

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 620**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2012 PCT/US2012/037770**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12158612**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2012 E 12722056 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2709608**

54 Título: **Composiciones para tratar la anomalía del reflejo postural causada por la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

17.05.2011 JP 2011110179

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

12.12.2016

73 Titular/es:

**LUNDBECK NA LTD. (100.0%)
4 Parkway North Suite 200
Deerfield, IL 60015, US**

72 Inventor/es:

**FUKADA, KEI y
SAKODA, SABURO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 593 620 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para tratar la anomalía del reflejo postural causada por la enfermedad de Parkinson

La presente invención se refiere a un agente terapéutico para el tratamiento de un síntoma axial (anomalía del reflejo postural) de la enfermedad de Parkinson, en particular la congelación de la marcha, mediante el uso de L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina (en adelante se abreviará como DOPS) y un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (en adelante se abreviará como COMT).

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Parkinson (PA) es una enfermedad neurodegenerativa que muestra la disfunción motora como un síntoma cardinal. Fue descrita por primera vez en 1817 por el doctor James Parkinson, y con frecuencia se desarrolla en personas de edad avanzada. Es una enfermedad extendida universalmente, con una prevalencia hoy de alrededor de 100 en 100.000 personas. En primer lugar, los estudios patomorfológicos de la enfermedad de PA revelaron la degeneración y la disminución de las células nerviosas en el sistema negro-estriado, y los estudios neurobioquímicos en la segunda mitad de los años 1950 revelaron que el neurotransmisor de los nervios en el sistema negro-estriado es la dopamina (en adelante DA), y se encontró la deficiencia severa de la DA en la enfermedad de PA. Como resultado, se ha establecido el concepto de que la enfermedad de PA es un síndrome de deficiencia de dopamina del cuerpo estriado causada por la degeneración de los nervios de DA en el sistema negro-estriado.

El concepto anterior se apoyó aún más desde que se demostró la efectividad de una terapia de administración de suplementos de DA con L-dihidroxi-fenilalanina (L-DOPA), que es un aminoácido precursor de DA. Los estudios de elucidación de la enfermedad de PA progresaron a partir de entonces, y ahora se reconoce que la enfermedad de PA también acompaña a la desnaturalización y la hipofunción de la norepinefrina (en adelante NE) en el sistema nervioso, aunque la lesión principal es la desnaturalización y la hipofunción del sistema nervioso de DA, puesto que también se observa la desnaturalización de la protuberancia locus coeruleus, que es un nervio de NE, y la disminución de DA β -hidroxilasa (en adelante DBH), que es una enzima biosintética de NE.

Los síntomas asociados con la enfermedad de PA se dividen principalmente en síntomas de las cuatro extremidades (síntomas segmentarios) y síntomas del tronco (síntomas axiales). Los síntomas segmentarios se clasifican en los síntomas de temblor y rigidez, y los síntomas axiales se clasifican en los síntomas de congelación de la marcha, trastornos de la marcha, balanceo postural anormal y así sucesivamente. El primer síndrome de los síntomas segmentarios se atribuye a la disfunción del sistema nervioso de DA, ya que la terapia con L-DOPA es eficaz para estos síntomas. Sin embargo, el último síndrome de síntomas axiales, particularmente la congelación de la marcha, incluye un tipo que responde a la terapia de L-DOPA y un tipo que no responde, donde el tipo que no responde puede ser atribuido a la amplia neurodegeneración que no es de las neuronas de dopamina.

Basándose en el mecanismo de inicio principal antes mencionado de enfermedades de PA, se ha intentado una terapia de medicamentos anterior (es decir, el uso de un activador del sistema nervioso de DA). Para ser preciso, ya que la DA misma no puede cruzar la barrera hematoencefálica (en adelante BBB), la DA administrada periféricamente no puede sustituir a la DA deficiente en el cerebro.

Por otro lado, ya que el aminoácido precursor fisiológico, L-DOPA, puede penetrar en el cerebro y se convierte allí en DA por descarboxilación por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (en adelante AADC), se puede reponer la deficiencia de DA intracerebral en la enfermedad de PA (que es el principio de la terapia con L-DOPA).

Así, la terapia con L-DOPA introducida en la década de los 70 como un método de tratamiento de la enfermedad de PA sigue siendo la principal terapia para la enfermedad de PA, y un fármaco de combinación con un inhibidor de la descarboxilasa periférica (en adelante DCI) es frecuente en la actualidad.

El fármaco de combinación con DCI inhibe la formación de DA debido a la descarboxilación en la periferia, lo que suprime los efectos secundarios causados por la DA periférica, tales como náuseas, vómitos, hipotensión, etc., así como suprime la inactivación de L-DOPA periférica. Por lo tanto, una mayor cantidad de L-DOPA se puede transferir al cerebro, y la misma dosis de L-DOPA puede mejorar el efecto y prolongar la duración de la eficacia, o el mismo efecto puede ser proporcionado por la administración de una cantidad menor. El efecto de este último caso puede considerarse un efecto economizador y DCI que proporciona tal efecto se denomina a veces un economizador.

