contiene sacarina del grupo tratado (pH 7.0). La nicotina se suministró inicialmente en una concentración de 25 µg/ml de nicotina durante 2 días. Esto se incrementó posteriormente a 50 µg/ml de nicotina, y los animales se mantuvieron a esta dosis durante varias semanas (Fig. 11). La medición del consumo de fluido mostró que los animales con nicotina en la solución bebieron menos que sus contrapartes tratados con el vehículo, de conformidad con estudios previos en ratones. Las ratas parecieron saludables aunque hubo una pequeña diferencia en el peso corporal con la dosificación continuada.

5 En una serie de experimentos separados, las ratas se les dio nicotina continuamente mediante minibombas Alzet (modelo 2004 - 200 μ l), que secretan nicotina durante 28 días. Estas fueron implantadas subcutáneamente de acuerdo con la instrucción del fabricante. Las bombas se llenaron tanto con agua esterilizada como base de nicotina en agua para suministrar 2 mg/kg/d. El peso corporal fue similar en las ratas que recibieron minibombas que contienen tanto el vehículo como nicotina (Tabla 4).

Tabla 4. Niveles plásmáticos de cotinina en ratas que reciben nicotina constante

Régimen	Tratamiento	Nicotina	Número de ratas	[Cotinina] ng/ml
Agua para beber	Sacarina	0	10	0 \pm 0
	Nicotina	50 μ g/ml	9	987 \pm 81
	Nicotina	25 μ g/ml	9	303 \pm 23
Minibomba	Agua	0	12	0 \pm 0
	Nicotina	2 mg/kg/día	12	336 \pm 49

Los valores representan la media \pm SEM del número de animales indicados.

25 **Tratamiento con L-dopa.** Tres semanas después del inicio de la dosis de 50 μ g/ml de nicotina, las ratas recibieron inyecciones únicas intraperitoneales diariamente de 8 mg/kg de L-dopa metil éster más 15 mg/kg de benserazida (ambos de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (Cenci y otros, 1998 Eur J Neurosci 10:2694-2706.; Cenci y otros, 2002 Nat Rev Neurosci 3:574-579). Después de 3 semanas de dosificación diaria de L-dopa se cuantificaron los movimientos involuntarios anormales (AIMs). Estos incluyeron (1) distonía axial, postura retorcida contralateral del cuello y parte superior del cuerpo; (2) discinesia orolingual, movimientos de la mandíbula estereotipados y proyección de la lengua contralateral; y (3) discinesia de la extremidad anterior, sacudidas rítmicas repetitivas o postura distónica de la extremidad anterior contralateral y/o movimientos de agarre de la pata contralateral (Cenci y otros, 1998 Eur J Neurosci 10:2694-2706.; Cenci y otros, 2002 Nat Rev Neurosci 3:574-579; Carta y otros, 2006 Neurochem 96:1718-1727). Las ratas se calificaron en una escala de 0 a 4 para cada uno de estos tres AIMs como sigue: 1 = ocasional; 2 = frecuente; 3 = continuo pero interrumpido por distracción sensorial; y 4 = continuo, severo, sin interrupción por distracción sensorial. El comportamiento animal se evaluó por sesiones de 20 min por dos evaluadores, uno a ciegas del tratamiento, durante 3 h a continuación de las inyecciones. Esto produjo un total de 9 sesiones de prueba por animales. La calificación máxima posible para cada animal fue por tanto 108 (calificación máxima por sesión = 9; número de sesiones por 3 h = 12).

45 **Medición de cotinina plasmática.** El metabolito de nicotina la cotinina se determinó como una medida indirecta de los niveles plasmáticos de nicotina mediante el uso de un kit ELISA (Orasure Technologies, Bethlehem, PA). Las muestras de sangre se recogieron de la vena femoral después de 1 a 2 semanas del inicio del tratamiento con nicotina mediante el agua para beber o minibomba. El plasma se preparó y una alícuota de <1 μ l se usó para el ensayo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se hizo una curva estándar que varía de 5 a 100 ng/ml de cotinina con cada ensayo.

50 **Análisis de datos.** Todos los análisis se hicieron mediante el uso de GraphPad Prism® (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA.). Las diferencias en las calificaciones de la valoración entre grupos se analizaron mediante el uso de pruebas no paramétricas (prueba de Mann-Whitney-Mann o prueba de Wilcoxon para datos apareados). Para la evolución de los estudios, se usó análisis de varianza (ANOVA) seguido por prueba de comparación múltiple de Bonferroni. Un nivel de 0.05 fue considerado significativo. Los resultados se expresan como la media \pm SEM.

55 Resultados

60 La Figura 11 muestra que el tratamiento intermitente con nicotina reduce los movimientos anormales involuntarios inducidos por L-dopa (AIMs). El programa del tratamiento (panel superior) representa el tiempo de administración de nicotina (en el agua para beber), la dosificación de L-dopa y la prueba de comportamiento. Las ratas se abastecieron con el agua para beber con el vehículo que contiene 1 % de sacarina durante 1 semana. Algunas de las ratas (n = 10) se continuaron con esta solución, mientras la nicotina se añadió al agua para beber con el vehículo de los animales restantes (n = 9). La administración de nicotina se inició a una dosis de 25 μ g/ml, y después se cambió a una dosis de mantenimiento final de 50 μ g/ml. Tres semanas después, se les administró L-dopa (8 mg/kg ip) una vez al día por 10 semanas, y después 12 mg/kg L-dopa por otras 5 semanas adicionales. Los AIMs se evaluaron para todo el tratamiento con L-dopa por dos evaluadores, uno a ciegas del tratamiento. Los AIMs se evaluaron como se describe en los métodos por un período de 3 horas, que incluyen 30 min de la línea base (sin L-dopa). Hubo un

efecto significativo ($P < 0.001$) del tratamiento con nicotina en los AIMs inducidos por L-dopa mediante el uso de ANOVA. Cada símbolo es la media \pm SEM de 9-10 ratas.

La Figura 12 muestra que el tratamiento intermitente con nicotina redujo los componentes individuales del AIM después del tratamiento con L-dopa. Las ratas se abastecieron de nicotina en la solución para beber y posteriormente se les administró L-dopa. Las ratas se evaluaron para los AIMs totales, axiales, orales y de extremidades anteriores por dos evaluadores, uno a ciegas del estatus de tratamiento de los animales. Cada valor representa la media + SEM de 9-10 ratas. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ y *** $P < 0.001$ comparado con ratas que recibieron solamente sacarina mediante el uso de una prueba de Mann-Whitney.

La Figura 13 muestra un estudio cruzado que representa el efecto del tratamiento intermitente con nicotina mediante el agua para beber en los AIMs inducidos por L-dopa. Los paneles a mano izquierda representan los resultados de ratas que no han recibido inicialmente nicotina antes del primer período de tratamiento con L-dopa, y se abastecieron posteriormente con nicotina en la solución para beber como se esboza en la Figura 11. Los paneles a mano derecha representan los resultados de ratas que han recibido inicialmente nicotina antes del primer período de tratamiento con L-dopa, y se abastecieron posteriormente con sacarina en la solución para beber. La administración de nicotina redujo los AIMs inducidos por L-dopa, mientras que su eliminación resultó en un aumento en el desarrollo de los AIMs. Cada valor representa la media + SEM de 9-10 ratas. * $P < 0.05$ and *** $P < 0.001$ comparado con el tratamiento inicial mediante el uso de una prueba de Wilcoxon.

La Figura 14 muestra que la exposición continua a nicotina mediante minibomba reduce los AIMs inducidos por L-dopa. El programa de tratamiento (parte superior) representa el tiempo de administración de nicotina (mediante minibomba), la dosificación de L-dopa y la prueba de comportamiento. La mitad de las ratas se implantaron con minibombas que contienen nicotina (2 mg/kg/d) 4 semanas después de producir la lesión con 6-OHDA, y la otra mitad con minibombas que contienen el vehículo. Dos semanas más tarde, todas las ratas se abastecieron de L-dopa (8 mg/kg ip) una vez al día durante 4 semanas, y después 12 mg/kg de L-dopa durante unas 3 semanas adicionales. Los AIMs se valoraron para todo el tratamiento con L-dopa por dos evaluadores, uno a ciegas del tratamiento. La evolución del efecto de nicotina en los AIMs después de la administración de L-dopa se representa en el gráfico. Los AIMs se valoraron como se describe en los métodos por un período de 3 horas, que incluyen 30 min de la línea base (sin L-dopa). Hubo un efecto significativo ($P < 0.001$) del tratamiento con nicotina en los AIMs inducidos por L-dopa mediante el uso de ANOVA. Cada símbolo es la media \pm SEM de 12 ratas.

La Figura 15 muestra que la exposición constante de nicotina mediante minibomba redujo los componentes individuales del AIM después del tratamiento con L-dopa. Las ratas se abastecieron con nicotina (2 mg/kg/d) mediante minibomba y posteriormente se les administró L-dopa. Las ratas se evaluaron para los AIMs totales, axiales, orales y de extremidades anteriores por dos evaluadores, uno a ciegas del estatus de tratamiento de los animales. Cada valor representa la media + SEM de 12 ratas. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ y *** $P < 0.001$ comparado con ratas que no recibieron nicotina mediante el uso de una prueba de Mann-Whitney.

