

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 123**

51 Int. Cl.:

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2003 E 10179406 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2260850**

54 Título: **Antagonistas del receptor A2A para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento**

30 Prioridad:

28.01.2002 US 352413 P

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

16.10.2018

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD (100.0%)
6-1, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**KASE, HIROSHI;
MORI, AKIHISA;
WAKI, YUTAKA;
OHSAWA, YUTAKA;
KARASAWA, AKIRA y
KUWANA, YOSHIHISA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 686 123 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

Antagonistas del receptor A_{2A} para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina específico como se define en las reivindicaciones adjuntas para un uso terapéutico como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 **Antecedentes de la invención**

Los trastornos del movimiento son afecciones neurológicas que se caracterizan por escasez o falta de movimiento (tal como en la enfermedad de Parkinson) o movimientos excesivos (tales como distonía, discinesia, temblor, corea, balismo, acatisia, atetosis, bradicinesia, inmovilización, rigidez, inestabilidad postural, mioclonos y tics o síndrome de Tourette). Véanse, Watts y William eds. (1997); y Shulman y Weiner (1997).

15 **Enfermedad de Parkinson y complicación motora**

20 La enfermedad de Parkinson (*parálisis agitante*) es un trastorno del cerebro caracterizado por temblores y dificultad en la marcha, el movimiento y la coordinación; La enfermedad se asocia con daño a una parte del cerebro que controla el movimiento muscular.

25 La enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez en Inglaterra en 1817 por James Parkinson. La enfermedad afecta aproximadamente a 2 de cada 1.000 personas y con mayor frecuencia se desarrolla después de los 50 años. Los síntomas aparecen por primera vez, en promedio, en torno a los 60 años, y la gravedad de los síntomas de Parkinson tiende a empeorar con el tiempo. Afecta tanto a hombres como a mujeres y es uno de los trastornos neurológicos más comunes entre los ancianos. El término "parkinsonismo" se refiere a cualquier afección que implica una combinación de los tipos de cambios observados en la enfermedad de Parkinson. El parkinsonismo puede ser genético o causado por otros trastornos o por factores externos (parkinsonismo secundario).

30 En los Estados Unidos, se cree que alrededor de un millón de personas padecen la enfermedad de Parkinson, y cada año se informa sobre aproximadamente 50.000 nuevos casos. Debido a que los síntomas generalmente aparecen más tarde en la vida, se espera que estas cifras crezcan a medida que la edad promedio de la población aumente durante las próximas décadas. El trastorno es más frecuente entre las personas de entre 70 y 80 años, y parece ser un poco más común en los hombres que en las mujeres.

35 Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta y el área tegmental ventral juegan un papel crucial en la regulación del movimiento y la cognición, respectivamente. Varias líneas de evidencia sugieren que la degeneración de células dopaminérgicas (es decir, células productoras de dopamina) en la sustancia negra produce los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Las células dopaminérgicas, concentradas en la región de la sustancia negra, son las células de envejecimiento más rápido del cuerpo. A medida que las células dopaminérgicas se descomponen, el control sobre el movimiento disminuye y se desarrolla la enfermedad de Parkinson.

40 Por lo general, el primer síntoma de la enfermedad de Parkinson es temblor (temblores o sacudidas) de una extremidad, especialmente cuando el cuerpo está en reposo. El temblor a menudo comienza en un lado del cuerpo, con frecuencia en una mano. Otros síntomas comunes incluyen otros trastornos del movimiento tales como el movimiento lento (bradicinesia), la incapacidad para moverse (aquinesia), extremidades rígidas, una manera de caminar arrastrando los pies y una postura encorvada. Los pacientes con enfermedad de Parkinson a menudo muestran una reducción de la expresión facial y hablan en voz baja. La enfermedad puede causar síntomas secundarios de depresión, ansiedad, cambios en la personalidad, deterioro cognitivo, demencia, alteraciones del sueño, trastornos del habla o dificultades sexuales. No existe una cura conocida para la enfermedad de Parkinson. El tratamiento está dirigido a controlar los síntomas. Los medicamentos controlan los síntomas principalmente al controlar el desequilibrio entre los neurotransmisores. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson temprana responden bien al tratamiento sintomático con terapia de reemplazo de dopamina, pero la discapacidad aumenta con la progresión de la enfermedad.

45 Los medicamentos utilizados, la dosis y la cantidad de tiempo entre dosis varían según el caso. Es posible que sea necesario ajustar la combinación de medicamentos a medida que cambian los síntomas. Muchos de los medicamentos pueden causar efectos secundarios graves, por lo que el control y el seguimiento por parte del profesional de la salud son importantes.

50 Aunque los medicamentos actualmente disponibles para la enfermedad de Parkinson generalmente proporcionan un control sintomático adecuado durante varios años, muchos pacientes desarrollan fluctuaciones motoras y discinesias que comprometen la respuesta clínica. Rascol y col. (2000); y Parkinson Study Group (2000). Una vez que esto

ocurre, es probable que el aumento de la terapia dopaminérgica empeore las discinesias y es probable que la disminución de la terapia dopaminérgica empeore la función motora y aumente el tiempo de inactividad. A la luz de este problema, la atención se ha dirigido hacia la manipulación terapéutica potencial de los sistemas neurotransmisores no dopaminérgicos.

5 La mayoría de los síntomas de la enfermedad de Parkinson surgen de una deficiencia de dopamina y la mayoría de los medicamentos contra el Parkinson restauran la dopamina o imitan las acciones de la dopamina. Sin embargo, los medicamentos no restauran la dopamina de forma permanente o imitan exactamente las acciones de la dopamina. Mientras que la pérdida de células de dopamina en la sustancia negra es la característica principal de la enfermedad
10 de Parkinson, las células nerviosas que no son de la dopamina también se pierden. Además, las células sensibles a la dopamina están presentes no solo en la sustancia negra sino también en otras regiones del cerebro. Por lo tanto, los medicamentos que son eficaces en la enfermedad de Parkinson pueden, al estimular estas células, causar efectos secundarios como náuseas, alucinaciones y confusión.

15 En 1967, se introdujo la L-DOPA y sigue siendo el fármaco antiparkinsoniano más eficaz. Los síntomas más susceptibles de beneficiarse de L-DOPA incluyen bradicinesia, rigidez, temblor en reposo, dificultad para caminar y micrografía. Los síntomas con menos probabilidades de beneficiarse de L-DOPA incluyen inestabilidad postural, temblor de acción y dificultad para tragar. La L-DOPA puede empeorar la demencia. Aunque L-DOPA proporciona beneficios terapéuticos robustos y rápidos en la enfermedad de Parkinson, con el tiempo surgen reacciones
20 adversas graves a la dopamina, que incluyen complicaciones motoras tales como el fenómeno de desgaste, fluctuaciones de DESAPARICIÓN-APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS "ON-OFF" y discinesia. Marsden et al. (1982). Una vez establecidas, las complicaciones motoras no son típicamente controlables con la manipulación de la L-DOPA u otros fármacos dopaminérgicos.

25 Al principio de la enfermedad de Parkinson, la L-DOPA se toma 3 veces por día. Las concentraciones máximas en el cerebro aparecen de 1 a 2 horas después de las administraciones. Aunque el medicamento tiene una vida media corta (0,5 a 1 hora), hay suficientes células de dopamina disponibles en el cerebro para almacenar la dopamina y mantener su actividad durante varias horas. A medida que progresa la enfermedad de Parkinson, mueren más células de dopamina y las células restantes no pueden almacenar suficiente dopamina para mantener sus
30 beneficios: la duración de acción de cada dosis disminuye y los pacientes necesitan dosis más altas o más frecuentes. Después de 2-5 años, hasta 50-75% de los pacientes experimentan fluctuaciones en su respuesta a L-DOPA: períodos de aparición/desaparición muy brusca de síntomas. Asociados con las fluctuaciones, los pacientes desarrollan discinesias. Las discinesias generalmente aparecen en el efecto máximo de la L-DOPA, pero también pueden aparecer a medida que se disipa el medicamento o en momentos de estrés. Las fluctuaciones y discinesias
35 pueden afectar seriamente la vida del paciente. Si se administra L-DOPA continuamente (a través de una bomba intravenosa) los efectos de DESAPARICIÓN/APARICIÓN muy brusca de síntomas se disipan y las discinesias disminuyen. Sin embargo, no es práctico administrar L-DOPA por vía intravenosa.

40 Cuando se toma L-DOPA sola, parte de la misma es cambia fuera del cerebro a dopamina por la dopa-descarboxilasa. La dopamina así producida no puede ingresar al cerebro y causa efectos secundarios como náuseas, vómitos y pérdida de apetito. Por lo tanto, la L-DOPA a menudo se combina con carbidopa o benserazida. La carbidopa bloquea la dopa-descarboxilasa fuera del cerebro, lo que permite que más L-DOPA ingrese al cerebro sin causar náuseas, vómitos ni pérdida de apetito. Atamet o Sinemet son comprimidos que contienen tanto carbidopa como L-DOPA. Combinada con carbidopa, la vida media de L-DOPA es de 1,2 a 2,3 horas.