Además, se han desarrollado como un agente terapéutico para la enfermedad de PA, una variedad de activadores del sistema nervioso de DA además de las preparaciones de L-DOPA. Es decir, se han puesto en práctica varios estimulantes de los receptores de DA, potenciadores de la liberación de DA, y activadores de L-DOPA. Estos activadores de las neuronas de DA se utilizan en lugar de las preparaciones de L-DOPA o en combinación con las mismas. Además, varios agentes anticolinérgicos que tienen una acción antitemblor han sido utilizados desde hace mucho tiempo para el tratamiento de la enfermedad de PA. Recientes nuevos medicamentos incluyen inhibidores de

monoaminooxidasa de tipo B (en adelante MAO-B) y los inhibidores de la transferasa del grupo catecol-O-metilo (en adelante inhibidores de COMT). Estos fármacos se clasifican como economizadores, ya que mejoran la eficiencia de la administración mediante la inhibición de una reacción enzimática que inactiva L-DOPA y genera DA. La entacapona, que es un inhibidor de la COMT recientemente introducido en el mercado, se aprobó para una indicación de mejora de la disminución de la duración de la eficacia debido a una administración a largo plazo en la terapia con L-DOPA y variación diurna (conocido como "fenómeno de deterioro de fin de dosis"), donde un medicamento de repente se vuelve ineficaz.

Basándose en el mecanismo de aparición secundaria de la enfermedad de PA, también se ha probado un agente terapéutico para la enfermedad de PA como un activador del sistema nervioso de NE. Entre ellos, DOPS (nombre general, Droxidopa) tiene una posición única.

Mientras DOPS es un aminoácido no fisiológico, es un aminoácido precursor de NE que es descarboxilado por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC) y se convierte en la NE fisiológica. Es decir, se supone que el aminoácido aromático DOPS penetra en el cerebro, se convierte en NE dentro del cerebro, repone la NE intracerebral y contribuye al tratamiento de la enfermedad de PA.

Por otra parte, la terapia de L-DOPA no proporciona un efecto significativo en los síntomas axiales tales como la congelación de la marcha en la enfermedad de PA. Por lo tanto, Narabayashi et al. (Proc. Japon Acad., 57, Serie B, Nº. 9, 351-354 (1981)) postularon que estos síntomas axiales podrían deberse a una disfunción del sistema nervioso de NE. Para activar el sistema nervioso de NE, probaron la administración de DOPS racémico a pacientes con la enfermedad de PA con el "síntoma de congelación de la marcha", y clínicamente observaron su efecto por primera vez.

En Japón, el efecto fue estudiado de forma continua mediante el uso de DOPS en una forma ópticamente activa, y DOPS finalmente fue aprobado en 1989 sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos significativamente superiores a los del placebo, en una comparación de doble ciego utilizando un placebo como control (ver Narabayashi et al., "clinical evaluation " vol 15 (No. 3) 423-457 (1987): Clin Eval, 15: 423-457, 1987, Octubre). Sin embargo, la tasa de eficacia de DOPS no era necesariamente alta. Por lo tanto, en las directrices de la enfermedad de PA de Sociedades Neurológica Japonica, DOPS es considerado como un medicamento para probarse opcionalmente, y su efectividad ha sido cuestionada fuera de Japón.

La razón para el efecto limitado de DOPS se considera que es atribuible a la baja eficiencia de conversión de DOPS como un precursor de amina para NE en comparación con L-DOPA. Es decir, en comparación con L-DOPA, la tasa de reacción de descarboxilación de DOPS es baja, y la transferibilidad de DOPS en el cerebro es baja, basado en los hechos, se ha documentado un informe negativo sobre que no puede considerarse a DOPS como un aminoácido precursor del NE intracerebral (véase G. Bartholini et al, J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 193, 523 - 532 (1975)).

En vista de lo anterior, se desea el desarrollo de un agente terapéutico y un método de tratamiento para la mejora y el tratamiento de los síntomas axiales (en particular, la congelación de la marcha) de los pacientes con la enfermedad de PA, para los que la terapia con L-DOPA es ineficaz.

Compendio de la invención

El problema de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para el tratamiento de los síntomas axiales (es decir, trastorno de la marcha, balanceo postural anormal, y, en particular, la congelación de la marcha) de los pacientes con la enfermedad de Parkinson, para los que varios activadores del nervio de DA tales como preparaciones de L-DOPA son ineficaces, el cual contiene DOPS y un inhibidor de la COMT. Un "activador del nervio de DA" se entiende que se refiere a un compuesto que aumenta los niveles de DA en el sistema nervioso central (SNC) o un compuesto que estimula los receptores de DA independientemente de los niveles de DA.

La presente exposición surge de un trabajo de largo plazo que incluye el tratamiento de pacientes con enfermedad de PA, y la divulgación incorpora diversos estudios realizados por los inventores, con especial foco puesto en la mejora y el tratamiento de los síntomas axiales (en particular, la congelación de la marcha), para lo cual las preparaciones de L-DOPA son ineficaces. En primer lugar, los presentes inventores han preparado recientemente una EVA (escala visual analógica) de congelación de la marcha como una medida de evaluación para clarificar los cambios patológicos mediante una evaluación precisa de un efecto del tratamiento sobre los síntomas axiales (en particular, la congelación de la marcha) de los pacientes con enfermedad de PA, y han hecho una evaluación basada en ella.

Como resultado, se encontró que los síntomas axiales (en particular, la congelación de la marcha) de los pacientes con enfermedad de PA pueden ser notablemente mejorados mediante la adición de un inhibidor de la COMT y el uso del mismo en combinación con una preparación de L-DOPA, en lugar de utilizar DOPS individualmente. También se

ha observado que un uso combinado de solamente DOPS y un inhibidor de la COMT es eficaz incluso cuando no se utiliza una preparación de L-DOPA en combinación.