La Figura 16 muestra un estudio cruzado que representa el efecto de la exposición constante de nicotina mediante minibomba en los AIMs inducidos por L-dopa. Los paneles a mano izquierda representan los resultados de ratas que no han recibido inicialmente nicotina antes del primer período de tratamiento con L-dopa, y se abastecieron posteriormente con nicotina mediante minibomba como se representa en la Figura 14. Los paneles a mano derecha representan los resultados de ratas que han recibido inicialmente nicotina antes del primer período de tratamiento con L-dopa, y se abastecieron posteriormente con minibombas que no contienen nicotina. La administración de nicotina redujo los AIMs inducidos por L-dopa, mientras su eliminación resultó en un aumento en el desarrollo de los AIMs. Cada valor representa la media + SEM de 12 ratas. ** $P < 0.01$ y *** $P < 0.001$ comparado con el tratamiento inicial usando una prueba de Wilcoxon.

Ejemplo 7: Efectos del agonista del receptor nicotínico en los movimientos discinéticos inducidos por L-Dopa en humanos

Se puede llevar a cabo un ensayo empírico de los efectos de la nicotina en discinesias inducidas por levodopa. Los criterios de inclusión incluyen pacientes, tanto masculinos como femeninos, que padecen de la enfermedad de Parkinson que tienen 30 años de edad y mayores. Los principales criterios de inclusión son: (i) discinesia asociada a la máxima dosis de Levodopa que es al menos moderadamente incapacitante y presenta por = 25 % de los días de vigilia (UPDRS parte IV, artículos 32 y 33, cada uno = 2) (ii) extremo asociado a Levodopa del deterioro de la dosis, con un promedio de tiempo sin discinesia de 2.5 horas o más por día basado en estudio previo de registros diarios de pacientes entre días -4 a 2 9 (iii) Medicación para el Parkinson estable durante al menos 1 mes antes de la aleatorización, con un mínimo de 3 horas entre los consumos de levodopa (iv) Fases de Hoehn y Yahr 1 a 4 durante período sin discinesia (v) Capacidad demostrada para comprender y dar consentimiento informado (vi) Capacidad para completar un diario del paciente. Los principales criterios de exclusión incluyen: (i) Otras condiciones significativas clínicamente aparte de aquellas típicamente asociadas con la enfermedad de Parkinson (ii) Consumo de medicación asociado con la exacerbación de discinesia o con efectos secundarios extrapiramidales y discinesia tardía o inducción de enzimas hepáticas; neurolépticos; fármacos usados en el tratamiento del deterioro cognitivo; o fármacos especificados conocidos que son sustancialmente metabolizados a través de las siguientes isoenzimas de

citocromo P450: 1A2, 2B6, 2C19, 2C9, 2D6, y 2E1 (iii) Uso de mosto de St. John o Ginkgo Biloba dentro de las 48 horas antes de la aleatorización y hasta el último día de tratamiento con la medicación del estudio (iv) Consumo de un fármaco investigativo dentro de los 30 días antes de iniciar el tamizaje.

5 Este estudio puede ser un estudio multicentro, doble ciego, controlado con placebo, escalado de dosis múltiples, de seguridad, de tolerancia, de farmacocinética, y de eficacia de nicotina administrada en pacientes de la enfermedad de Parkinson que están siendo tratados concomitantemente con un producto de combinación de la levodopa y otra medicación posible contra el Parkinson. Los pacientes se aleatorizarán en uno de cinco grupos de tratamiento para recibir dosis tanto fijas como ascendentes de nicotina (de 0.3 a 4 mg por dosis) o placebo. Para valoraciones de eficacia, el paciente se valora con reto de levodopa, seguido del retiro durante la noche de la medicación de Parkinson. La discinesia inducida por levodopa se evalúa mediante el uso de una escala de valoración estandarizada. El tiempo pasado en estado con o en estado sin discinesia, con discinesia no problemática o con discinesia problemática, se evalúa mediante el uso de los diarios de los pacientes (por ejemplo diarios electrónicos de los pacientes). El impacto de la discinesia en las actividades diarias se cuantifica mediante el uso de un cuestionario PDYS-26. Para explorar el impacto potencial positivo o negativo de nicotina en las funciones cognitivas, el estudio incluye dos pruebas cognitivas. Finalmente, el estudio incluye evaluaciones del investigador de escalas CGI-I para discinesia, enfermedad de Parkinson, y condición clínica en general.

20 La nicotina se administra en cápsulas o tabletas y se suministra a todos los sujetos. Los pacientes serán tratados como se describe en la Tabla más abajo

Tabla 5: Grupos de tratamiento

Grupo	Intervención Asignada
1. Placebo Una tableta de placebo administrada del Día 1 al 35	Fármaco: nicotina Nicotina en formulación oral cada vez que se administra levodopa a los sujetos (~3 - 8 veces por día) por hasta 35 días
2. Comparador activo Una tableta de 0.3 mg del Día 1 al 35 Una tableta de 0.3 mg del Día 1 al 35	Fármaco: nicotina Nicotina en formulación oral cada vez que se administra levodopa a los sujetos (~3 - 8 veces por día) por hasta 35 días
3. Comparador activo Una tableta de 0.3 mg del Día 1 al 7, Una tableta de 1 mg del Día 8 al 35	Fármaco: nicotina Nicotina en formulación oral cada vez que se administra levodopa a los sujetos (~3 - 8 veces por día) por hasta 35 días
4. Comparador activo Una tableta de 0.3 mg del Día 1 al 7, Una tableta de 1 mg del Día 8 al 14, Una tableta de 2 mg del Día 15 al 21, Una tableta de 1 mg del Día y una de 2 mg del Día 21 al 35	Fármaco: nicotina Nicotina en formulación oral cada vez que se administra levodopa a los sujetos (~3 - 8 veces por día) por hasta 35 días
5. Comparador activo Una tableta de 0.3 mg del Día 1 al 7, Una tableta de 1 mg del Día 8 al 14, Una tableta de 2 mg del Día 15 al 21, Una tableta de 1 mg del Día y una de 2 mg del Día 21 al 28, Dos tabletas de 2 mg del Día 28 al día 35.	Fármaco: nicotina Nicotina en formulación oral cada vez que se administra levodopa a los sujetos (~3 - 8 veces por día) por hasta 35 días

60 Los sujetos se instruyen en que las medicaciones concomitantes no deben ser alteradas sin hablar con el investigador. Los sujetos se aconsejan que ellos serán contactados cada día o un día sí y otro no para evaluar el progreso en el ensayo y cualquiera de los efectos secundarios asociados con la adición de nicotina. Al final del ensayo, los pacientes son entrevistados. Ellos son interrogados para valorar su satisfacción con la medicación del estudio (-2 - +2) y su capacidad para modular las discinesias inducidas por levodopa. Si el estudio ha usado placebo y es a ciegas, el anonimato se rompe y las comparaciones estadísticas de nicotina contra placebo se realizan.

65 Aunque los casos preferidos de la presente invención se demostraron y describieron en la presente, será obvio para aquellos con experiencia en la técnica que tales casos se proporcionan sólo a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones ocurrirán ahora por aquellos con experiencia en la técnica sin apartarse de la

invención. Se debe entender que diversas alternativas a los casos de la invención descritos en la presente se pueden emplear en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que estén cubiertos de ese modo los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

5

Resumen

Lo siguiente sintetiza varios aspectos de la descripción:

- 10 1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un agente dopaminérgico, una cantidad efectiva de un agonista del receptor nicotínico y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad del agonista es suficiente para reducir un efecto secundario del agente dopaminérgico en un sujeto.
- 15 2. La composición del aspecto 1 en donde la cantidad de agonista es suficiente para reducir el efecto secundario por al menos 30 %.
3. La composición del aspecto 1 en donde dicho efecto secundario es discinesia.
4. La composición del aspecto 1 en donde dicho agente dopaminérgico es un precursor de dopamina o un agonista del receptor de dopamina.
5. La composición del aspecto 1 en donde dicho agente dopaminérgico es levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos.
- 20 6. La composición del aspecto 5 en donde dicho agente dopaminérgico es levodopa.
7. La composición del aspecto 1 en donde dicho agonista del receptor nicotínico se selecciona del grupo que consiste en una molécula orgánica o inorgánica, compleja o simple, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, y una toxina.
- 25 8. La composición del aspecto 1 en donde dicho agonista se selecciona del grupo que consiste en nicotina, conotoxinMII, epibatidina, A-85380, citisina, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21 y vareniclina.
9. La composición del aspecto 1 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico en un cerebro.
- 30 10. La composición del aspecto 9 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico en un sistema nigroestriatal.
11. La composición del aspecto 10 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico en un striatum o sustancia negra.
12. La composición del aspecto 1 que además comprende una cantidad terapéutica de un tercer agente.
- 35 13. La composición del aspecto 12 en donde dicho tercer agente terapéutico se usa para lograr un efecto terapéutico en combinación con el agente dopaminérgico o para tratar un efecto secundario del agente dopaminérgico.
14. La composición del aspecto 13 en donde dicho agonista del receptor nicotínico y dicho tercer agente son capaces de tratar dicho efecto secundario.
- 40 15. La composición del aspecto 12 en donde dicho agonista del receptor nicotínico y dicho tercer agente son capaces de tratar un efecto secundario diferente.
16. La composición del aspecto 12 en donde dicho tercer agente se selecciona del grupo que consiste en amantadina, carbidopa y entacapona.
- 45 17. La composición del aspecto 1 en donde dicho agonista del receptor nicotínico es capaz de modular un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α o un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α y al menos una subunidad β .
18. La composición del aspecto 17 en donde dicha subunidad α se selecciona del grupo que consiste en $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, y $\alpha 10$ y en donde dicha subunidad β se selecciona del grupo que consiste en $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$.
- 50 19. La composición del aspecto 17 en donde dicha subunidad α se selecciona del grupo que consiste en $\alpha 3$, $\alpha 4$ o $\alpha 6$.
20. La composición del aspecto 1 en donde dicho agonista del receptor nicotínico es capaz de modular un receptor nicotínico que comprende subunidades seleccionadas del grupo que consiste en $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 5\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 6\beta 2\beta 3$ y $\alpha 4\alpha 2\beta 2$.
- 55 21. La composición del aspecto 1 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende subunidades seleccionadas del grupo que consiste en $\alpha 4$ y $\alpha 7$.
22. La composición del aspecto 1 en donde dicho agente dopaminérgico es levodopa y dicho agonista del receptor nicotínico es nicotina.
23. La composición del aspecto 22 en donde la levodopa y la nicotina están presentes en una relación molar relativa de aproximadamente 0.001:1 a 10:1.
- 60 24. La composición del aspecto 22 en donde la levodopa está presente de aproximadamente 0.1-1000 mg y la nicotina está presente de aproximadamente 0.1-2000 mg.
25. La composición del aspecto 24 en donde dicha levodopa está presente de aproximadamente 40-500 mg y la nicotina está presente de aproximadamente 1-100 mg.
- 65 26. La composición del aspecto 25 en donde la levodopa está presente de aproximadamente 50-150 mg y la nicotina está presente de aproximadamente 1-50 mg.