45 Treinta años después de su descubrimiento, la L-DOPA sigue siendo el mejor tratamiento para la enfermedad de Parkinson. En las primeras etapas de la enfermedad, los pacientes generalmente disfrutaban de una buena respuesta a L-DOPA, pero a medida que la enfermedad avanza, la L-DOPA tiende a ser menos útil. Esto no se debe a la pérdida de la eficacia de L-DOPA, sino al desarrollo de complicaciones motoras tales como fluctuaciones adversas en la respuesta motora que incluyen el deterioro al final de la dosis o "desgaste" y las "fluctuaciones de
50 DESAPARICIÓN/APARICIÓN muy brusca de síntomas" y discinesias. Las fluctuaciones de DESAPARICIÓN/APARICIÓN muy brusca de síntomas son una pérdida repentina e inaceptable del beneficio terapéutico de un medicamento (estado de DESAPARICIÓN muy brusca de síntomas, durante el cual el paciente está relativamente libre de los síntomas de la enfermedad de Parkinson) y el inicio del estado parkinsoniano (estado de "APARICIÓN muy brusca de síntomas"). El fenómeno de desgaste es una disminución en la duración de la acción de L-DOPA, y se caracteriza por la presencia gradual del estado de "aparición muy brusca de síntomas" y acortamiento del estado "desaparición muy brusca de síntomas". La discinesia se puede clasificar en general como corea (movimientos hiperkinéticos, sin sentido, parecidos a la danza) y distonía (contracciones musculares anormales sostenidas). En 1974, Duvoisin se centró por primera vez en estos movimientos involuntarios anormales,
55 y descubrió que más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollaron discinesia en el plazo de los seis meses de tratamiento. Durante la duración del tratamiento, hay un aumento tanto en la frecuencia como en la gravedad de la discinesia. En un estudio seminal de los posibles beneficios de posibles neuroprotectores en la enfermedad de Parkinson, se observó la discinesia inducida por L-DOPA DATATOP en 20-30% de los pacientes que recibieron tratamiento con L-DOPA durante una media de 20,5 meses. En última instancia, la mayoría de los
60

pacientes tratados con L-DOPA experimentaron discinesia; hasta 80% de los pacientes desarrollaron discinesia en el plazo de los cinco años del tratamiento. Parkinson Study Group (1996); y Rascol et al. (2000). Las discinesias relacionadas con el tratamiento no son únicamente un problema de L-DOPA, ya que los agonistas de los receptores de dopamina también son capaces de provocar discinesia. Por lo tanto, el término común "discinesia inducida por L-DOPA" se podría utilizar para describir la discinesia relacionada con el tratamiento con dopamina en términos generales. La mayoría de las discinesias aparecen cuando la levodopa u otros agonistas del receptor de dopamina tienen una concentración en el cerebro que es suficiente para activar de una manera anormalmente alta los receptores de dopamina en el putamen (discinesia de dosis máxima). Sin embargo, la discinesia también aparece cuando la concentración de dopamina es baja (disonía de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS) o en etapas en las que la concentración de dopamina aumenta o disminuye (discinesia bifásica). Otros trastornos del movimiento, tales como el mioclono y la acatisia, también podrían ser componentes del espectro de discinesia inducido por L-DOPA.

La base biológica de las complicaciones motoras de L-DOPA en la enfermedad de Parkinson aún está lejos de ser clara. Se ha sugerido que pueden implicar no solo enfermedades avanzadas y pérdida continua de neuronas de la sustancia negra, sino también cambios en la sensibilidad del receptor de dopamina y su expresión aguas abajo de proteínas y genes, cuya secuencia de eventos se relaciona, al menos en parte, con la dosis y el método de administración de L-DOPA o agonistas de dopamina. Los cambios en los sistemas que no contienen dopamina, tales como la neurotransmisión mediada por glutamato, la neurotransmisión mediada por GABA y la transmisión mediada por péptido opioide, también podrían estar implicados en los mecanismos neuronales subyacentes a las complicaciones motoras de L-DOPA en la enfermedad de Parkinson. Bezard et al. (2001). En particular, parece que la corta vida media plasmática y la consiguiente corta duración de la acción de los agentes dopaminérgicos y la estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos por los agentes dopaminérgicos se asocian con fluctuaciones motoras y discinesias de dosis máxima. Todos estos eventos se combinan para producir alteraciones en los patrones de disparo que señalan entre los ganglios basales y la corteza.

Originalmente introducidos como terapia coadyuvante de L-DOPA en pacientes con fluctuaciones, los agonistas dopaminérgicos se proponen cada vez más como monoterapia en pacientes tempranos. Sin embargo, los efectos antiparkinsonianos de los agonistas dopaminérgicos suelen ser menores que los de la L-DOPA, y después de dos o cuatro años su eficacia disminuye. Cuando se requiere un tratamiento más potente, se pueden "agregar dosis bajas de L-DOPA" al agonista. Una estrategia alternativa es combinar un agonista con bajas dosis de L-DOPA desde el principio. Se pretende que ambas estrategias sean tan eficaces como la L-DOPA y que tengan la ventaja de reducir significativamente el riesgo de fluctuaciones motoras y discinesias. Sin embargo, estas afirmaciones se basan en un pequeño número de estudios piloto, todos los cuales adolecen de deficiencias metodológicas.

Además, los agonistas del receptor de dopamina también son capaces de provocar discinesia. Los agonistas de dopamina también provocan discinesia en animales parkinsonianos previamente expuestos a L-DOPA. Los efectos secundarios neuropsiquiátricos, especialmente la alucinación y la psicosis, a menudo limitan el uso de los agonistas de dopamina. A pesar de los beneficios potenciales proporcionados por el uso coadyuvante de los agonistas de dopamina, las complicaciones motoras de L-DOPA pueden ser extremadamente difíciles o incluso imposibles de controlar. Véase, Olanow, Watts y Koller ed. (2001). Finalmente, los agonistas de dopamina a veces se utilizan en monoterapia como sustitutos de L-DOPA en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y fluctuaciones motoras y discinesias severas.

Más recientemente, se han propuesto inhibidores de la catecolamina-O-metiltransferasa (COMT) como tolcapona y entacapona como terapia coadyuvante de la L-DOPA. Estos compuestos amplían la vida media plasmática de la L-DOPA, sin aumentar significativamente la C_{max} . Por lo tanto, disminuyen la duración del desgaste, pero tienden a aumentar la intensidad de los efectos secundarios de la dosis máxima, incluidas las discinesias de dosis máxima. La tolcapona parece inducir toxicidad hepática significativa en un pequeño porcentaje de pacientes.

Anti-colinérgicos tales como tri-hexifenidilo (Artane) y biperidina (Cogentin) bloquean las acciones de la acetilcolina en el cerebro. Esto puede dar como resultado un grado leve a moderado de mejoría en síntomas tales como el babeo y el temblor. Es posible que los pacientes mayores de 65 años experimenten efectos secundarios tales como boca seca, visión borrosa, estreñimiento, confusión y alucinaciones cuando se los trata con anti-colinérgicos.

Distonías

El término distonía se refiere a un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas que dan como resultado una postura persistentemente anormal. Según esta definición, existen varios síndromes distónicos que se pueden subdividir de acuerdo con sus características clínicas como: generalizado (que afecta a todas las partes del cuerpo); segmentaria (que afecta a partes del cuerpo adyacentes); o focal (restringido a una sola parte del cuerpo). Las distonías focales incluyen tortícolis espasmódica, blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía oromandibular, disfonía espasmódica y calambre distónico del escritor.

Existen varios grados de distonía. Algunas personas pueden mantener un estilo de vida relativamente normal, mientras que otras se ven obstaculizadas permanentemente, necesitando a menudo asistencia a tiempo completo.

Los síntomas pueden ser focales o estar limitados a una región del cuerpo, como el cuello o un brazo o una pierna. Hay muchos tipos diferentes de distonía focal. El blefaroespasma está marcado por la contracción involuntaria de los músculos que controlan el movimiento de los párpados. Los síntomas pueden variar desde intermitente, sin dolor, aumento del parpadeo hasta el cierre constante y doloroso de los ojos, lo que lleva a la ceguera funcional. En pacientes con distonía cervical (DC), también conocida como tortícolis espasmódica, los espasmos musculares de la cabeza y el cuello pueden ser dolorosos y hacer que el cuello se retuerza. Estos espasmos a veces dolorosos pueden ser intermitentes o constantes. La distonía oromandibular y lingual se caracteriza por contracciones forzadas de la cara inferior que causan que la boca se abra o se cierre. También se pueden producir masticación y movimientos anormales de la lengua. En la disfonía espasmódica (DE), también conocida como distonía laríngea, los músculos de la laringe se ven afectados. La DE está marcada por dificultades al abrir o cerrar las cuerdas vocales, lo que provoca que la voz tenga una calidad tensa, ronca, estrangulada o susurrante. En la distonía de la extremidad, hay contracciones involuntarias de uno o más músculos en el brazo, la mano, la pierna o el pie. Estos tipos de distonías focales incluyen calambres del escritor y otras distonías ocupacionales.

Algunos pacientes tienen síntomas que son segmentarios o involucran dos áreas adyacentes del cuerpo, como la cabeza y el cuello o el brazo y el tronco. En otros pacientes, los síntomas pueden ser multifocales o aparecer en dos zonas del cuerpo que no están una junto a la otra, como los dos brazos o un brazo y una pierna. En la distonía generalizada, los síntomas comienzan en un brazo o una pierna y avanzan, extendiéndose cada vez más. Eventualmente, están implicados el tronco y el resto del cuerpo.

Se cree que la mayoría de los casos de distonía primaria o idiopática son hereditarios y se producen como resultado de uno o varios genes defectuosos. En estos pacientes, la distonía aparece como un síntoma solitario y no se asocia con un trastorno subyacente. Por ejemplo, la mayoría de los casos de distonía primaria de inicio temprano se deben a una mutación en el gen DYT-1. La distonía de inicio temprano que aparece como resultado de este gen de enfermedad es el tipo de distonía hereditaria más común y grave. Otras causas genéticas de la distonía primaria son raras.