5 Como resultado de lo anterior, los presentes inventores han encontrado que una administración combinada de DOPS y un inhibidor de la COMT permite la mejora y el tratamiento eficaz de los síntomas axiales (en particular, la congelación de la marcha) de los pacientes con enfermedad de PA. La presente exposición se basa en estos hallazgos.

La presente invención, en diversas realizaciones, abarca lo siguiente.

10 (1) Un agente terapéutico para el tratamiento de un síntoma axial de un paciente con la enfermedad de PA, que es la combinación de DOPS y un inhibidor de la COMT (en la misma formulación o en formulaciones separadas), o un uso combinado de DOPS y un inhibidor de la COMT.

(2) El agente terapéutico de la anteriormente mencionada (1), en donde la combinación incluye además un activador del nervio de DA (los tres en la misma formulación, dos de los tres en la misma formulación, o los tres en formulaciones separadas), o el uso combinado incluye además un activador del nervio de DA.

15 (3) El agente terapéutico de la anteriormente mencionada (1) o (2), en donde el activador del nervio de DA es una preparación de L-DOPA.

(4) El agente terapéutico de una cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (3), en donde el paciente con enfermedad de PA muestra un síntoma de un nivel moderado o más alto.

(5) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (4), en donde el paciente con enfermedad de PA cae bajo alguna de los siguientes situaciones

20 a) un paciente de Parkinson de grado III o superior en la escala de Hoehn y Yahr (en lo sucesivo, H & Y) y síntomas de congelación de la marcha, que es diagnosticado por un médico a cargo que "se congela a menudo" o "se congela siempre" en el estado de off según la escala de evaluación de la congelación de la marcha (EVA),

b) un paciente con enfermedad de PA a quien se administra no menos de 200 mg/día de L-DOPA en 3-6 porciones por día.

25 (6) El agente terapéutico de una cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (5), en donde el paciente de PA cae bajo todas las situaciones antes mencionadas a) y b).

(7) El agente terapéutico de la anteriormente mencionada (1), en donde el paciente de PA no responde a una preparación de L-DOPA.

30 (8) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (7), en donde el inhibidor de la COMT es la entacapona, tolcapona, o nitecapona.

(9) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (8), el cual es una combinación de una preparación de L-DOPA, DOPS y entacapona.

(10) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (9), en donde la combinación es para la administración simultánea.

35 (11) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (10), en donde la dosis de DOPS es de 300 a 1200 mg/día.

(12) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (10), en donde la dosis de DOPS es de 300 a 900 mg/día.

40 (13) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (10), en donde la dosis del inhibidor de la COMT es de 150 a 1200 mg/día.

(14) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (10), en donde la dosis de inhibidor de la COMT es de 150 a 600 mg/día.

(15) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (14), en donde DOPS y entacapona son cada uno para su uso a 100 mg/dosis en combinación con la preparación de L-DOPA.

45 (16) El agente terapéutico de cualquiera de las anteriormente mencionadas (1) a (15), en donde el síntoma axial es la congelación de la marcha.

(23) La combinación de L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y un inhibidor de la COMT (en la misma formulación o en formulaciones separadas) para su uso en el tratamiento de un síntoma axial de la enfermedad de Parkinson en un paciente que muestra el síntoma axial de la enfermedad.

5 (24) La combinación según la anteriormente mencionada (23), en donde el inhibidor de la COMT se selecciona del grupo que consiste de entacapona, tolcapona, y nitecapona.

(25) La combinación según la anteriormente mencionada (23) o (24), que comprende además un activador del nervio de dopamina (los tres en la misma formulación, dos de los tres en la misma formulación, o los tres en formulaciones separadas).

10 (26) La combinación según una cualquiera de las anteriormente mencionadas (23) - (25), en donde el activador del nervio de dopamina comprende L-DOPA.

(27) La combinación según cualquiera de las anteriormente mencionadas (23) - (26), en donde el paciente muestra el síntoma axial de la enfermedad a un nivel moderado o más alto, como se indica por la puntuación de la escala de Hoehn y Yahr de no menos de III o el grado de capacidad para la vida diaria de no menos de II.

15 (28) La combinación según cualquiera de las anteriormente mencionadas (23) - (27) en donde el síntoma axial mostrado por el paciente se selecciona del grupo que consiste en trastornos de la marcha, balanceo postural anormal, y, congelación de la marcha.

20 (29) La combinación según cualquiera de las anteriormente mencionadas (23) - (28), en donde el paciente muestra una puntuación en la escala de Hoehn y Yahr de III o superior, muestra el síntoma axial de bloqueo de la marcha, y se diagnostica que se "congela a menudo" o "se congela siempre" en el estado de off según se evaluó en la escala de evaluación de la marcha.

(30) La combinación según una cualquiera de las anteriormente mencionadas (23) - (29), en donde el paciente ha sido previamente diagnosticado como que no responde a la terapia con L-DOPA.

25 (31) La combinación según una cualquiera de las anteriormente mencionadas (23) - (30), en donde la combinación comprende una preparación de L-DOPA, L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, y entacapona.