27. La composición del aspecto 1 en donde un efecto terapéutico del agente dopaminérgico aumenta en dicho sujeto al menos aproximadamente 5 %.
- 5 28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de levodopa, una cantidad efectiva de carbidopa, una cantidad efectiva de nicotina capaz de reducir las discinesias inducidas por levodopa y un portador farmacéuticamente aceptable.
29. Un kit que comprende la composición del aspecto 1 e instrucciones para el uso de la composición.
30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un agente dopaminérgico, y una cantidad efectiva de nicotina capaz de reducir un efecto secundario de dicho agente dopaminérgico y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 31. La composición del aspecto 30 en donde dicho efecto secundario es discinesias.
32. La composición del aspecto 30 en donde dicho agente dopaminérgico y la nicotina están presentes en una relación molar relativa de aproximadamente 0.001:1 to 10:1.
33. La composición del aspecto 30 en donde la nicotina está presente de aproximadamente 0.1-100 mg.
- 15 34. La composición del aspecto 33 en donde la nicotina está presente de aproximadamente 0.1-10 mg.
35. La composición del aspecto 34 en donde la nicotina está presente de aproximadamente 0.5 mg.
36. La composición del aspecto 30 en donde dicho efecto secundario disminuye al menos aproximadamente 30 % comparado con el efecto secundario sin la nicotina, cuando la composición se administra a un sujeto.
37. La composición del aspecto 30 en donde dicha composición se administra a un individuo cada vez que se desea un efecto terapéutico en dicho individuo de dicho agente dopaminérgico.
- 20 38. La composición del aspecto 30 en donde dicha composición se administra al tracto gastrointestinal superior.
39. La composición del aspecto 30 en donde dicha composición se administra de manera que la nicotina logre un nivel en plasma de 1 - 500 ng/ml.
40. La composición del aspecto 39 en donde dicho nivel en plasma se logra 0 - 60 minutos antes que el efecto secundario alcanza un pico.
- 25 41. La composición del aspecto 39 en donde dicho nivel en plasma se logra 0 - 60 minutos antes que el agente dopaminérgico llega al torrente sanguíneo o el tejido donde se genera el efecto secundario.
42. La composición del aspecto 39 en donde dicho nivel en plasma permanece constante a lo largo del tratamiento.
- 30 43. La composición del aspecto 30 en donde dicha composición se administra de manera que uno o más metabolitos de nicotina logren un nivel en plasma de 1 - 500 ng/ml.
44. La composición del aspecto 43 en donde dicho nivel en plasma se logra 0 - 60 minutos antes que el efecto secundario alcanza un pico.
45. La composición del aspecto 43 en donde dicho nivel en plasma se logra 0 - 60 minutos antes que el agente dopaminérgico llega al torrente sanguíneo o el tejido donde se genera el efecto secundario.
- 35 46. La composición del aspecto 43 en donde dicho nivel en plasma permanece constante a lo largo del tratamiento.
47. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un agente dopaminérgico, nicotina y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la nicotina está presente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg.
- 40 48. La composición del aspecto 47 en donde la nicotina es capaz de reducir un efecto secundario inducido por dicho agente dopaminérgico.
49. El método del aspecto 48 en donde dicho efecto secundario es discinesias.
50. La composición del aspecto 48 en donde un efecto secundario disminuye al menos aproximadamente 30 % comparado con el efecto secundario sin la nicotina cuando la composición se administra a un animal.
- 45 51. La composición del aspecto 47 en donde dicha composición se administra a un individuo cada vez que se desea un efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en dicho individuo.
52. La composición del aspecto 48 en donde la liberación de nicotina de dicha composición farmacéutica reduce un efecto secundario del agente dopaminérgico.
- 50 53. Una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende nicotina y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la nicotina está presente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2.8 mg.
54. La composición del aspecto 53 en donde un efecto secundario del agente dopaminérgico disminuye al menos aproximadamente 30 % comparado con el efecto secundario sin la nicotina, cuando la composición se administra a un animal.
- 55 55. La composición del aspecto 54 en donde dicha composición se administra a un individuo cada vez que un agente dopaminérgico se administra a un individuo.
56. La composición del aspecto 54 en donde la liberación de nicotina de dicha composición farmacéutica reduce dicho efecto secundario.
- 60 57. La composición del aspecto 53 en donde dicha composición comprende nicotina en un líquido o gel dentro de una cápsula.
58. Un método de disminuir un efecto secundario del tratamineto con un agente dopaminérgico que comprende administrar a un humano que necesita de un tratamiento con un agente dopaminérgico una cantidad efectiva de un agonista del receptor nicotínico en combinación con dicho agente dopaminérgico, en donde la cantidad de agonista del receptor nicotínico es suficiente para reducir un efecto secundario de dicho agente dopaminérgico.

59. El método del aspecto 58 en donde la cantidad de agonista del receptor nicotínico es suficiente para reducir dicho efecto secundario al menos aproximadamente 30 % comparado con el efecto secundario sin dicho agonista del receptor nicotínico.
- 5 60. El método del aspecto 58 en donde dicho efecto secundario es discinesia.
61. El método del aspecto 58 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α o un receptor nicotínico que contiene al menos una subunidad α y al menos una subunidad β .
62. El método del aspecto 61 en donde dicha subunidad α se selecciona del grupo que consiste en $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, y $\alpha 10$ y en donde dicha subunidad β se selecciona del grupo que consiste en $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$.
- 10 63. El método del aspecto 62 en donde dicha subunidad α se selecciona del grupo que consiste en $\alpha 3$, $\alpha 4$ o $\alpha 6$.
64. El método del aspecto 58 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende subunidades seleccionadas del grupo que consiste en $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 5\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 6\beta 2\beta 3$ y $\alpha 4\alpha 2\beta 2$.
65. El método del aspecto 58 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende subunidades seleccionadas del grupo que consiste en $\alpha 4$ y $\alpha 7$.
66. El método del aspecto 58 en donde dicho agonista se selecciona del grupo que consiste en una molécula orgánica o inorgánica, compleja o simple, un péptido, una proteína, un oligonucléotido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, y una toxina.
- 20 67. El método del aspecto 58 en donde dicho agonista se selecciona del grupo que consiste en nicotina, conotoxinMII, epibatidina, A-85380, citisina, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21 y vareniclina.
68. El método del aspecto 67 en donde dicho agonista es nicotina.
69. El método del aspecto 58 en donde dicho agente dopaminérgico comprende un precursor de dopamina o un agonista del receptor de dopamina.
- 25 70. El método del aspecto 58 en donde dicho agente dopaminérgico comprende levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos.
71. El método del aspecto 70 en donde dicho agente dopaminérgico es levodopa.
72. El método del aspecto 58 en donde dicho agente humano sufre de una afección seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson y Alzheimer.
- 30 73. El método del aspecto 72 en donde dicha afección es la enfermedad de Parkinson.
74. El método del aspecto 73 en donde que además comprende un tercer agente.
75. El método del aspecto 74 en donde dicho tercer agente se usa para lograr un efecto terapéutico en combinación con el agente dopaminérgico o para tratar un efecto secundario del agente dopaminérgico.
- 35 76. El método del aspecto 58 en donde dicha administración comprende una sola dosis de dicho agente dopaminérgico y dosis simple o múltiples de dicho agonista del receptor nicotínico.
77. El método del aspecto 58 en donde dicha administración comprende dosis múltiples de dicho agente dopaminérgico y dosis simple o múltiples de dicho agonista del receptor nicotínico.
78. El método del aspecto 58 en donde dicha administración comprende la administración simultánea de dicho agente dopaminérgico y dicho agonista del receptor nicotínico en la misma forma de dosificación o la administración simultánea en formas de dosificación separadas.
- 40 79. El método del aspecto 58 en donde dicha administración comprende la administración separada de dicho agente dopaminérgico y dicho agonista del receptor nicotínico.
80. El método del aspecto 58 en donde dicha administración comprende la administración simultánea de dicho agente dopaminérgico y dicho agonista del receptor nicotínico en la misma forma de dosificación.
- 45 81. El método del aspecto 58 en donde la relación molar relativa de la cantidad del agente dopaminérgico administrada y la cantidad de agonista del receptor nicotínico administrada es aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 10:1.
82. El método del aspecto 58 en donde el agonista del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para aumentar el efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, comparado con el efecto terapéutico sin el agonista del receptor nicotínico.
- 50 83. El método del aspecto 58 en donde dicho agonista del receptor nicotínico se administra conjuntamente con dicho agente dopaminérgico cada vez que dicho agente dopaminérgico se administra a dicho humano.
84. Un método de disminuir un efecto secundario del tratamiento con un agente dopaminérgico que comprende administrar a un humano que necesita de un tratamiento con un agente dopaminérgico una cantidad efectiva de nicotina en combinación con dicho agente dopaminérgico, en donde dicho agente dopaminérgico y la nicotina se administran simultáneamente a dicho humano en una composición oral.
- 55 85. El método del aspecto 84 en donde dicho efecto secundario es la discinesia.
86. El método del aspecto 84 en donde dicho humano sufre de una afección seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson y Alzheimer.
- 60 87. El método del aspecto 86 en donde dicha afección es la enfermedad de Parkinson.
88. El método del aspecto 84 que además comprende un tercer agente.
89. El método del aspecto 88 en donde dicho tercer agente se usa para lograr un efecto terapéutico en combinación con el agente dopaminérgico o para tratar un efecto secundario del agente dopaminérgico.
- 65 90. El método del aspecto 84 en donde dicha administración comprende la administración simultánea de dicho agente dopaminérgico y la nicotina en formas de dosificación separadas.