Las enfermedades que incluyen distonías incluyen paraplejía espástica hereditaria (PEH), un grupo de trastornos genéticos y degenerativos de la médula espinal caracterizados por debilidad y rigidez progresivas de las piernas; enfermedad de Huntington (EH) un trastorno neurodegenerativo progresivo hereditario caracterizado por el desarrollo de anomalías emocionales, conductuales y psiquiátricas y anomalías del movimiento; atrofia multisistémica (AMS) una enfermedad neurodegenerativa marcada por una combinación de síntomas que afectan al movimiento, la presión sanguínea y otras funciones corporales; mioclono patológico; parálisis supranuclear progresiva; síndrome de piernas inquietas; síndrome de Rett; espasticidad; corea de Sydenham; síndrome de Tourette; y la enfermedad de Wilson.

La distonía puede aparecer debido a otro proceso de enfermedad subyacente, tal como la enfermedad de Wilson, la esclerosis múltiple, el ictus; etc.; trauma cerebral, tal como una lesión durante un accidente de tráfico o anoxia durante el nacimiento; o como un efecto secundario de un medicamento. Este tipo de distonía se denomina distonía secundaria o sintomática. En los adultos, el tipo más común de distonía secundaria es la distonía tardía, que se produce como resultado del uso de ciertos fármacos neurolépticos o antipsicóticos (utilizados para tratar trastornos psiquiátricos). Estos medicamentos incluyen haloperidol (Haldol®) o clorpromazina (Thorazine®). Otros medicamentos que bloquean los receptores centrales de dopamina también pueden causar distonía tardía. En la mayoría de los pacientes, los síntomas aparecen algún tiempo después de la exposición continua al medicamento.

La Tabla 1 proporciona una lista de medicamentos que pueden causar distonía.

Tabla 1	
Genérico	(Nombres comerciales)
Acetofenazina	(Tindal®)
Amoxapina	(Asendin®)
Clorpromazina	(Thorazine®)
Flufenazina	(Permitil®, Prolixin®)
Haloperidol	(Haldol®)
Loxapina	(Loxilane®, Daxolin®)
Mesoridazina	(Serentil®)

Tabla 1	
Genérico	(Nombres comerciales)
Metaclopramida	(Reglan®)
Molindona	(Lindone®, Moban®)
Perfenazina	(Trilafon® o Triavil®)
Piperacetazina	(Quide®)
Proclorperazina	(Compazine®, Combid®)
Promazina	(Sparine®)
Prometazina	(Phenergan®)
Tietilperazina	(Torecan®)
Tioridazina	(Mellaril®)
Tiotixeno	(Navane®)
Trifluoperazina	(Stelazine®)
Triflupromazina	(Vesprin®)
Trimeprazina	(Temaril®)

Existe una serie de opciones disponibles para tratar la distonía. Los medicamentos se pueden utilizar solos o combinados. Además, se pueden combinar con otras formas de tratamiento. Los fármacos actualmente en uso incluyen toxina botulínica (BTX), benzodiazepinas, baclofeno, anticolinérgicos y agentes que bloquean la dopamina/agentes que agotan la dopamina. El tratamiento quirúrgico también está disponible e incluye talamotomía, palidotomía, estimulación cerebral profunda, miectomía (miotomía), ramisectomía, rizotomía y denervación periférica.

Discinesia tardía y otros síndromes extrapiramidales

El sistema extrapiramidal del sistema nervioso se centra en los ganglios basales e influye en el control motor a través de las vías piramidales, generalmente por medio de la entrada al tálamo. Cuando se altera el sistema extrapiramidal, el control motor se ve afectado y los pacientes sufren síndromes extrapiramidales. Estos son una combinación de efectos neurológicos que incluyen temblores, corea, atetosis y distonía. Este es un efecto secundario común de los agentes neurolepticos. Otros medicamentos conocidos por causar estas reacciones incluyen haloperidol, molindona, perfenazina y aminotriptilina, loxapina, pimozida y, raramente, benzodiazepinas.

La discinesia tardía es un trastorno del movimiento neurológico involuntario. Dependiendo del tipo de inicio, un diagnóstico diferencial podría incluir la corea de Sydenham, la corea de Huntington, la distonía de torsión congénita, la histeria y el comportamiento estereotipado o manierismo de la esquizofrenia. American College of Neuropsychopharmacology-FDA Task Force (1973). La discinesia tardía es el resultado del uso de fármacos neurolepticos que se prescriben para tratar ciertas afecciones psiquiátricas o gastrointestinales. El uso a largo plazo de estos medicamentos puede producir anomalías bioquímicas en el cuerpo estriado. Se cree que la distonía tardía es la forma más grave de discinesia tardía.

Otros trastornos neurológicos intratables y estrechamente relacionados se han reconocido ahora como variantes de la discinesia tardía. La acatisia tardía implica sentimientos dolorosos de tensión y ansiedad interior y un impulso compulsivo para mover el cuerpo. En el extremo, el individuo sufre tortura interna y ya no puede quedarse quieto. La distonía tardía implica espasmos musculares, con frecuencia en la cara, el cuello y los hombros, y también puede causar desfiguración, incapacidad y agonía.

El tratamiento de la discinesia tardía ha resultado insatisfactorio. A menudo se recomienda la eliminación del agente antipsicótico (Baldessarini (1990)) pero a menudo da como resultado formas más graves del trastorno del movimiento. Se han probado varios agentes farmacéuticos, informándose de algún éxito; los primeros investigadores en esta área volcaron su atención a la reserpina (Serpasil), un compuesto conocido por reducir los niveles de dopamina. La reserpina y la α -metildopa (Aldomet®) en el tratamiento de la discinesia tardía de larga duración mostraron que ambos compuestos fueron estadísticamente más eficaces que el placebo para reducir la sintomatología. Huang et al. (1981). Sin embargo, otro estudio mostró que bloqueadores de la síntesis de catecolaminas, tales como la α -metildopa, no han demostrado un efecto beneficioso sobre la discinesia tardía. La AMPT, un agente experimental que inhibe la tirosina hidroxilasa, el paso limitante de la velocidad en la síntesis de

dopamina y norepinefrina, ha mostrado una reducción parcial de la discinesia.

Anteriormente, la discinesia tardía a menudo se trataba al aumentar la dosis del neuroléptico. Inicialmente, esto trata la fisiopatología de la discinesia tardía, pero puede agravar la patogénesis mediante una mayor denervación y posterior hipersensibilidad. Por lo tanto, los movimientos pueden disminuir o desaparecer inicialmente, pero reaparecer más tarde. El uso del neuroléptico atípico, clozapina, puede ser útil en ciertas situaciones en las que los pacientes con discinesia tardía desfigurante necesitan una alternativa de tratamiento neuroléptico.

El litio interfiere en la liberación presináptica de monoaminas y tiene otras acciones sobre el SNC. Dos estudios informan de una mejoría leve en la discinesia tardía con litio, mientras que otros dos no informan sobre ninguna mejoría o exacerbación. Tepper y Haas (1979).

La pimozida oral causó una mejoría en el grado de movimiento. Claveria et al. (1975) La buspirona (BuSpar®), un agonista parcial del receptor de serotonina, también puede ser útil para tratar la afección. Moss et al. (1993). En ratas, la buspirona revierte la subsensibilidad del receptor DA inducida por la administración crónica de neurolépticos, y es este efecto el que también se puede producir en seres humanos debido a los efectos agonísticos parciales sobre los receptores D2. Los informes han asociado la discinesia tardía con la reserpina, tetrabenazina, metoclopramida, antidepressivos tricíclicos, benzotropina, fenitoína y anfetaminas.

Además de los neurolépticos, el medicamento que produce discinesia regularmente es la L-DOPA y otros agentes dopaminérgicos, en pacientes que reciben estos medicamentos para las enfermedades de Parkinson. La L-DOPA en realidad puede mejorar la discinesia tardía inducida por neurolépticos.

No existe un tratamiento aceptado para la discinesia tardía. Casey (1999). La suspensión del antipsicótico ofensivo o el cambio de un paciente a un antipsicótico atípico (con la posible excepción de la risperidona) pueden aliviar el trastorno del movimiento. El tratamiento de la discinesia tardía ha sido revisado recientemente. Egan et al. (1997). La mayoría de las estrategias de tratamiento farmacológico están dirigidas a reducir la actividad de la dopamina o a mejorar el efecto colinérgico sobre el SNC. Si la etiología de la discinesia tardía se relaciona con el bloqueo crónico del sitio del receptor dopaminérgico y la fisiopatología se relaciona con la hipersensibilidad a la denervación, los agentes que interrumpen esta secuencia tendrían teóricamente beneficio potencial.

Se han probado muchos fármacos para tratar la discinesia tardía inducida por neurolépticos. Debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes, el diseño del estudio y las dosis de los agentes utilizados, los resultados para los agentes individuales son contradictorios. Baldessarini y Tarsy (1978); y Klawans et al. (1980).

Los agentes que agotan las aminas, por ejemplo, reserpina y tetrabenazina, actúan bloqueando la recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina en las vesículas de almacenamiento neuronal presinápticas, agotando así estas sustancias en el cerebro. Los estudios con estos agentes han indicado una mejoría en la discinesia tardía, pero los efectos secundarios han limitado su uso y los estudios son de corta duración. La supresión a corto plazo se puede producir como se informó con los neurolépticos.