30 Como se describe adicionalmente en este documento, el agente terapéutico de la presente invención es muy eficaz como un agente terapéutico para los síntomas axiales de los pacientes con enfermedad de PA (en particular, los pacientes con enfermedad de PA que no responden a una preparación de L-DOPA), para los que un método de tratamiento eficaz no ha sido encontrado. Es decir, un estudio clínico que usa una evaluación de la escala de congelación de la marcha (EVA) ha mostrado que el agente terapéutico de la presente invención es eficaz para el tratamiento de los síntomas axiales de la enfermedad de PA (particularmente la congelación de la marcha) y, como resultado, el agente terapéutico de la presente invención se considera que tiene muchas posibilidades de convertirse en el estándar de un método para el tratamiento de pacientes que muestran los síntomas axiales de la enfermedad de PA. De lo anterior, se considera el método de tratamiento de la presente invención tiene una alta prioridad en términos de utilidad en la estrategia de tratamiento del síndrome de PA.

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 muestra la escala de evaluación de la congelación de de la marcha (EVA) en la presente invención. La evaluación patológica de los pacientes con enfermedad de PA utilizando esta escala ha permitido las evaluaciones farmacológicas más adecuadas.

Descripción detallada

40 En la presente invención, "DOPS" se refiere a L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, también conocida como L-treo-DOPS, y abarca las sales y solvatos de DOPS farmacéuticamente aceptables. DOPS en la presente invención se administra típicamente de manera simultánea con el inhibidor de COMT mencionado a continuación, y la dosis es, por ejemplo, de 300 a 1.200 mg/día, preferiblemente de 300 a 900 mg/día, más preferiblemente de 300 a 600 mg/día. DOPS en la presente invención se pueden administrar en de 3 - 6 porciones por día según los síntomas. DOPS se puede administrar como una composición de liberación sostenida (por ejemplo, una vez al día o dos veces al día). DOPS también se puede administrar como una composición de liberación inmediata (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, o seis veces al día). DOPS se puede administrar en una forma de liberación sostenida y de liberación inmediata combinadas.

50 En la presente invención, el "activador del nervio de DA" se refiere a un medicamento que activa los receptores de DA o aumenta los niveles de dopamina en el sistema nervioso central. Los nuevos activadores de DA eficaces que

5 se pueden utilizar según la presente invención incluyen, por ejemplo, L-DOPA (Dopaston®), agente de combinación de L-DOPA/carbidopa (Neodopaston®, Menesit®), agente de combinación de L-DOPA/benserazida (Madopa®), cabergolina (Cabaser®), bromocriptina (Parlodel®) y amantadina (Symmetrel®). Activadores del nervio de DA preferidos son preparaciones de L-DOPA como la L-DOPA (Dopaston®) y el agente de combinación de L-DOPA/carbidopa (Neodopaston®).

En la presente invención, la "preparación de L-DOPA" no está particularmente limitada, siempre y cuando se trate de una preparación conocida que contenga L-DOPA. Por ejemplo, la preparación de L-DOPA y carbidopa y la preparación de L-DOPA e hidroclicloruro de benserazida pueden ser mencionadas.

10 En la presente invención, " el inhibidor de la transferasa del grupo de catecol-O-metilo (COMT)" se refiere a un agente que suprime la actividad de COMT, que es una enzima capaz de metilar el grupo hidroxilo en posición 3 del anillo catecol. Ya que COMT es bien conocida por catabolizar L-DOPA y DA, un inhibidor de la COMT es actualmente utilizado para mantener la persistencia de la L-DOPA fuera del cerebro y aumentar la actividad de DA en el cerebro.

15 Inhibidores de la COMT ya utilizados para tal terapia de L-DOPA, y medicamentos generalmente reconocidos como inhibidores de la COMT se pueden utilizar de manera similar en la presente invención.

Los ejemplos representativos de inhibidor de COMT para ser utilizado en combinación con DOPS en la presente invención incluyen entacapona (Comtan®), tolcapona (Tasmar®) y nitecapona.

20 En la presente invención, un inhibidor de la COMT es administrado en combinación con DOPS. La dosis de los mismos es, por ejemplo, de 150-1200 mg/día, preferiblemente de 150 a 600 mg/día, más preferiblemente de 150 a 300 mg/día. Igual que DOPS en la presente invención, se puede administrar en 3 - 6 porciones por día según el síntoma.

25 Hay informes sobre la eficacia de un agente de combinación de DOPS y un inhibidor de la COMT cuando se administra al modelo animal de rata de trastorno de estado de ánimo, trastorno del sueño o trastorno de déficit de atención, modelo animal de rata de la hipotensión mediada neuralmente, y modelo animal de rata del síndrome de fibromialgia (véase las publicaciones de los Estados Unidos. N° 2008/0221170, N° 2008/0227830 y N° 2009/0023705). Sin embargo, no hay ninguna descripción conocida relacionada con el tratamiento de la congelación de la marcha en los pacientes de PA, ni hay ninguna descripción relacionada con las dosis apropiadas de DOPS y un inhibidor de la COMT para el tratamiento de la congelación de la marcha.