91. El método del aspecto 84 en donde dicha administración comprende la administración simultánea de dicho agente dopaminérgico y la nicotina en la misma forma de dosificación.
92. El método del aspecto 84 en donde el agonista del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir el efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 30 %.
93. El método del aspecto 92 en donde agonista del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para aumentar el efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, comparado con el efecto terapéutico sin el agonista del receptor nicotínico.
94. Un método para disminuir un efecto secundario del tratamiento con un agente dopaminérgico que comprende administrar a un humano que necesita de un tratamiento con un agente dopaminérgico una cantidad efectiva de nicotina en combinación con dicho agente dopaminérgico, en donde la nicotina reduce un efecto secundario del agente dopaminérgico.
95. El método del aspecto 94 en donde dicho efecto secundario es discinesia.
96. El método del aspecto 94 en donde dicho humano sufre de una afección seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson y Alzheimer.
97. El método del aspecto 96 en donde dicha afección es la enfermedad de Parkinson.
98. El método del aspecto 94 que además comprende un tercer agente.
99. El método del aspecto 98 en donde dicho tercer agente se usa para lograr un efecto terapéutico en combinación con el agente dopaminérgico o para tratar un efecto secundario del agente dopaminérgico.
100. El método del aspecto 94 en donde dicha administración comprende una sola dosis de dicho agente dopaminérgico y dosis simple o múltiples de nicotina.
101. El método del aspecto 94 en donde dicha administración comprende dosis múltiples de dicho agente dopaminérgico y dosis simple o múltiples de nicotina.
102. El método del aspecto 94 en donde dicha administración comprende la administración simultánea de dicho agente dopaminérgico y la nicotina en la misma forma de dosificación o la administración simultánea en formas de dosificación separadas.
103. El método del aspecto 94 en donde dicha administración comprende la administración separada de dicho agente dopaminérgico y la nicotina.
104. El método del aspecto 94 en donde dicha administración comprende la administración simultánea de dicho agente dopaminérgico y la nicotina en la misma forma de dosificación.
105. El método del aspecto 94 en donde el agonista del receptor nicotínico está presente en una cantidad suficiente para disminuir el efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 30 %, comparado con el efecto secundario sin el agonista del receptor nicotínico.
106. El método del aspecto 105 en donde la nicotina está presente en una cantidad suficiente para aumentar el efecto terapéutico de dicho agente dopaminérgico en un promedio de al menos aproximadamente 5 %, comparado con el efecto terapéutico sin el agonista del receptor nicotínico.
107. El método del aspecto 94 en donde la cantidad efectiva de dicho agente dopaminérgico es la misma que la cantidad efectiva cuando dicho agente dopaminérgico se administra solo.
108. El método del aspecto 107 en donde dicha cantidad efectiva de dicho agente dopaminérgico es una cantidad que induce discinesias.
109. El método del aspecto 94 en donde la cantidad efectiva de dicho agente dopaminérgico es 100 % a aproximadamente 75 % de la cantidad efectiva cuando dicho agente dopaminérgico se administra solo.
110. El método del aspecto 94 en donde la cantidad efectiva de nicotina es menor que 93 mg por día.
111. El método del aspecto 94 en donde un efecto en dicho efecto secundario se observa dentro de una hora después de la administración de dicho agente dopaminérgico.
112. El método del aspecto 94 en donde dicha cantidad efectiva de nicotina se administra a un individuo cada vez que se desea un efecto terapéutico en dicho individuo de dicho agente dopaminérgico.
113. El método del aspecto 94 en donde dicha cantidad efectiva de nicotina se administra al tracto gastrointestinal superior.
114. El método del aspecto 94 en donde dicha cantidad efectiva de nicotina se administra de manera que la nicotina logre un nivel en plasma de 1 - 500 ng/ml.
115. El método del aspecto 114 en donde dicho nivel en plasma se logra 0-60 minutos antes que el efecto secundario alcanza un pico.
116. El método del aspecto 114 en donde dicho nivel en plasma se logra 0 - 60 minutos antes que el agente dopaminérgico llega al torrente sanguíneo o el tejido donde se genera el efecto secundario.
117. El método del aspecto 114 en donde dicho nivel en plasma permanece constante a lo largo del tratamiento.
118. El método del aspecto 94 en donde dicha composición se administra de manera que uno o más metabolitos de nicotina logren un nivel en plasma de 1 - 500 ng/ml.
119. El método del aspecto 118 en donde dicho nivel en plasma se logra 0-60 minutos antes que el efecto secundario alcanza un pico.
120. El método del aspecto 118 en donde dicho nivel en plasma se logra 0-60 minutos antes que el agente dopaminérgico llega al torrente sanguíneo o el tejido donde se genera el efecto secundario.
121. El método del aspecto 118 en donde dicho nivel en plasma permanece constante a lo largo del tratamiento.
122. Un método para reducir las discinesias inducidas por fármacos que comprende administrar a un humano que necesita del tratamiento con un fármaco una cantidad de un agonista del receptor nicotínico suficiente para reducir las discinesias inducidas por dicho fármaco.

123. El método del aspecto 122 en donde la cantidad de agonista del receptor nicotínico es suficiente para reducir dicha discinesia al menos aproximadamente 30 %.
124. El método del aspecto 122 en donde dichas discinesias son inducidas por un tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 5 125. El método del aspecto 124 en donde dicho tratamiento de la enfermedad de Parkinson es un tratamiento con un agente dopaminérgico.
126. El método del aspecto 125 en donde dicho agente dopaminérgico comprende un precursor de dopamina o un agonista del receptor de dopamina.
- 10 127. El método del aspecto 125 en donde dicho agente dopaminérgico comprende levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos.
128. El método del aspecto 127 en donde dicho agente dopaminérgico es levodopa.
129. El método del aspecto 122 en donde dicho agonista se selecciona del grupo que consiste en una molécula orgánica o inorgánica, compleja o simple, un péptido, una proteína, un oligonucléotido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, y una toxina.
- 15 130. El método del aspecto 122 en donde dicho agonista se selecciona del grupo que consiste nicotina, conotoxinMII, epibatidina, A-85380, citisina, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21 y vareniclina.
131. El método del aspecto 130 en donde dicho agonista es nicotina.
- 20 132. El método del aspecto 122 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α o un receptor nicotínico que comprende al menos una subunidad α y al menos una subunidad β .
133. El método del aspecto 132 en donde dicha subunidad α se selecciona del grupo que consiste en $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, y $\alpha 10$ y en donde dicha subunidad β se selecciona del grupo que consiste en $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$.
- 25 134. El método del aspecto 133 en donde dicha subunidad α se selecciona del grupo que consiste en una $\alpha 3$, $\alpha 4$ o $\alpha 6$.
135. El método del aspecto 132 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende subunidades seleccionadas del grupo que consiste en $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2$, $\alpha 4\alpha 5\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 6\beta 2\beta 3$ y $\alpha 4\alpha 2\beta 2$.
- 30 136. El método del aspecto 132 en donde dicho agonista del receptor nicotínico modula un receptor nicotínico que comprende subunidades seleccionadas del grupo que consiste en $\alpha 4$ y $\alpha 7$.
137. El método del aspecto 122 en donde dicho sujeto sufre de una afección seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson y Alzheimer.
138. El método del aspecto 137 en donde dicha afección es la enfermedad de Parkinson.
- 35 139. El método del aspecto 122 en donde dicha administración comprende una sola dosis de dicho agonista del receptor nicotínico.
140. El método del aspecto 122 en donde dicha administración comprende dosis múltiples de dicho agonista del receptor nicotínico.
- 40 141. Un método de disminuir las discinesias inducidas por levodopa que comprende administrar a un humano que necesita del tratamiento una cantidad efectiva de a nicotina en combinación con una cantidad efectiva de levodopa y una cantidad efectiva de carbidopa, en donde la cantidad de nicotina es suficiente para reducir dichas discinesias y en donde la levodopa y la nicotina se administran por vía oral simultáneamente a dicho humano.
142. El método del aspecto 141 en donde la cantidad de nicotina es suficiente para reducir dicha discinesia por al menos 30 %.
- 45 143. El método del aspecto 141 que además comprende administrar una cantidad efectiva de amantadina.
144. Una tableta de múltiples capas que comprende
- una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida,
 en donde dicha capa de liberación inmediata comprende uno o más agente terapéuticos independientemente
 50 seleccionados del grupo que consiste en agonista del receptor nicotínico y el agente dopaminérgico, y dicha
 capa de liberación sostenida comprende uno o más agente terapéuticos independientemente seleccionados
 del grupo que consiste en agonista del receptor nicotínico y los agentes dopaminérgicos.
145. El método del aspecto 144 en donde dicho agente dopaminérgico comprende un precursor de dopamina o un agonista del receptor de dopamina.
- 55 146. El método del aspecto 144 en donde dicho agente dopaminérgico comprende levodopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, ropinorol, apomorfina o una combinación de estos.
147. El método del aspecto 146 en donde dicho agente dopaminérgico es levodopa.
148. El método del aspecto 144 en donde dicho agonista se selecciona del grupo que consiste en una molécula orgánica o inorgánica, compleja o simple, un péptido, una proteína, un oligonucléotido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, y una toxina.
- 60 149. El método del aspecto 144 en donde dicho agonista se selecciona del grupo que consiste nicotina, conotoxinMII, epibatidina, A-85380, citisina, lobelina, anabasina, SIB-1508Y, SIB-1553A, ABT-418, ABT-594, ABT-894, TC-2403, TC-2559, RJR-2403, SSR180711, GTS-21 y vareniclina.
150. El método del aspecto 149 en donde dicho agonista es nicotina.
- 65 151. El método del aspecto 144 donde dicha capa de liberación inmediata o dicho agente de liberación sostenida comprende además un tercer agente.