Se han administrado varios agonistas colinérgicos a pacientes con discinesia tardía. Se ha informado que el cloruro de colina y la fosfatidilcolina (lecitina), que son precursores biodisponibles por vía oral de acetilcolina, son útiles en estudios a corto plazo. Originalmente se informó que el acetaminobenzoato de deanol es eficaz en el tratamiento de la discinesia tardía, pero otros estudios no han confirmado estos hallazgos. Gelenberg et al. (1990).

Se han realizado varios intentos para tratar la discinesia tardía con fármacos que se cree que potencian los mecanismos centrales de GABA. Thaker et al. (1990). En un estudio en el que participaron 10 pacientes con discinesia tardía de más de 6 meses de duración, 2 mg IV de benzotropina aumentaron los movimientos discinéticos en 7 pacientes y los redujo en los tres restantes. Moore y Bowers (1980). En un informe preliminar, el agente bloqueante β -adrenérgico propranolol (Inderal®) a una dosis de 30-60 mg/día produjo una resolución marcada de la discinesia tardía en el plazo de 1 a 10 días de tratamiento en cuatro pacientes. Wilbur y Kulik (1980). 1

Varios estudios han examinado la efectividad del tratamiento de la discinesia tardía con vitamina E. Adler et al. (1999); Lohr y Caligiuri (1996); Lohr et al. (1988); Elkashef et al. (1990); Shriqui et al. (1992); Egan et al. (1992); Adler et al. (1993a); Adler et al. (1993b); Goldberg (1996); McCreadie et al. (1994); Dabiri et al. (1993); Bischof et al. (1993); Akhtar et al. (1993); y Dabiri et al. (1994).

Antes se pensaba que en la mayoría de los pacientes, la discinesia tardía es permanente o irreversible. Sin embargo, este no es necesariamente el caso. Cuanto antes se diagnostica la discinesia tardía y se suspende el neuroléptico, mejor es el pronóstico para la reversión del trastorno. En adultos jóvenes, la discinesia tardía desaparece en el plazo de varias semanas después de la retirada temprana del fármaco. Uhrbrand y Faurbye (1960); Itoh et al. (1981); Driesens (1988); y Gardos et al. (1994).

La Tabla 2 resume varios agentes que se han utilizado para tratar la discinesia tardía.

Tabla 2	
Clases de agentes	Agentes específicos
Antagonistas de dopamina	Butirofenonas, clozapina, metoclopramida (Karp et al. (1981)), papaverina (mecanismo incierto), pbenotiazinas, bromocriptina, pimozida
Agonistas de Dopamina D2	Buspirona
Agentes que agotan las aminas	Reserpina, tetrabenzina
Bloqueador de la síntesis de catecolaminas	α -metildopa, α -metiltirosina (AMPT)
Bloqueador de liberación de catecolamina	Sales de litio
Agentes colinérgicos	Deanol, fisostigmina, colina y lecitina
Agonistas de GABA	Progabida (Bartholini (1983)), ácido valproico, baclofeno, iazeoam, clonazepam
Agentes anticolinérgicos. Moore et al. (1980)	Benztropina, trihexifenidilo
Agentes con efectos variables, insignificantes o inciertos	α -metildopa, amantadina, anticolinérgicos, antihistamínicos, apomorfina, barbitúricos, benzodiazepinas, metilfenidato, penicilamina, fisostigmina, piridoxina (B6), triptófano, α -tocoferol (vitamina E)
Agentes que empeoran la discinesia tardía	Agentes anticolinérgicos, agentes antiparkinsonianos (por ejemplo, benztropina), agonistas de dopamina, anfetaminas, L-DOPA
Nuevos agentes en investigación (péptidos). Blum et al. (1983)	endopioides, Sustancia P, Colecistoquinina, Ceruletida, Neurotensina, Ciclo-Leucina-Glicina

Otros síndromes motores causados por los efectos de los fármacos neurolépticos en el sistema extrapiramidal incluyen parkinsonismo inducido por fármacos, acatisia, distonía, crisis oculógira y opistótono. La acatisia es una afección que se caracteriza por inquietud motora, que puede ir desde la incapacidad para permanecer quieto o sentado, o para dormir, y las posibles causas incluyen una reacción tóxica a neurolépticos tales como la fenotiazina. Una crisis oculógira es la desviación paroxística e involuntaria hacia arriba de los ojos. Los párpados a menudo se retraen. Los ataques duran desde unos pocos minutos hasta unas pocas horas. Puede aparecer en pacientes sensibles a fenotiazinas, haloperidol y metoclopramida. El opistótono es una forma de espasmo en el que la cabeza, el cuello y la columna vertebral se arquean hacia atrás.

Receptores de A_{2A} de adenosina

Se sabe que la adenosina actúa a través de cuatro subtipos de receptores principales, A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃, que se han caracterizado de acuerdo con sus secuencias primarias. Fredholm et al. (1994). Los receptores de adenosina A₂ se dividen en los subtipos A_{2A} (alta afinidad) y A_{2B} (baja afinidad). Daly et al. (1983); y Bums et al. (1986). En contraste con la amplia distribución de los receptores A₁, A_{2B} y A₃ en el cerebro, los receptores A_{2A} están altamente localizados en los ganglios basales, especialmente en el núcleo caudado-putamen (cuerpo estriado), el núcleo accumbens y el globo pálido, y los tubérculos olfativos. Jarvis et al. (1989); y Schiffmann (1991b). Los ganglios basales se localizan en el telencéfalo y consisten en varios núcleos interconectados: el cuerpo estriado, el segmento externo del globo pálido (GPe), el segmento interno del globo pálido (GPi), la sustancia negra pars compacta (SNc), la sustancia negra pars reticulata (SNr), y el núcleo subtalámico (STN). Los ganglios basales son un componente crítico de los circuitos subcorticales que participan en la integración de información sensitivomotora, asociativa y límbica para producir un comportamiento motor. Un componente principal de los ganglios basales es el cuerpo estriado, donde las neuronas espinosas medianas GABAérgicas, que representan más de 90% de la población neuronal estriatal, son las únicas neuronas de proyección.

Las neuronas espinosas medianas reciben entradas glutamatérgicas masivas de la corteza y el tálamo, y proyectan su salida GABAérgica en los principales núcleos de salida de los ganglios basales, es decir, el GPi y el SNr, a través de las neuronas espinosas medianas estriatopalidales en una "vía indirecta" y las neuronas espinosas medianas estriatonígricas en una "vía directa". Alexander et al. (1990); Gerfen (1992); y Graybiel (1990). Las neuronas espinosas medianas también reciben entradas moduladoras GABAérgicas intraestriatales, colinérgicas y dopaminérgicas nigroestriatales. Las neuronas de la vía directa estriatonígrica contienen GABA más sustancia P/dinorfina y se proyectan directamente desde el cuerpo estriado a GPi/SNr. Estas neuronas proporcionan un efecto inhibitorio directo sobre las neuronas GPi/SNr. Las neuronas estriatales en la vía indirecta estriatopalidal contienen

GABA más encefalina y conectan el cuerpo estriado con GPi/SNr a través de conexiones sinápticas en el GPe y el STN. En estas neuronas, los receptores A_{2A} se localizan casi exclusivamente en las neuronas espinosas medianas estriatopallidales en el cuerpo estriado y en el globo pálido de la vía indirecta [Schiffmann et al. (1991a)], y grandes interneuronas espinosas que contienen acetilcolina en el cuerpo estriado [Dixon et al. (1996)], y se ha demostrado que modulan la neurotransmisión de GABA, acetilcolina y glutamato. Kurokawa et al. (1996); Mori et al. (1996); Shindou y col. (2001); Ochi et al. (2000); Richardson et al. (1997); y Kase (2001).

Avances recientes en neurociencia junto con el desarrollo de agentes selectivos para los receptores A_{2A} han contribuido a un mayor conocimiento sobre la adenosina A y el receptor A_{2A} de adenosina. Los estudios de comportamiento muestran que los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina mejoran la disfunción motriz de varios modelos de animales parkinsonianos (p.ej., monos tratados con MPTP), pero también revelan características de los antagonistas del receptor de A_{2A} distintivos de los agentes dopaminérgicos. Richardson et al. (1997); y Kase (2001).

Los efectos antiparkinsonianos de los antagonistas selectivos del receptor A_{2A} de adenosina KW-6002 se han estudiado en monos títi y monos cinomologos tratados con MPTP. Kanda et al. (1998a); Grondin et al. (1999); y Kanda et al. (2000). En los títi tratados con MPTP, la administración oral de KW-6002 indujo un aumento en la actividad locomotora que duraba hasta 11 horas de una manera relacionada con la dosis. Kanda et al. (1998a). La actividad locomotora se incrementó al nivel observado en animales normales, mientras que la L-DOPA indujo hiperactividad locomotora. Además, en los títi tratados con MPTP sensibilizados con L-DOPA, el tratamiento con KW-6002 durante 21 días indujo poca o ninguna discinesia, mientras que en las mismas condiciones, el tratamiento con L-DOPA indujo discinesias marcadas. Cuando se administró KW-6002 (20 mg/kg) una vez al día durante 5 días con una dosis umbral de L-DOPA a los títi tratados con MPTP sensibilizados para presentar discinesias, la actividad antiparkinsoniana se potenció sin un aumento de la discinesia. Kanda et al. (2000) KW-6002 también aumentó aditivamente el efecto antiparkinsoniano de quinpirol, un agonista del receptor D2 de dopamina pero no SKF80723, un agonista del receptor D1 de dopamina. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que los antagonistas de A_{2A} de adenosina podrían proporcionar un beneficio antiparkinsoniano como monoterapia en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana y podrían mejorar la respuesta antiparkinsoniana sin aumentar la discinesia en pacientes tratados con L-DOPA con complicaciones motoras.