30 En la presente invención, el término "pacientes con enfermedad de Parkinson (PA)" significa pacientes afectados con la enfermedad de Parkinson. Según el Manual Merck (18ª edición), la enfermedad de Parkinson se describe como una enfermedad idiopática, lentamente progresiva y degenerativa del SNC caracterizada por síntomas tales como la bradicinesia, acinesia, rigidez muscular, temblor de reposo, e inestabilidad postural. En la enfermedad de Parkinson, las neuronas pigmentadas de la sustancia negra, el locus ceruleus, y otros grupos de células dopaminérgicas del tronco cerebral desaparecen. La pérdida de neuronas de la sustancia negra, que se proyectan hacia el núcleo caudado y el putamen, agota la DA en estas áreas. La causa es desconocida.

35 Los síntomas comúnmente observados en la enfermedad de Parkinson son la bradicinesia (el movimiento lleva su tiempo), rigidez muscular (el músculo se vuelve rígido), y temblor (agitación). Todos estos síntomas no siempre surgen y, en algunos casos, sólo se manifiesta temblor o sólo el movimiento se vuelve lento. Puesto que el movimiento se vuelve lento, por ejemplo, los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan síntomas de dificultad para girar en la cama y se precisa más tiempo para levantarse de la cama; sin embargo, normalmente no se ven parálisis motora y debilidad de las extremidades. Puesto que el músculo se vuelve rígido y el movimiento se vuelve menor, los pacientes con más frecuencia tienden a permanecer sentados con la espalda redonda. En cuanto a la agitación, se ve típicamente el síntoma de temblor de una mano o de la pierna cuando están en reposo, pero el nivel varía de pacientes sin temblor a aquellos con temblor persistente de las dos manos. El temblor es uno de los
40 síntomas de los pacientes que más les preocupa, pero el nivel del temblor se considera generalmente que no tiene mucha relación con la gravedad de la enfermedad.

45 Estos síntomas se dice que son tres síntomas principales, y a medida que los síntomas progresan, los pacientes tienden a caerse con facilidad. Esto se considera que es debido a la interrupción del equilibrio del cuerpo que conduce a la alteración del mecanismo de equilibrio que guarda al cuerpo de caer (reflejo postural) (trastorno del reflejo postural).

50 Se desarrolla la inestabilidad postural, lo que resulta en alteraciones de la marcha. Los pacientes tienen dificultad para comenzar a caminar, girar y detenerse; la marcha se convierte en arrastrar los pies con pasos cortos, y los brazos se mantienen en flexión hasta la cintura, y no se balancean con la zancada. Los pasos pueden acelerar de forma inadecuada, y los pacientes pueden echar a correr para no caerse (festinación). Se ve una tendencia a caerse

hacia adelante (propulsión) o hacia atrás (retropulsión), cuando el centro de gravedad se desplaza como resultado de la pérdida de los reflujos posturales.

5 En la presente invención, los "síntomas axiales" se refiere a, de los síntomas anteriormente mencionados de la enfermedad de Parkinson, la disminución de la rotación de eje del cuerpo y la disfunción axial. Es decir, se refiere a los síntomas del trastorno de movimientos como el movimiento de girarse en la cama y el movimiento de levantarse de la cama y el cambio de dirección durante la marcha.

10 En la presente invención, el "síntoma de un nivel moderado o más alto" se refiere a pacientes que muestran la congelación de la marcha y el trastorno de mantenimiento postural, por ejemplo, los pacientes con síntomas de un nivel moderado o grave, tales como tener un grado de clasificación de la severidad H & Y de no menos de III y/o un grado de capacidad para la vida diaria de no menos de II.

15 En la presente invención, la "escala de evaluación de la congelación de la marcha (EVA)" se refiere a un método de evaluación subjetiva de la congelación de la marcha según la escala visual analógica (EVA), y la evaluación según la escala mostrada en la figura 1y el método de evaluación descrito en el Ejemplo 4. De manera convencional, EVA se utiliza a menudo para la evaluación de la sensación subjetiva de los sujetos como "dolor" y "fatiga", y su fiabilidad y validez han sido confirmadas por Rigakuryoho Kagaku, 21 (1): 31-35, (2006).

20 Por otra parte, como un método de evaluación unificado para la evaluación completa de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, se formó en 1987 la escala unificada de puntuación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) y es ampliamente utilizada en todo el mundo, principalmente para la evaluación en ensayos clínicos, ya que permite la evaluación detallada en comparación a la clasificación H&Y. El síntoma de congelación de la marcha se mide generalmente con la UPDRS. Sin embargo, incluye demasiados elementos de evaluación para la evaluación de la eficacia relativa a la mejora de la congelación de la marcha en la medida en que una evaluación adecuada de la congelación de la marcha es difícil. El uso de EVA ha permitido una evaluación adecuada de calidad de vida (CdV) relacionada con la congelación de la marcha. Como resultado, el efecto de un medicamento para la congelación de la marcha ahora se puede evaluar de manera apropiada. De forma beneficiosa, el tratamiento según la invención puede mejorar la puntuación de EVA por al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, o al menos 40%.