152. El método del aspecto 151 en donde dicho tercer agente se usa para lograr un efecto terapéutico en combinación con el agente dopaminérgico o para tratar un efecto secundario del agente dopaminérgico.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica que comprende nicotina y un portador farmacéuticamente aceptable para el uso en la reducción de la discinesia provocada por el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa en donde la dosis de nicotina es 1 mg a 10 mg por día.
- 10 **2.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 administrada de manera que la dosis diaria de nicotina es 1 mg.
- 15 **3.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 administrada de manera que la dosis diaria de nicotina es 3 mg.
- 4.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 administrada de manera que la dosis diaria de nicotina es 5 mg.
- 5.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 administrada de manera que la dosis diaria de nicotina es 6 mg.
- 20 **6.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 administrada de manera que la dosis diaria de nicotina es 7 mg u 8 mg.
- 7.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el tratamiento de la enfermedad de Parkinson emplea levodopa y carbidopa.

Figura 1

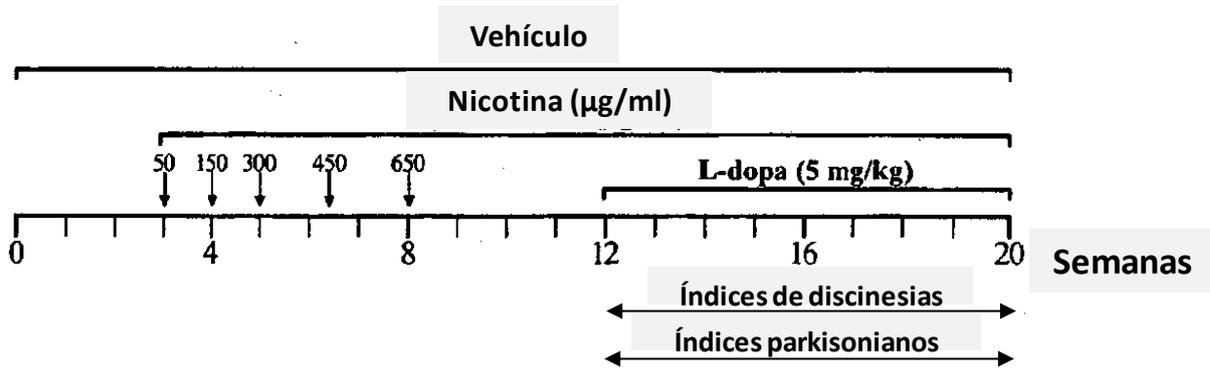


Figura 2

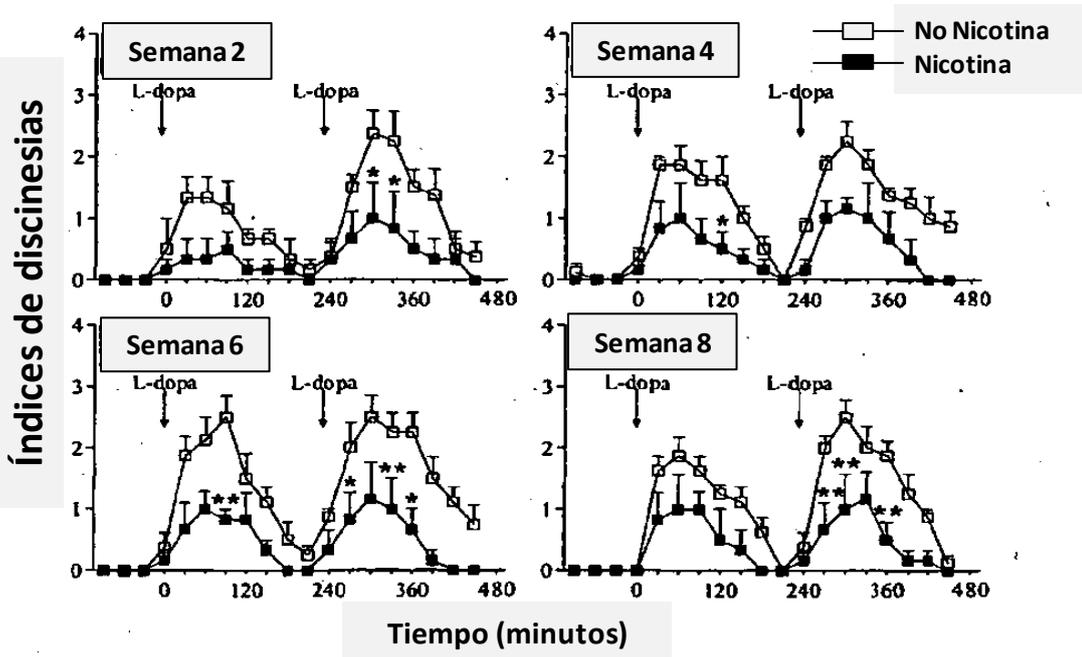


Figura 3

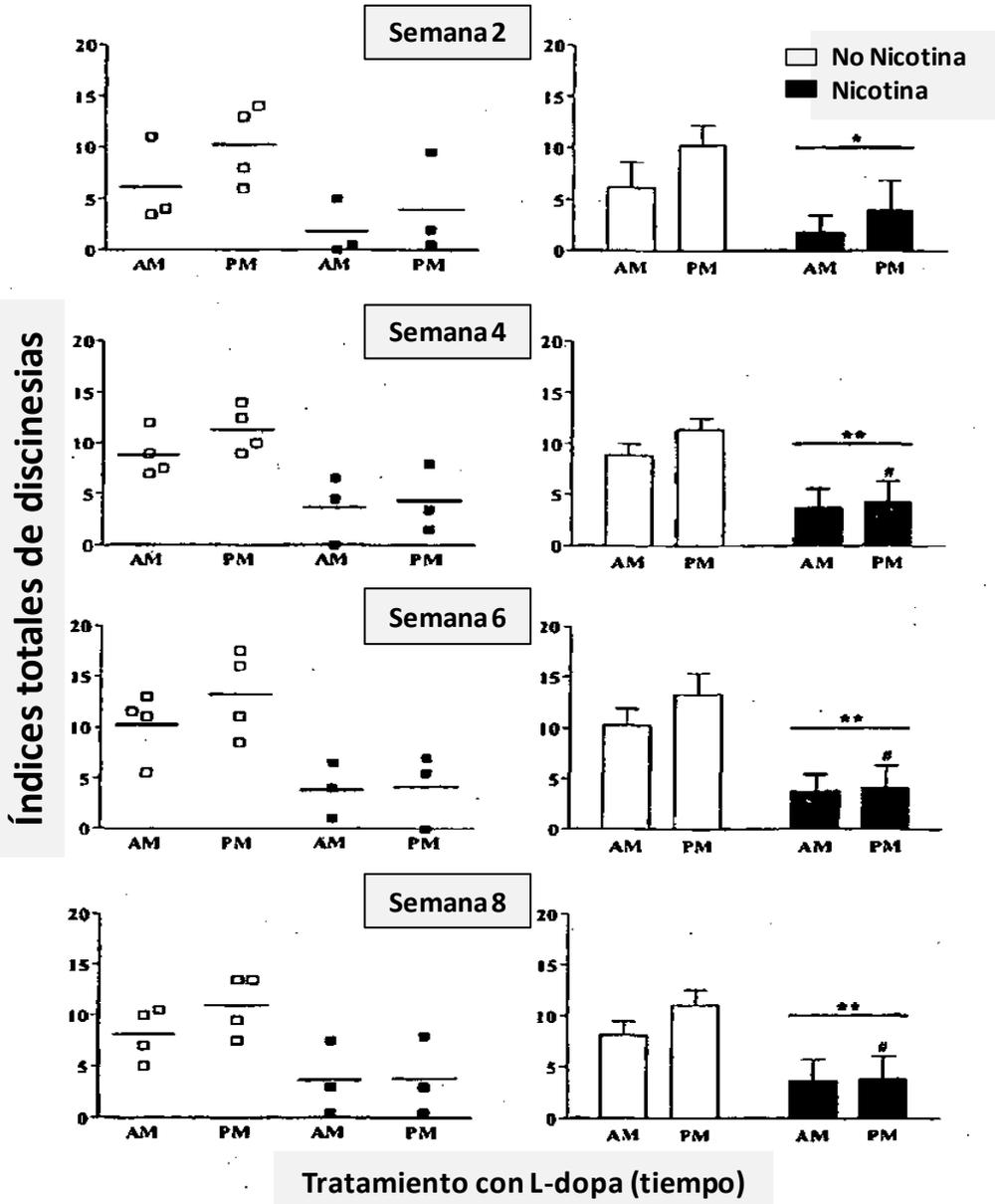


Figura 4

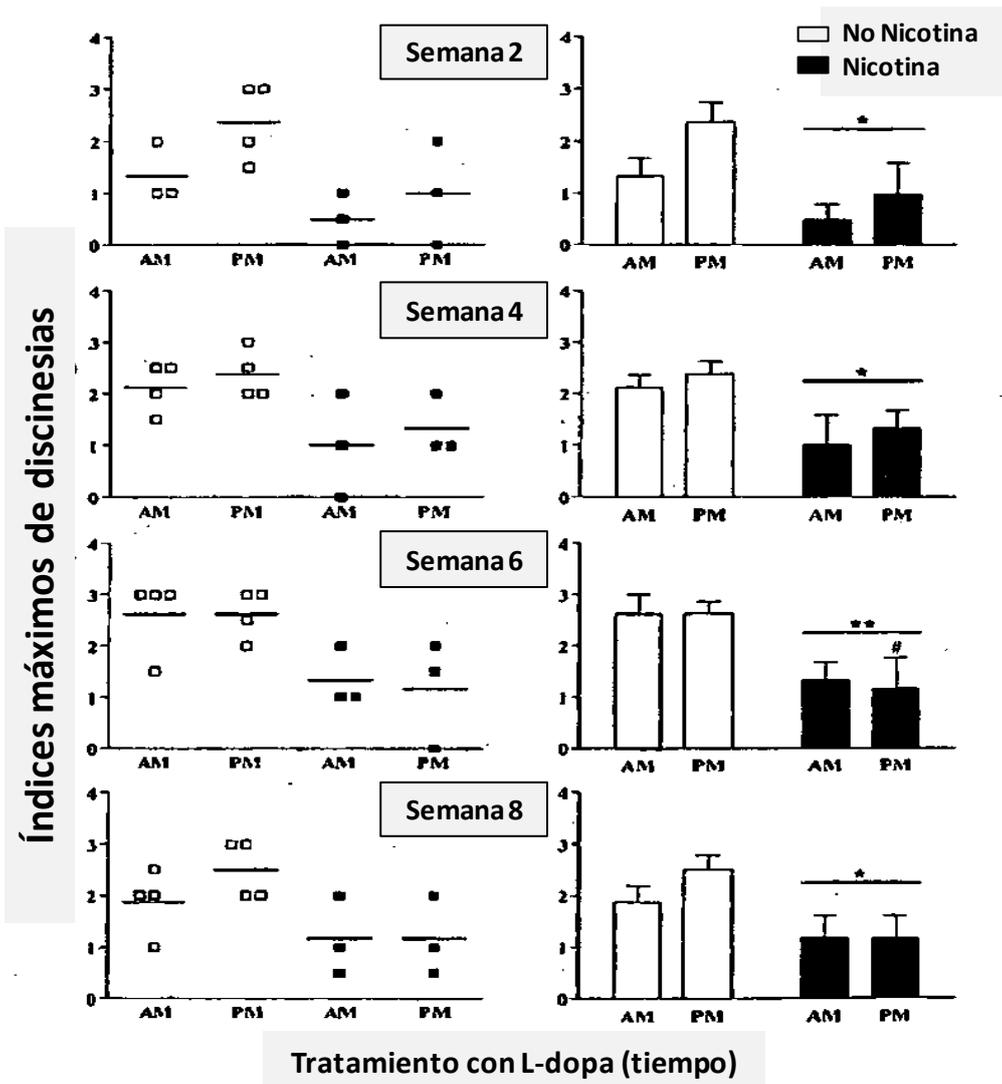


Figura 5

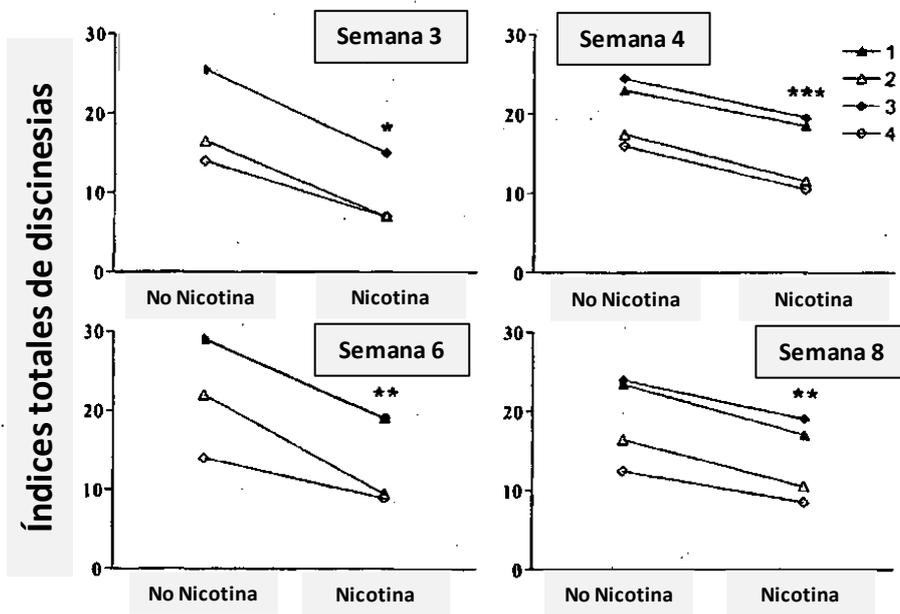


Figura 6