Aunque los mecanismos por los cuales los antagonistas de A_{2A} de adenosina ejercen un efecto antiparkinsoniano sigue sin ser dilucidado por completo, ahora se propone el siguiente mecanismo.

En la enfermedad de Parkinson o en el tratamiento con MPTP de primates, después de la destrucción de la vía dopaminérgica nigroestriatal, la alteración más relevante es la hiperactividad en la vía estriatopallidal, y dicha hiperactividad se atribuye a un desequilibrio entre la vía estriatonígrica directa y la vía estriatopallidal indirecta para dar lugar al estado parkinsoniano. DeLong (1990); y Obeso et al. (2000). Se observa que los receptores A_{2A} se expresan específicamente en una subpoblación de neuronas espinosas medianas, las neuronas espinosas medianas estriatopallidales pero no las neuronas espinosas medianas estriatonígricas.

La neurona de proyección espinosa mediana estriatopallidal GABAérgica se encontró como una de las principales neuronas diana de la modulación mediada por el receptor A_{2A} . Véase Kase (2001). Por lo tanto, en el cuerpo estriado, los receptores A_{2A} controlan la excitabilidad de las neuronas de proyección a través de la red de inhibición recurrente/alimentación anterógrada GABAérgica intraestriatal [Mori et al. (1996)], y en el globo pálido (GPe), la activación del receptor A_{2A} aumenta la liberación de GABA desde los terminales nerviosos y podría suprimir la excitabilidad de las neuronas de proyección del GPe, que se proyectan hacia el núcleo del subtálamo (STN) [Shindou et al. (2001)]. Los antagonistas del receptor A_{2A} bloquean selectivamente este "mecanismo de modulación dual en el sistema estriatopallidal", lo que conduce a la supresión de la activación excesiva en las neuronas espinosas medianas estriatopallidales. Esto podría desplazar el desequilibrio neuronal estriatopallidal/estriatonígrico hacia el estado normal, lo que da como resultado la recuperación de la función motora en el estado parkinsoniano. Ochi et al. (2000); Kase (2001), Aoyama et al. (2002).

El mecanismo de acción a través de los receptores A_{2A} podría funcionar independientemente de los receptores D_2 de dopamina (Aoyama et al. (2000)), que se co-localizan con los receptores A_{2A} en las neuronas espinosas medianas estriatopallidales. Gerfen et al. (1990). Los ratones con el gen del receptor D_2 desactivado ($D_2R^{-/-}$) presentaron un fenotipo locomotor con analogías con la enfermedad de Parkinson y alteraciones significativas de los niveles de genes de neuropéptidos expresados en las neuronas espinosas medianas estriatales. Baik et al. (1995). No se encontraron diferencia en la distribución y el nivel de expresión del ARNm del receptor A_{2A} y las propiedades de unión del receptor entre los ratones $D_2R^{-/-}$ y de tipo salvaje, lo que indica que la ausencia del receptor D_2 no tuvo influencia sobre las propiedades del receptor A_{2A} . El bloqueo de los receptores A_{2A} por KW-6002 restableció su actividad locomotora y la coordinación del movimiento y redujeron los niveles de expresión de encefalina estriatal a los de los ratones normales. Aoyama et al. (2000) Los resultados indican que los receptores A_{2A} y D_2 tienen actividades antagónicas pero independientes en el control de la función neuronal y motora en los ganglios basales. El funcionamiento independiente de los receptores A_{2A} del sistema dopaminérgico se confirmó mediante estudios que utilizaron ratones con los receptores A_{2A} y D_2 desactivados. Chen et al. (2001b).

Las funciones fisiológicas y fisiopatológicas de los receptores A_{2A} en las complicaciones motoras de L-DOPA en la enfermedad de Parkinson están lejos de ser claros. En general, se cree que los mecanismos neuronales de la discinesia inducida por L-DOPA implican la vía indirecta en lugar de la directa. Crossman (1990). Las discinesias inducidas por L-DOPA surgen cuando la actividad en el STN o el GPi cae por debajo de un nivel dado como consecuencia de la inhibición excesiva de GPe. Obeso et al. (1997). Se propone otra hipótesis de que las anomalías principalmente en la vía directa podrían contribuir significativamente a la génesis de la discinesia inducida por L-DOPA.

El efecto neuroprotector de los antagonistas del receptor A_{2A} se ha demostrado en la neurodegeneración dopaminérgica inducida por neurotoxinas (MPTP o 6-hidroxidopamina) en ratas y ratones y ratones con el grupo del receptor A_{2A} desactivado. Ikeda et al. (2002); y Chen et al. (2001a). Hasta la fecha, ningún tratamiento ha tenido éxito para interferir en el mecanismo patogénico básico, que da como resultado la muerte de las neuronas dopaminérgicas.

Por lo tanto, las terapias farmacológicas no dopaminérgicas, que afectan al bloqueo del receptor A_{2A} de adenosina, ofrece un medio para tratar la enfermedad de Parkinson. Por otra parte, son deseables antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina, que proporcionan efectos antiparkinsonianos con poco o ningún riesgo de efectos adversos típicos del fármaco dopaminérgico, es decir, aumento o desarrollo de complicaciones motoras.

Se sabe que algunos compuestos de xantina muestran actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina, actividad anti-enfermedad Parkinson, actividad antidepressiva, actividad inhibidora sobre neurodegeneración, o similares (Patentes de Estados Unidos Num. 5.484.920; 5.587.378; y 5.543.415; EP 1016407A1; etc.)

Compendio de la invención

La presente invención se puede resumir mediante los siguientes apartados:

[Apartado 1 Uso de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para reducir o suprimir los efectos adversos causados por la L-DOPA y/o la terapia con agonistas de dopamina que se deben administrar a un paciente con enfermedad de Parkinson en una etapa avanzada de la enfermedad,

en donde el paciente sufre complicaciones motoras inducidas por L-DOPA u otros agentes dopaminérgicos y en donde se reduce el tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en la fluctuación motora.

Apartado 2 El uso de acuerdo con el apartado 1, en donde (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administrará a una dosis de 20 a 40 mg/día al paciente con enfermedad de Parkinson.

Apartado 3 La (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en la reducción o supresión de los efectos adversos causados por la terapia con agonista de L-DOPA y/o dopamina que se debe administrar a un paciente con enfermedad de Parkinson en una etapa avanzada de la enfermedad,

en donde el paciente sufre complicaciones motoras inducidas por L-DOPA u otros agentes dopaminérgicos y en donde se reduce el tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en la fluctuación motora.

Apartado 4 La (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con el apartado 3, en donde la (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se debe administrar a una dosis de 20 a 40 mg/día al paciente con enfermedad de Parkinson].

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que representa el cambio en horas de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS tal como se registra en los registros domésticos para los grupos de placebo y KW-6002 combinado. A las 12 semanas; los sujetos tratados con KW-6002 tuvieron una reducción significativamente mayor en horas de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS (*p = 0,004).

La Figura 2 es un gráfico que representa el efecto de KW-6002 sobre los niveles de GABA (2A) y glutamato (2B) en la sustancia negra en ratas con lesión por 6-hidroxidopamina. Los niveles de GABA y glutamato se expresan como cambios porcentuales de los valores previos antes de la administración del compuesto. KW-6002 a 1 mg/kg p.o. aumentó significativamente los niveles de GABA y glutamato en la sustancia negra.

La Figura 3 es un gráfico que representa el efecto de L-DOPA sobre los niveles de GABA (3A) y glutamato (3B) en la sustancia negra en ratas con lesión por 6-hidroxidopamina. L-DOPA indujo aumentos significativos de GABA y glutamato a niveles similares a los de KW-6002.

La Figura 4 es un gráfico que representa los cursos temporales del efecto de KW-6002 y L-DOPA sobre la puntuación total de movimientos involuntarios anormales (MIA) en ratas con lesiones por 6-hidroxidopamina tratadas con L-DOPA crónicamente. La L-DOPA provocó MIA marcados, mientras que KW-6002 indujo pocos o ningún MIA.

La Figura 5 es un gráfico que representa los cursos temporales del efecto de KW-6002 y L-DOPA sobre los niveles de GABA (6A) y glutamato (6B) en la sustancia negra en ratas con lesiones por 6-hidroxidopamina tratadas con L-DOPA crónicamente. La L-DOPA aumentó los niveles de glutamato sin efecto sobre los niveles de GABA en la sustancia negra. KW-6002 no tuvo efecto o produjo pocos efectos sobre los niveles de GABA y glutamato en la sustancia negra.

La Figura 6 es un gráfico que representa el efecto de KW-6002 sobre la respuesta antiparkinsoniana a L-DOPA durante el tratamiento con L-DOPA sola (L-DOPA/benserazida; 100/25 mg (dosis total) una vez al día) y L-DOPA más KW-6002 (90 mg/kg una vez al día) en monos cinomolgos. La respuesta antiparkinsoniana a L-DOPA en términos de mejora de la puntuación parkinsoniana durante cuatro semanas fue estable y comparable en los dos grupos.

La Figura 7 es un gráfico que representa el efecto de KW-6002 sobre la respuesta locomotriz a L-DOPA durante el tratamiento con L-DOPA sola (L-DOPA/benserazida; 100/25 mg (dosis total) una vez al día) y L-DOPA más KW-6002 (90 mg/kg una vez al día) en monos cinomolgos. Los recuentos de actividad locomotora aumentaron a un nivel más alto en el grupo de tratamiento combinados y su nivel se mantuvo durante cuatro semanas.