Los compuestos de agentes activos descritos en este documento se pueden administrar en la forma química de materia prima o como una o más composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden comprender los compuestos farmacéuticamente activos, o sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

30 La composición puede comprender una única composición que contiene todos los agentes activos. Alternativamente, la composición puede comprender múltiples composiciones que comprenden agentes activos separados pero destinadas a ser administradas de forma simultánea, en sucesión, o en otro período definido de proximidad. Los compuestos de agente activo se pueden combinar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por lo tanto y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o excipientes. Los vehículos deberían ser aceptables en que sean compatibles con cualesquiera otros agentes de la composición y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Un vehículo también puede reducir cualquier efecto secundario indeseable del agente. Tales vehículos son conocidos en la técnica. Véase, Wang et al. (1980) J. Parent. Drug Assn. 34 (6): 452-462. Las composiciones pueden incluir composiciones de corto plazo, de inicio rápido, de offset rápido, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación retardada, y de liberación pulsátil, siempre que las composiciones consigan la administración de un compuesto como se describe en el presente documento. Véase Remington Pharmaceutical Sciences (18ª edición; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, 1990). Las composiciones pueden ser para cualquiera de administración oral, parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intra-articular, intra-sinovial, intratecal, intra -arterial, intracardiaca, subcutánea, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, y transdérmica), tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), vaginal, uretral y rectal. La administración también puede ser a través de pulverización nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna, bomba de infusión, o mediante catéter, cánula, globo u otro dispositivo de administración. Las composiciones se pueden preparar combinando (por diversos métodos), los compuestos activos de la invención con un vehículo adecuado u otro adyuvante, que puede consistir en uno o más ingredientes. La combinación de los agentes activos con el uno o más adyuvantes se trata después físicamente para presentar la composición en una forma adecuada para la administración (por ejemplo, dándole forma de un comprimido o formando una suspensión acuosa), tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos y obleas (incluyendo de disolución rápida o efervescente), conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo. Las composiciones también pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como una emulsión líquida (aceite-en-agua y agua en aceite). Los agentes activos también se pueden administrar como un bolo, electuario, o pasta. En general se entiende que los métodos de preparación de las formas de dosificación anteriores se conocen generalmente en la técnica, y cualquier tal método sería adecuado para la preparación de las formas de dosificación respectivas para su uso en la administración de las composiciones según la presente invención.

EJEMPLOS

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos y ejemplo experimental.

Ejemplo 1

5 Efecto del tratamiento del agente terapéutico de la presente invención en pacientes con la enfermedad de PA con el fenómeno de deterioro de fin de dosis

(1) Paciente objeto del tratamiento

Un paciente de PA con gravedad de grado III en H & Y (mostrando el fenómeno de deterioro de fin de dosis y bloqueo de la marcha en el estado on): mujer de 56 años de edad (duración de la enfermedad 19 años).

(2) Pruebas clínicas y resultados

10 Se administró una preparación de L-DOPA (Menesit, 400 mg/día) en 7 porciones, un agonista de dopamina (Permax®, 750 µg/día) en 3 porciones, un inhibidor selectivo de MAO-B (FP, 5 mg/día) en 2 porciones, y un fármaco anticolinérgico (Artane, 3 mg/día) en 3 porciones. Sin embargo, se observaron el fenómeno de deterioro de fin de dosis y bloqueo de la marcha en el estado on. La caída ocurría una vez al mes.

15 Cuando se administró la preparación de L-DOPA (Menesit, 700 mg/día) en 7 porciones, DOPS (700 mg/día) y un inhibidor de la COMT (Comtan®, 700 mg/día) se administraron simultáneamente en 7 porciones cada uno. El bloqueo de la marcha desapareció en su mayoría de forma inmediata después de la administración. Además, no se produjeron caídas.

(3) Evaluación

20 En un paciente que mostraba el fenómeno de deterioro de fin de dosis y bloqueo de la marcha en el estado on debido a la ingestión a largo plazo de una preparación de L-DOPA (Menesit), los síntomas axiales pudieron ser notablemente mejorados por la administración simultánea de DOPS y Comtan® junto con la preparación de L-DOPA (Menesit).

Ejemplo 2

25 Efecto del tratamiento del agente terapéutico de la presente invención en un paciente con enfermedad de PA con acinesia pura y queja principal de bloqueo de la marcha

(1) Paciente objeto del tratamiento

Un paciente con enfermedad de PA con acinesia pura y queja principal de bloqueo de la marcha: 66 años de edad, de sexo femenino.

(2) Pruebas clínicas y resultados

30 a) Se administró DOPS (300 mg/día) en 3 porciones, pero fue ineficaz.

b) Se administró DOPS (300 mg/día) y Comtan® (300 mg/día) como un inhibidor de la COMT simultáneamente en 3 porciones cada uno. Como resultado, se observó una mejoría leve.

c) Se administraron simultáneamente DOPS (600 mg/día) y Comtan® (300 mg/día) como un inhibidor de la COMT en 3 porciones cada uno. Como resultado, el bloqueo de la marcha en la vuelta en U desapareció.

35 (3) Evaluación

El uso combinado de DOPS y Comtan® (inhibidor de la COMT) fue eficaz incluso en un tratamiento sin necesidad de utilizar una preparación de L-Dopa y un estimulante de los receptores de dopamina.

Ejemplo 3

40 Efecto del tratamiento del agente terapéutico de la presente invención en un paciente con enfermedad de PA con acinesia pura y queja principal de bloqueo de la marcha (paciente que no respondía a la preparación de L-DOPA)

(1) Paciente objeto del tratamiento

Un paciente con enfermedad de PA con acinesia pura y queja principal de bloqueo de la marcha, que no responde a la preparación de L-DOPA: 69 años de edad, de sexo masculino.

(2) Pruebas clínicas y resultados

a) Se administró DOPS (600 mg/día) en 3 porciones, y se observó un ligero efecto de mejoría.

b) Se administraron DOPS (600 mg/día) y Comtan® (300 mg/día) como inhibidor de la COMT en combinación en 3 porciones, y el efecto se expandió permitiéndole salir con un carrito de mano.