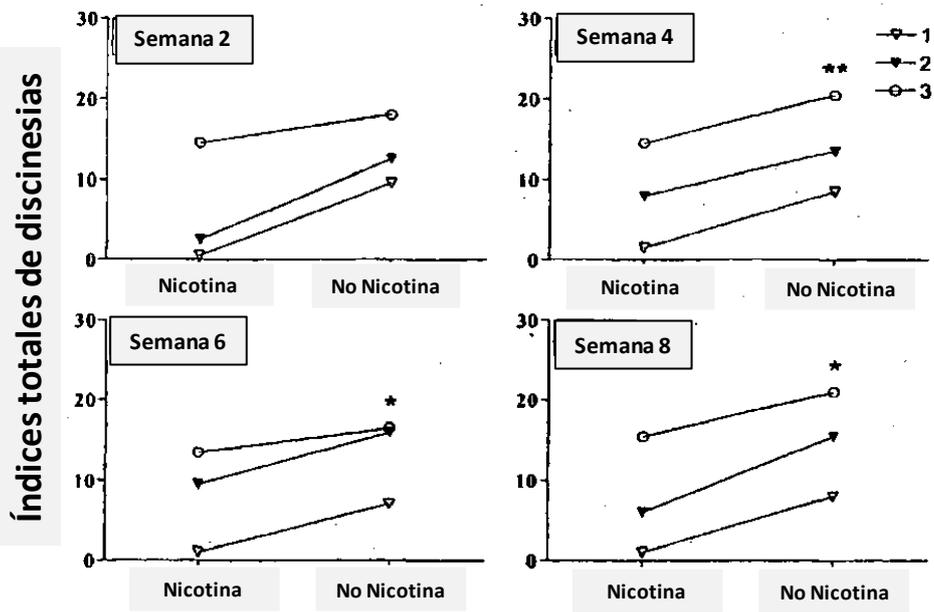


Figura 7

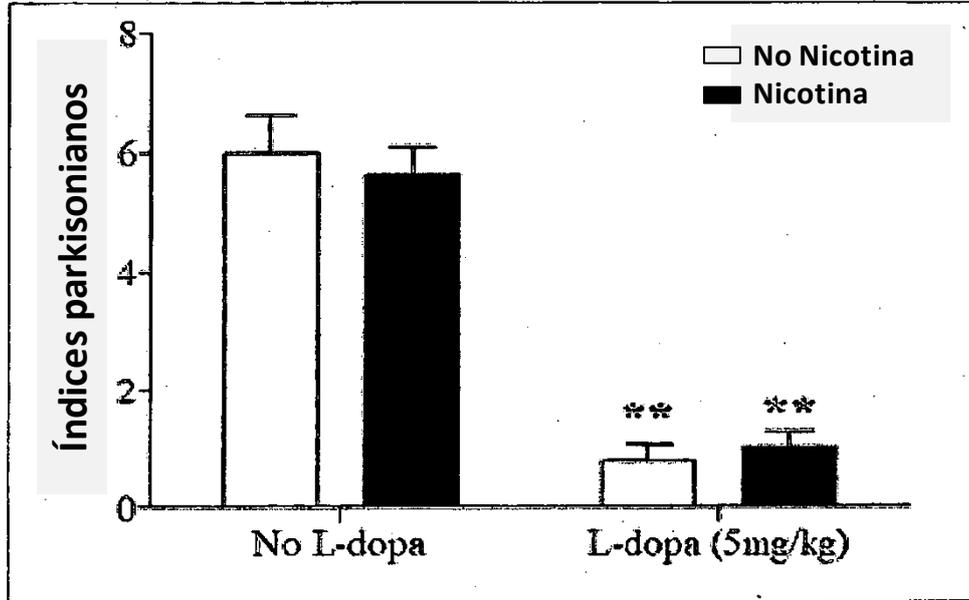


Figura 8

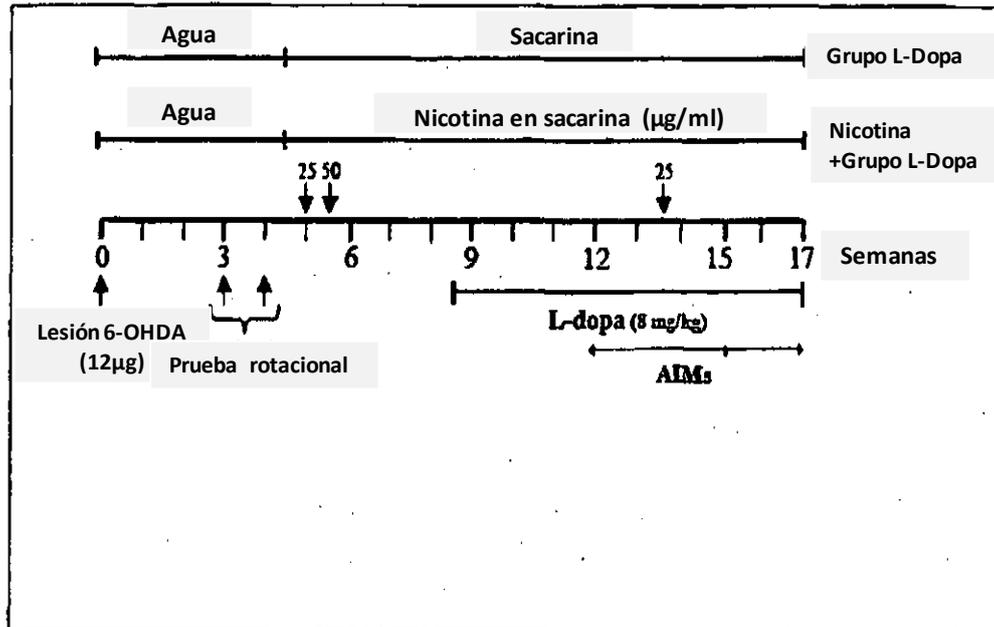


Figura 9

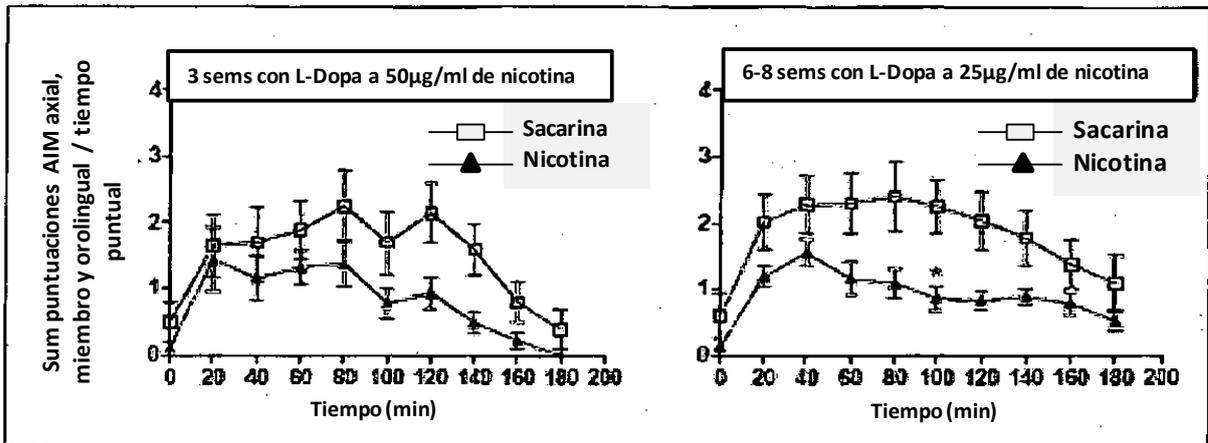


Figura 10

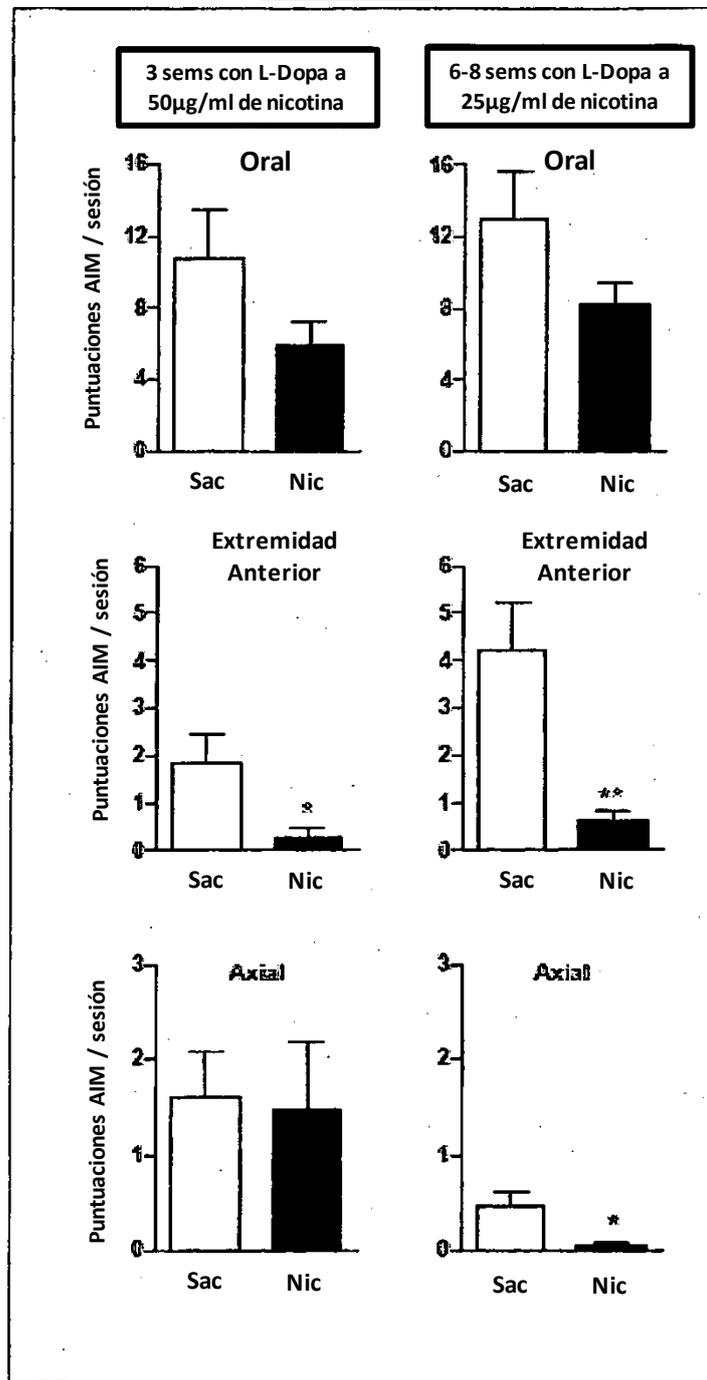


Figura 11

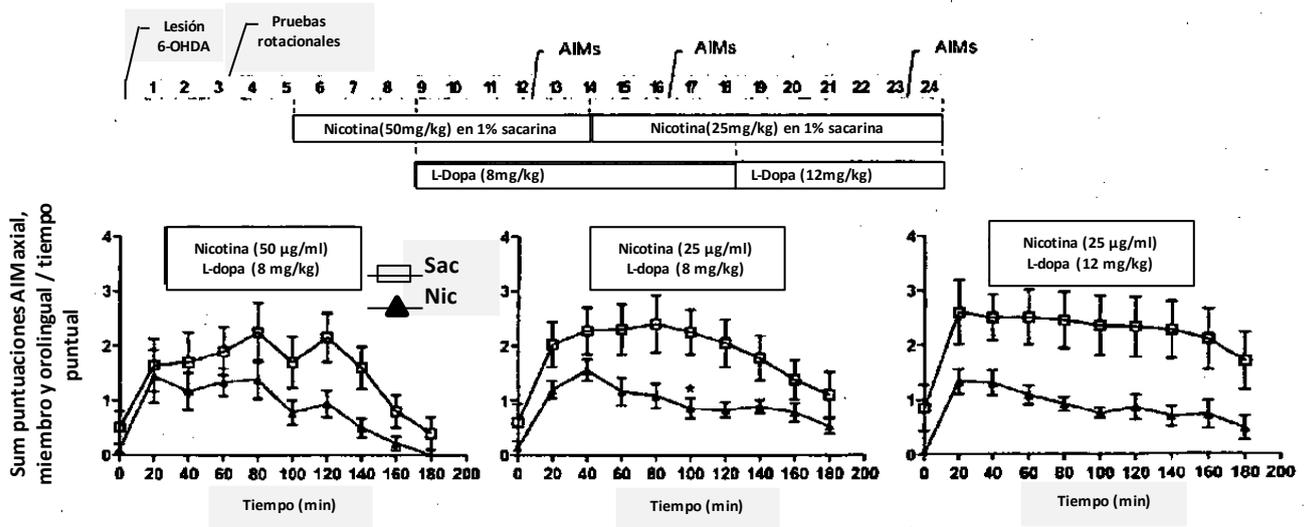


Figura 12

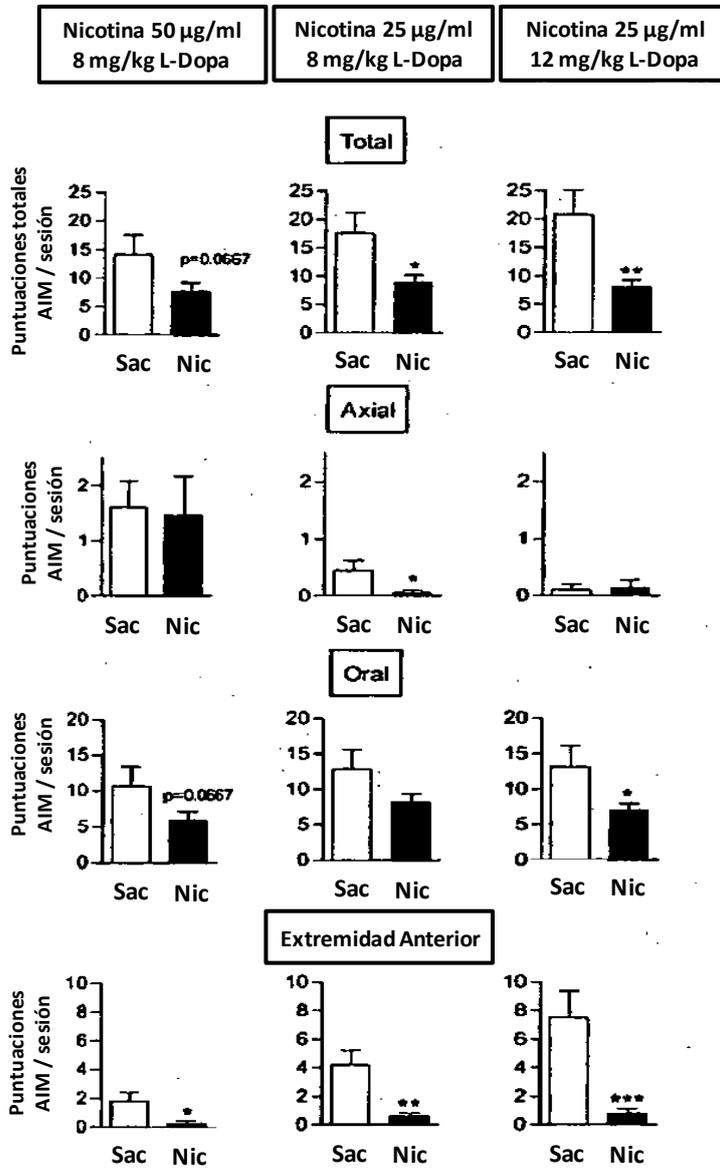


Figura 13

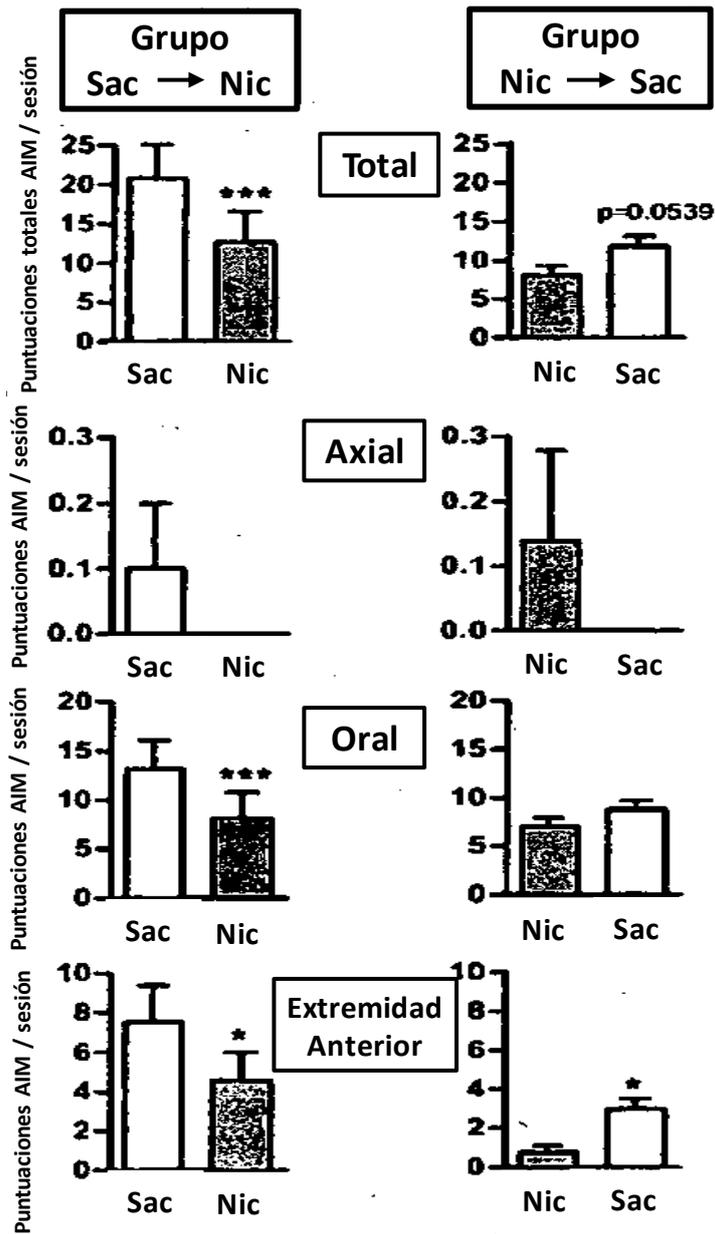


Figura 14

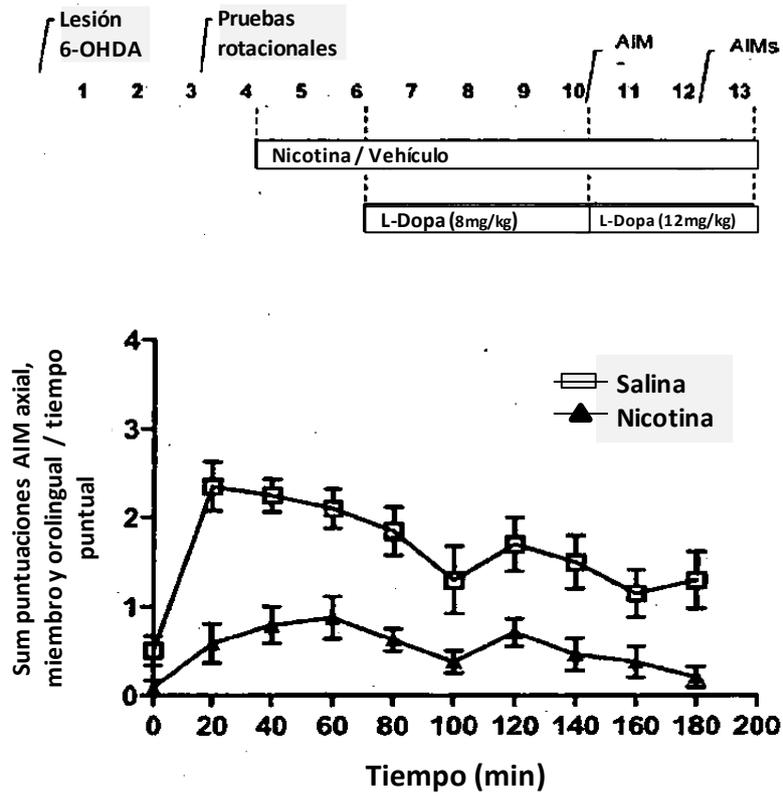


Figura 15

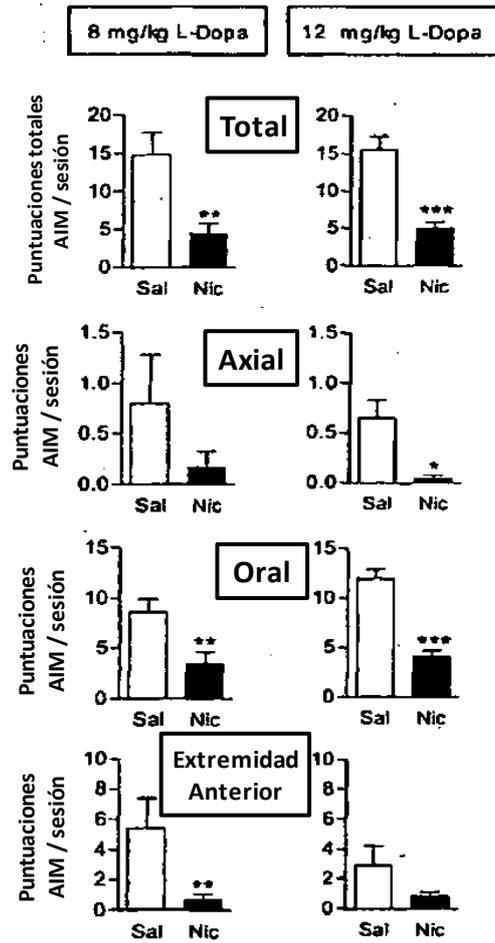


Figura 16