La Figura 8 es un gráfico que representa el efecto de KW-6002 sobre la respuesta discinética a L-DOPA durante el tratamiento con L-DOPA sola (L-DOPA/benserazida; 100/25 mg (dosis total) una vez al día) y L-DOPA más KW-6002 (90 mg/kg una vez al día) en monos cinomolgos. Las discinesias aumentaron más rápidamente y alcanzaron un nivel más alto en el grupo de L-DOPA que en el grupo de tratamiento combinado. El inicio de la discinesia se retrasó en presencia de KW-6002.

La Figura 9 es un gráfico que representa el efecto de KW-6002 sobre las discinesias inducidas por L-DOPA. KW-6002 se administró simultáneamente cuando se administró L-DOPA (2,5 mg/kg p.o. más benserazida 0,625 mg/kg p.o.) diariamente durante 21 días para inducir discinesia en los tífiles comunes tratados con MPTP sensibilizados con L-DOPA para mostrar discinesia. Los animales recibieron previamente 28 días de L-DOPA a 10 mg/kg p.o. más benserazida a 2,5 mg/kg p.o. dos veces al día (L-DOPA). La amplitud de los movimientos involuntarios producidos por el tratamiento combinado no aumentó, sino que se redujo significativamente el día 21 en comparación con 2,5 mg/kg de L-DOPA sola.

KW-6002 mostró una reducción significativa de las discinesias inducidas por L-DOPA por tratamiento crónico durante 21 días.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se define como en las reivindicaciones adjuntas. En la presente memoria se describen adicionalmente los siguientes apartados (1) a (6)

(1) Un método para reducir o suprimir los efectos adversos de la terapia con L-DOPA y/o agonistas de dopamina, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina a un paciente con enfermedad de Parkinson.

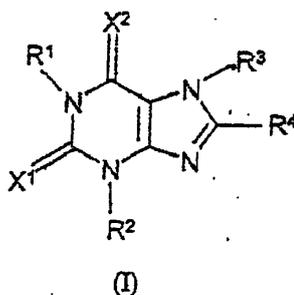
(2) El método de acuerdo con el apartado (1) anterior en donde el paciente sufre complicaciones motoras inducidas por L-DOPA u otros agentes dopaminérgicos.

(3) El método de acuerdo con el apartado (2) anterior en donde el tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en las fluctuaciones motoras se reduce.

(4) El método de acuerdo con el apartado (2) anterior en donde se mejoran las discinesias en las complicaciones motoras.

(5) El método de acuerdo con el apartado (1) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

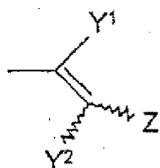
(6) El método de acuerdo con el apartado (1) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I):



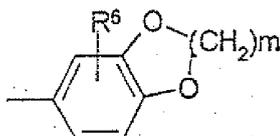
en donde

R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (en la que R^5 representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo

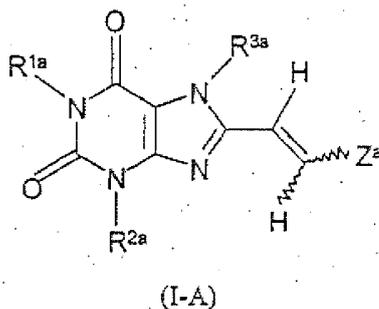
heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o



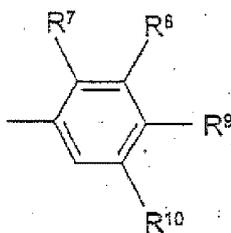
- 5 {en la que Y⁵ e Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o



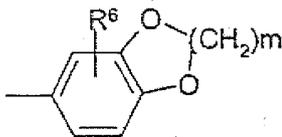
- 10 (en la que R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3); y X¹ y X² representan independientemente O o S.
(7) El método de acuerdo con el apartado (1) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-A):



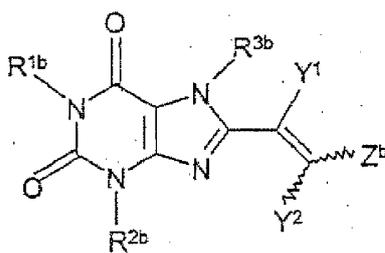
- 15 en donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z^a representa



- 20 (en la que al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo inferior) o



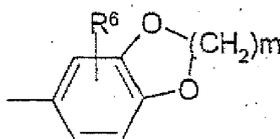
- 25 (en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).
(8) El método de acuerdo con el apartado (1) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-B):



(I-B)

en donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquenilo inferior o alquinilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o

5



(en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente); e Y¹ e Y² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente.

10

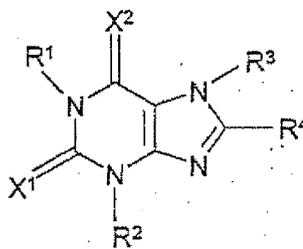
(9) El método de acuerdo con el apartado (1) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

(10) Un método para el tratamiento economizador de L-DOPA que comprende administrar a un paciente que lo necesite una combinación de una cantidad sub-clínicamente eficaz de L-DOPA y una o más antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina en una cantidad eficaz para hacer que la L-DOPA sea eficaz.

15

(11) El método de acuerdo con el apartado (10) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

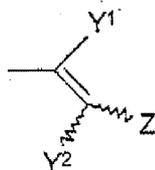
(12) El método de acuerdo con el apartado (10) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I):



(I)

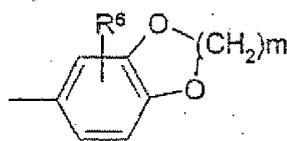
20

en donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (en la que R⁵ representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o



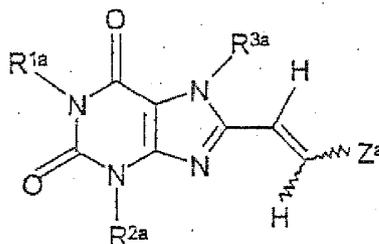
25

(en la que Y¹ e Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o



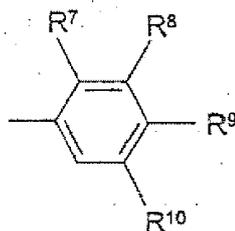
(en la que R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3); y X^1 y X^2 representan independientemente O o S.

5 (13) El método de acuerdo con el apartado (10) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-A):

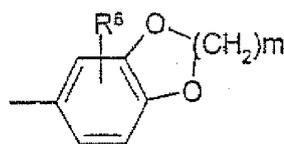


(I-A)

10 en donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z^a representa

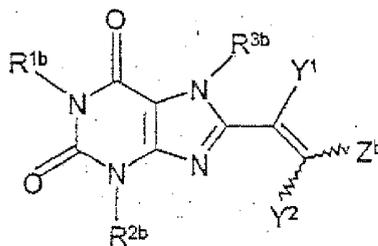


15 (en la que al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o



(en la que R^6 y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

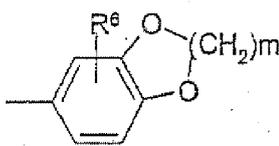
20 (14) El método de acuerdo con el apartado (10) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-B):



(I-B)

en donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o

25



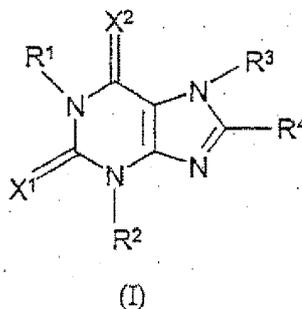
(en la que R^6 y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente); e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente.

5 (15) El método de acuerdo con el apartado (10) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

(16) Una composición para el tratamiento economizados de L-DOPA que comprende una cantidad subclínicamente eficaz de L-DOPA y uno o más antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina en una cantidad eficaz para hacer que la L-DOPA sea eficaz.

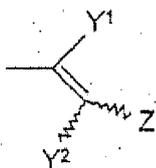
10 (17) La composición de acuerdo con el apartado (16) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(18) La composición de acuerdo con el apartado (16) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I):



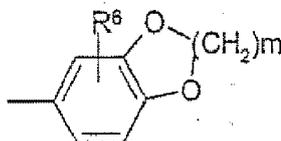
15 en donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquínulo inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (en la que R^5 representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o

20 $-(CH_2)_n-R^5$ (en la que R^5 representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o



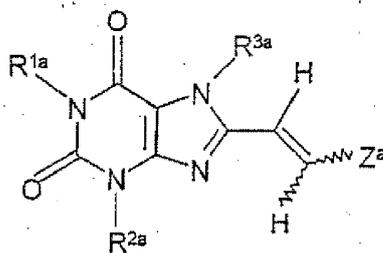
(en la que Y^1 e Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o

25 (en la que R^6 representa hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3); y X^1 y X^2 representan independientemente O o S.



(en la que R^6 representa hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3); y X^1 y X^2 representan independientemente O o S.