(3) Evaluación

5 Un uso combinado de DOPS y un inhibidor de la COMT fue eficaz para el "síntoma de congelación de la marcha", para el que la preparación de L-DOPA no es eficaz.

Ejemplo 4

Efecto del tratamiento del agente terapéutico de la presente invención para pacientes de la enfermedad de PA con el síntoma de congelación de la marcha

10 Para verificar el efecto superior del agente terapéutico de la presente invención que comprende DOPS y un inhibidor de la COMT para la "congelación de la marcha" en comparación con DOPS solo y el inhibidor de la COMT solo, se realizó una prueba de comparación de 3 grupos de asignación aleatoria como sigue.

(1) Pacientes objeto del tratamiento (criterios de selección)

15 Los pacientes que cumplían todas las condiciones siguientes cuando se inició la observación fueron los sujetos objeto.

a) Se obtuvo un consentimiento para participar en la prueba del mismo(a) participante por medio de la explicación del documento y consentimiento por escrito.

b) La edad a la que se obtuvo el consentimiento es de 20 años de edad o más y menos de 80 años de edad, género no cuestionado.

20 c) Pacientes con enfermedad de PA, de grado III en H&Y o superior y que tenían un síntoma de congelación de la marcha diagnosticado por el médico a cargo como que era de "congelación a menudo" o "congelación siempre" en el estado de off según la escala de evaluación de la congelación de la marcha de la Figura 1.

d) Pacientes que estaban siendo administrados L-DOPA/carbidopa o L-DOPA/clorhidrato de benserazida y que sufrían de variación diurna (fenómeno de deterioro de fin de dosis).

25 e) Pacientes que estaban siendo administrados no menos de 300 mg/día de L-DOPA en no menos de 3 porciones y no más de 6 porciones.

(2) Diseño del ensayo clínico

30 Se llevó a cabo la siguiente prueba intervencionista (0-4 semanas). Los pacientes fueron divididos para ensayos aleatorios, no ciegos, y de comparación de 3 grupos, como se describe en la sección siguiente, el grupo A fue un grupo de administración combinada de DOPS/entacapona, el grupo B fue un grupo de administración única de entacapona, y el grupo C fue un grupo de administración única de DOPS. Se tomaron las dos semanas desde el inicio de la administración como un período de titulación, y se evaluaron los síntomas a las 4 semanas desde el inicio de la administración.

35 a) Período de titulación (2 semanas): Grupo 1 - administración única de DOPS; Grupo 2 - administración única de entacapona; Grupo 3 - administración combinada de entacapona y DOPS.

En el Día 1 entacapona y (o) DOPS es (son) administrados en una cantidad de 100 mg cada uno de forma simultánea con la preparación de L-DOPA/DCI a primera hora de la mañana.

Dos días más tarde, entacapona y (o) DOPS es (son) administrados en una cantidad de 100 mg cada uno de forma simultánea con la preparación de L-DOPA/DCI a primera o segunda hora de la mañana.

40 A partir de entonces, la frecuencia de la administración de entacapona y (o) DOPS (100 mg cada uno) se incrementa en uno un día sí y otro no. Siempre se administran simultáneamente con la administración de la preparación de L-DOPA/DCI, y la frecuencia de administración se añade secuencialmente a un tiempo de administración anterior de la preparación de L-DOPA/DCI.

45 En todos los grupos, la entacapona y (o) DOPS es (son) administrados en una cantidad de 100 mg cada uno simultáneamente con la administración de la preparación de L-DOPA/DCI (máximo de 6 veces).

b) Período de mantenimiento (4 semanas):

Entacapona y (o) DOPS es (son) administrados en una cantidad de 100 mg cada uno simultáneamente con la administración de la preparación de L-DOPA/DCI (máximo de 6 veces).

El régimen de dosificación y la dosis de los fármacos antiparkinsonianos, incluyendo la preparación de L-DOPA/DCI no se cambia durante de 0-4 semanas.

5 (3) Método de asignación

10 Un médico (contribuyente) director de ensayos confirma que los sujetos del ensayo cumplen los criterios de selección y no entran dentro de los criterios de exclusión. A partir de entonces, los artículos necesarios se describen en el "impreso de registro del expediente", los números de historia clínica se sustituyen por los números de identificación (ID) de paciente opcionales, y los documentos se envían a la Escuela de Graduados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Osaka, Laboratorio de Neurología. En este caso, se determina un grupo de tratamiento asignado a los pacientes basándose en códigos de números aleatorios generados por un ordenador según un método de clasificación de bloque.

(4) Método de evaluación

15 La evaluación se realiza por un médico contribuyente que no sea el médico a cargo, que no tiene conocimiento de la asignación.

Elemento de evaluación: congelación de la marcha EVA (escala visual analógica).

Se traza una línea desde la congelación de la marcha en estado de cero al estado de 100 de la misma, el estado actual de congelación de la marcha se indica en la línea, y la congelación de la marcha se cuantifica por la distancia desde cero (un aumento del valor indica un empeoramiento de la congelación de la marcha).