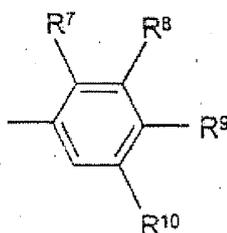
30 (19) La composición de acuerdo con el apartado (16) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-A):



(I-A)

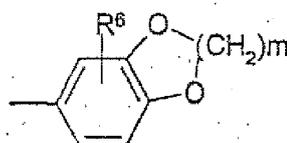
en donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z^a representa

5



(en la que al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o

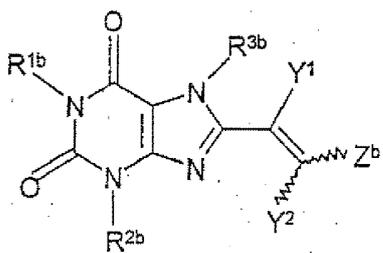
10



(en la que R^6 y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

(20) La composición de acuerdo con el apartado (16) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-B):

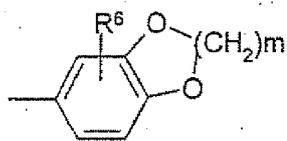
15



(I-B)

en donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquenilo inferior o alquino inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o

20



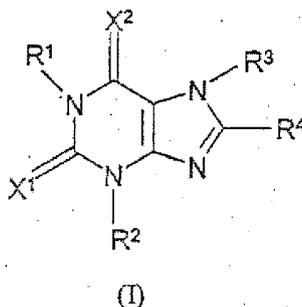
(en la que R^6 y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente); e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente.

(21) La composición de acuerdo con el apartado (16) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

(22) Un método para tratar la enfermedad de Parkinson y/o las complicaciones motoras de L-DOPA, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina combinado con un inhibidor de COMT y/o un inhibidor de DA y/o MAO a un paciente que lo necesite.

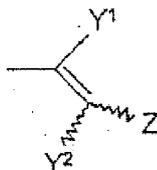
(23) El método de acuerdo con el apartado (22) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(24) El método de acuerdo con el apartado (22) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I):

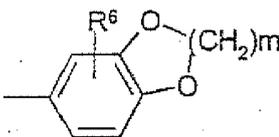


en donde

R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquilo inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (en la que R⁵ representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o

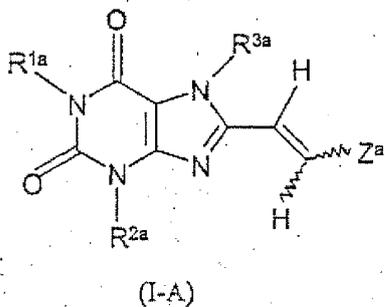


{en la que Y¹ e Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o

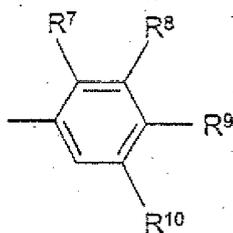


(en la que R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3); y X¹ y X² representan independientemente O o S.

(25) El método de acuerdo con el apartado (22) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-A):

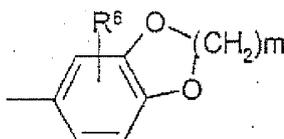


donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z^a representa



(en la que al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo inferior) o

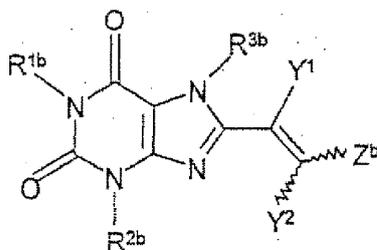
5



(en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

(26) El método de acuerdo con el apartado (22) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-B):

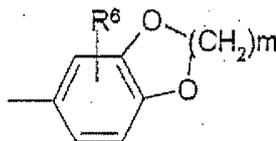
10



(I-B)

en donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o

15



(en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente); e Y¹ e Y² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente.

20

(27) El método de acuerdo con el apartado (22) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

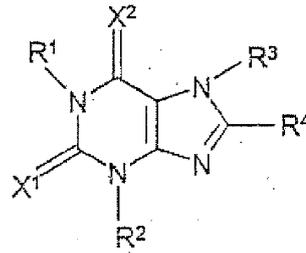
(28) Una composición para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende una cantidad eficaz de al menos un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina, y un inhibidor de COMT y/o inhibidor de DA y/o MAO.

25

(29) La composición de acuerdo con el apartado (28) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

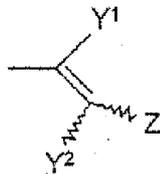
(30) La composición de acuerdo con el apartado (28) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I):

30

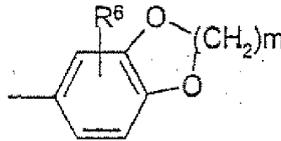


(I)

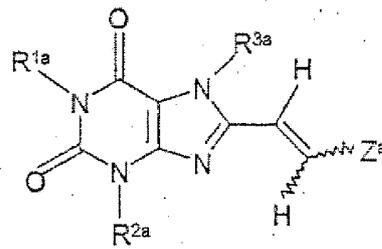
5 en donde
 R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquilo inferior; R^4 ,
 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (en la que R^5 representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo
 heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o



10 {en la que Y^1 e Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo
 sustituido o no sustituido, o

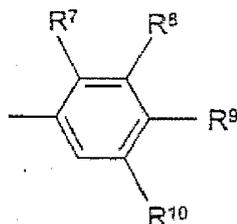


15 (en la que R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m
 representa un número entero de 1 a 3); y X^1 y X^2 representan independientemente O o S.
 (31) La composición de acuerdo con el apartado (28) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está
 representado por la fórmula (I-A):



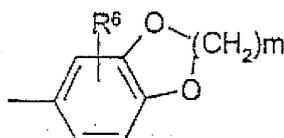
(I-A)

20 donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y
 Z^a representa



(en la que al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R⁵ representa hidrógeno o alquilo inferior) o

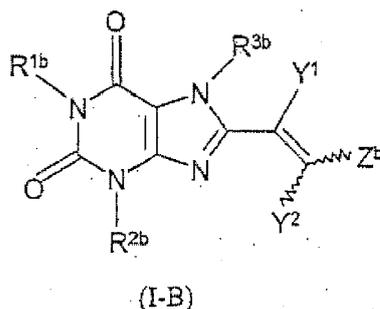
5



(en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

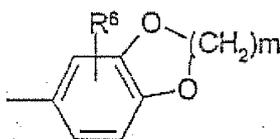
(32) La composición de acuerdo con el apartado (28) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-B):

10



donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o

15



(en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente); e Y¹ e Y² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente.

20

(33) La composición de acuerdo con el apartado (28) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

(34) Un método para prolongar el tratamiento eficaz de la enfermedad de Parkinson que comprende administrar a un paciente que lo necesite un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una combinación de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y un agonista de la dopamina en una cantidad eficaz para retrasar o eliminar la necesidad del paciente de terapia adicional con L-DOPA.

25

(35) El método de acuerdo con el apartado (34) anterior en donde se retrasa el desarrollo de complicaciones motoras.

(36) El método de acuerdo con el apartado (34) anterior en donde el paciente no ha tenido una administración previa de L-DOPA o de un agente dopaminérgico.

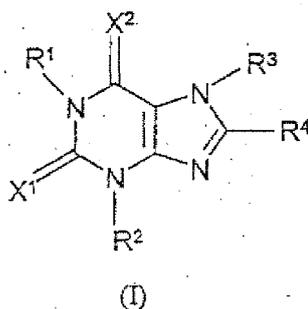
30

(37) El método de acuerdo con el apartado (34) anterior, en donde el paciente no tiene administración posterior de L-DOPA o de un agente dopaminérgico.

(38) El método de acuerdo con el apartado (34) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35

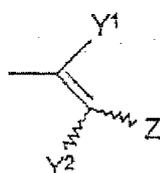
(39) El método de acuerdo con el apartado (34) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I):



en donde

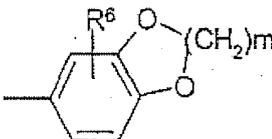
R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; R⁴ representa cicloalquilo, -(CH₂)_n-R⁵ (en la que R⁵ representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o

5



(en la que Y¹ e Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o

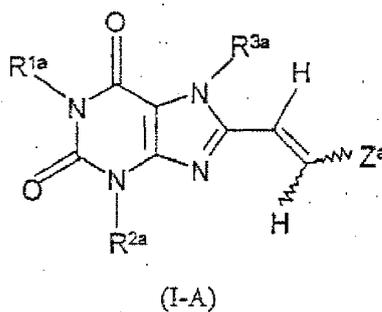
10



(en la que R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3); y X¹ y X² representan independientemente O o S.

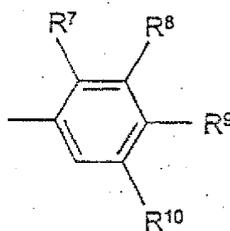
(40) El método de acuerdo con el apartado (34) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-A):

15



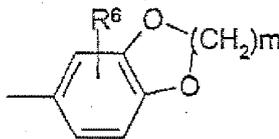
donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z^a representa

20

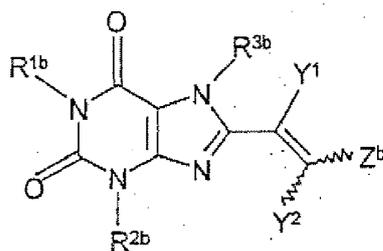


(en la que al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan

hidrógeno; R⁵ representa hidrógeno o alquilo inferior) o

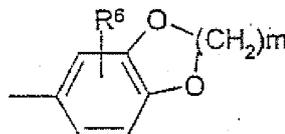


- 5 (en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).
 (41) El método de acuerdo con el apartado (34) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-B):



(I-B)

- 10 donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o



- 15 (en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente); e Y¹ e Y² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente.

(42) El método de acuerdo con el apartado (34) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

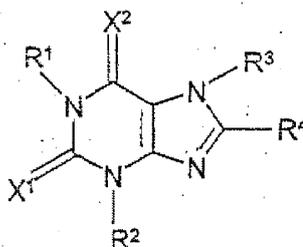
(43) Un método para tratar trastornos del movimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina a un paciente que lo necesite.