20 (5) Resultados

La evaluación consideró siete casos en el grupo A, cinco casos en el grupo B, y cinco casos en el grupo C. Los resultados de la evaluación del efecto según la escala EVA de congelación de la marcha antes y después de los tratamientos descritos anteriormente se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Grupo	Individuo	Puntuación antes del tratamiento	Puntuación después del tratamiento
1	1	69	37
	2	54	62
	3	72	94
	4	60	58
	5	62	20
2	1	23	24
	2	34	50
	3	56	56
	4	49	15
	5	83	83
3	1	65	41
	2	44	20
	3	76	8
	4	78	66
	5	81	78

Grupo	Individuo	Puntuación antes del tratamiento	Puntuación después del tratamiento
	6	19	24
	7	38	29

5 Sobre la base de los resultados mencionados anteriormente de la Tabla 1, se realizó el análisis estadístico mediante el promedio de las puntuaciones antes y después de los tratamientos para cada grupo y la prueba del Student-t-test pareado. Como resultado, un efecto de mejora (diferencia significativa) en la congelación de la marcha entre antes y después de la administración se observó sólo en el Grupo 3. Esto se muestra a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Grupo	n	Promedio de la puntuación antes del tratamiento	Promedio de la puntuación después del tratamiento	t
1	5	63,4	54,2	0,2443
2	5	49	45,6	0,3504
3	7	57,3	38	0,0384

10 Los síntomas de la enfermedad de Parkinson se clasifican como síntomas de las cuatro extremidades (temblores y rigidez muscular) y síntomas axiales (congelación de la marcha, dificultad de la marcha, postura anormal, etc.). Se ha encontrado que las preparaciones de L-DOPA son eficaces para los síntomas anteriores. Sin embargo, no se ha encontrado ningún método de tratamiento eficaz para los últimos síntomas. Como se muestra en la Tabla 2 mencionada anteriormente, un uso combinado de una preparación de L-DOPA, DOPS y entacapona se ha demostrado eficaz para la mejora de los síntomas axiales de la enfermedad de Parkinson (en particular, la congelación de la marcha).

15 Usando el agente terapéutico de la presente invención, se podrían obtener resultados eficaces para el síntoma de congelación de la marcha de los pacientes de PA de un nivel moderado o más alto, para quienes la terapia de L-DOPA no muestra mejoras. Es decir, se ha mostrado la eficacia del método de tratamiento de la presente invención, incluyendo el uso de DOPS y un inhibidor de COMT, tal como la entacapona, en combinación y la escala EVA de congelación de la marcha, para el síntoma de congelación de la marcha de la enfermedad de Parkinson. Como resultado, el agente terapéutico de la presente invención puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con síntomas progresivos de la enfermedad de Parkinson, y puede proporcionar un agente terapéutico más eficaz para los pacientes que no responden a la terapia convencional con L-DOPA. Además, el agente terapéutico de la presente invención tiene una alta posibilidad de convertirse en un agente terapéutico básico para los síntomas axiales de la enfermedad de Parkinson y es muy útil como un método de tratamiento para el síndrome de Parkinson.

25

REIVINDICACIONES

1. La combinación de L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma, y un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa para su uso en el tratamiento de un síntoma axial de la enfermedad de Parkinson en un paciente que muestra el síntoma axial de la enfermedad.
- 5 2. La combinación según la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa se selecciona entre el grupo que consiste de entacapona, tolcapona, y nitecapona, en particular, en donde el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa es la entacapona.
3. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, y el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa se proporcionan en la misma formulación.
- 10 4. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, y el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa se proporcionan en formulaciones separadas.
5. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un activador del nervio de la dopamina, en particular en donde el activador del nervio de la dopamina comprende L-DOPA.
- 15 6. La combinación según la reivindicación 5, en donde la L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa, y el activador del nervio de la dopamina se proporcionan en la misma formulación.
7. La combinación según la reivindicación 5, en donde la L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa, y el activador del nervio de la dopamina se proporcionan en dos o tres formulaciones separadas.
- 20 8. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el paciente muestra el síntoma axial de la enfermedad a un nivel moderado o más alto, como se indica por una puntuación de la escala de Hoehn y Yahr de no menos de III o grado de capacidad de vida diaria de no menos de II.
9. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el síntoma axial mostrado por el paciente se selecciona del grupo que consiste en trastornos de la marcha, balanceo postural anormal, y congelación de la marcha, en particular, en donde el síntoma axial exhibido por el paciente es la congelación de la marcha.
- 25 10. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el paciente muestra una puntuación de la escala de Hoehn y Yahr de III o superior, muestra el síntoma axial de bloqueo de la marcha, y es diagnosticado como que se "congela a menudo" o "congela siempre" en el estado off como se evalúa según una escala de evaluación de congelación de la marcha.
- 30 11. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el paciente ha sido previamente diagnosticado como que no responde a la terapia con L-DOPA.
12. La combinación según la reivindicación 1, que comprende una preparación de L-DOPA, L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma, y entacapona.
- 35 13. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina se proporciona en una forma de liberación sostenida.
14. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina se proporciona en una forma de liberación inmediata.
- 40 15. La combinación según la reivindicación 14, en donde la combinación se proporciona en dos o más dosis diarias.

Evaluación de la congelación de la marcha
EVA (Escala Visual Analógica)

Comienzo de la prueba
0, 2, 4 semanas

Completa ausencia de congelación de la marcha **0** **100** Presencia de congelación de la marcha, muy inconveniente en la vida diaria

Mes, día, año _____

Nombre del sujeto de la prueba

Figura 1