(44) El método de acuerdo con el apartado (43) anterior en donde el paciente sufre temblores, bradicinesias, marcha, distonías, discinesias, discinesias tardías u otros síndromes extrapiramidales.

(45) El método de acuerdo con el apartado (43) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina disminuye los efectos de los fármacos que causan trastornos del movimiento.

(46) El método de acuerdo con el apartado (43) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

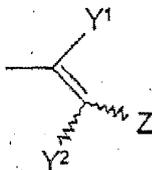
(47) El método de acuerdo con el apartado (43) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I):



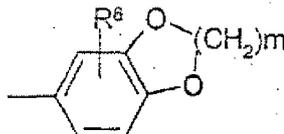
(I)

- 30 en donde
 R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquilo inferior; R⁴

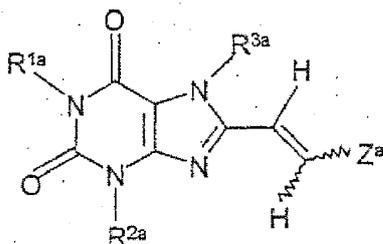
representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (en la que R^5 representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o



5 {en la que Y^1 e Y^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o

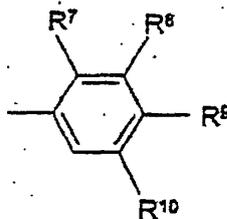


10 (en la que R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3); y X^1 y X^2 representan independientemente O o S.
(48) El método de acuerdo con el apartado (43) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-A):

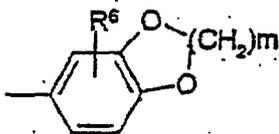


(I-A)

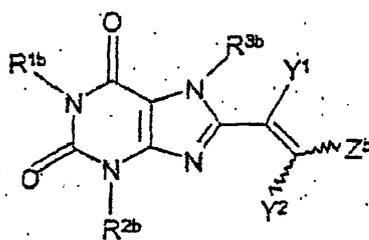
15 en donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z^a representa



20 (en la que al menos uno de R^7 , R^8 y R^9 representa alquilo inferior o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R^{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o



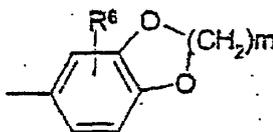
25 (en la que R^6 y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente);
(49) El método de acuerdo con el apartado (43) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} está representado por la fórmula (I-B):



(I-B)

en donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alqueno inferior o alquilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o

5



(en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente); e Y¹ e Y² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente.

(50) El método de acuerdo con el apartado (43) anterior en donde el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina.

(51) Un agente para reducir o suprimir los efectos adversos de la terapia con un agonista de L-DOPA y/o dopamina, que comprende un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina

(52) Uso de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina para la fabricación de un agente para reducir o suprimir los efectos adversos de la terapia con un agonista de L-DOPA y/o dopamina.

(53) Un agente para el tratamiento economizador de L-DOPA que comprende una cantidad sub-clínicamente eficaz de L-DOPA y uno o más antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina en una cantidad eficaz para hacer que la L-DOPA sea eficaz. La L-DOPA y el antagonista o los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina pueden existir en una forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

(54) El uso de una combinación de una cantidad sub-clínicamente eficaz de L-DOPA y uno o más antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina en una cantidad eficaz para hacer que la L-DOPA sea eficaz para la fabricación de un agente para el tratamiento economizador de L-DOPA.

(55) Un agente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o las complicaciones motoras de la L-DOPA, que comprende un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina, y un inhibidor de COMT y/o inhibidor de DA y/o MAO. Un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina, y un inhibidor de COMT y/o inhibidor de DA y/o MAO pueden existir en una forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

(56) El uso de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina, y un inhibidor de COMT y/o inhibidor de DA y/o MAO para la fabricación de un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y/o las complicaciones motoras de la L-DOPA.

(57) Un agente para prolongar el tratamiento eficaz de la enfermedad de Parkinson al retrasar o eliminar la necesidad del paciente de terapia adicional con L-DOPA, que comprende un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una combinación de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y un agonista de dopamina. Cuando se utiliza una combinación de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y un agonista de dopamina, un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y un agonista de dopamina pueden existir en una forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

(58) Uso de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una combinación de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y un agonista de dopamina para la fabricación de un agente para prolongar el tratamiento eficaz de la enfermedad de Parkinson al retrasar o eliminar la necesidad del paciente de terapia complementaria con L-DOPA.

(59) Un agente para tratar los trastornos del movimiento que comprende un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina

(60) El uso de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina para la fabricación de un agente para tratar trastornos del movimiento.

Mediante "antagonista del receptor A_{2A} adenosina" se quiere significar un compuesto que inhibe, suprime o causa el cese de al menos una actividad biológica mediada por adenosina, p.ej., mediante unión a receptores A_{2A} de adenosina, interfiriendo o impidiendo la unión de la adenosina al receptor.

Se contempla que los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina se pueden utilizar para tratar trastornos del movimiento, ya que el receptor A_{2A} funciona, por ejemplo, para controlar la actividad de los núcleos de salida de la

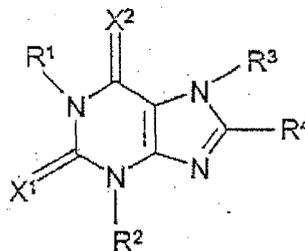
50

ruta indirecta o de los ganglios basales. También se considera que los receptores A_{2A} están implicados en el control del comportamiento motor o las disfunciones motoras.

Un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina funciona de varias maneras. El antagonista puede unirse o secuestrar adenosina con suficiente afinidad y especificidad para interferir sustancialmente en, bloquear o prevenir de otra manera la unión de la adenosina a un receptor A_{2A} de adenosina, inhibiendo, suprimiendo o causando el cese de una o más funciones biológicas mediadas por el receptor A_{2A} de adenosina, tales como la modulación de la salida de GABAérgicas estriatales de la ruta indirecta, y las actividades del núcleo de salida de los ganglios basales, SNr, por ejemplo, controlando así los comportamientos motores en los ganglios basales. La presente invención contempla la actividad antiparkinsoniana del antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es el resultado de esta actividad. La presente invención además contempla que la capacidad del antagonista del receptor A_{2A} de adenosina para reducir o suprimir los efectos adversos de la terapia con L-DOPA y/o agonistas de dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson resulta de esta actividad. La presente invención contempla adicionalmente que la participación de los antagonistas del receptor de adenosina en el desarrollo de complicaciones motoras inducidas por L-DOPA y/o agonista de dopamina resulta de esta actividad. Alternativamente, un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina puede inhibir las cascadas de degeneración neuronal inducidas por neurotoxinas dopaminérgicas tales como 6-OHDA (6-hidroxidopamina) y 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) y la producción de neurotoxina dopaminérgica a través de células gliales. Estas características de los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina previenen el desarrollo de las complicaciones motoras de la L-DOPA y/o el progreso de la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, el uso de los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina proporcionan una terapia tal que se retrasa o elimina por completo la necesidad del paciente de recibir terapia con L-DOPA o terapia complementaria de L-DOPA, o retrasa la aparición o prevención del desarrollo de complicaciones motoras de L-DOPA.

El antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención es por lo tanto para uso en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson y otros pacientes que padecen trastornos del movimiento mediante la administración de una cantidad eficaz del antagonista del receptor A_{2A} de adenosina. El antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención también es útil para reducir o suprimir los efectos adversos de la terapia con L-DOPA incluyendo las complicaciones motoras de la L-DOPA en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Además, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina puede evitar la necesidad de tratamiento con L-DOPA y reducir las cantidades de L-DOPA necesarias para tratar eficazmente la enfermedad de Parkinson en ausencia o reducción de efectos secundarios tales como náuseas, hiperactividad, fluctuaciones motoras tales como desgaste y fluctuaciones de DESAPARICIÓN-APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS, y disquinesia. La presente invención proporciona adicionalmente un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina para uso en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson mediante la administración de dicho antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de tal manera que se retrasa o elimina por completo la necesidad del paciente de terapia con L-DOPA o la terapia adicional con L-DOPA, retrasando la aparición o la prevención del desarrollo de complicaciones motoras de L-DOPA. La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar los temblores, las bradicinesias, la marcha, las distonías y las discinesias tardías y otros síndromes extrapiramidales en pacientes que padecen otros trastornos del movimiento.

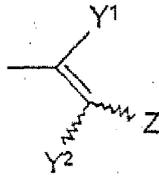
Los antagonistas de receptores A_{2A} de adenosina se describen, por ejemplo, en los documentos US 5.484.920, US 5.703.085, WO 92/06976, WO 94/01114, US 5.565.460, WO 98/42711, WO 00/17201, WO 99/43678, WO 01/92264, WO 99/35147, WO 00/13682, WO 00/13681, WO 00/69464, WO 01/40230, WO 01/02409, WO 01/02400, EP 1054012, WO 01/62233, WO 01/17999, WO 01/80893, WO 02/14282, WO 01/97786, y similares. Más específicamente, los ejemplos incluyen: (1) compuestos representados por la siguiente fórmula (I):



(I)

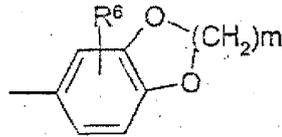
en donde

R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; R^4 representa cicloalquilo, $-(CH_2)_n-R^5$ (en la que R^5 representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y n es un número entero de 0 a 4), o



{en la que Y¹ e Y² representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y Z representa arilo sustituido o no sustituido, o

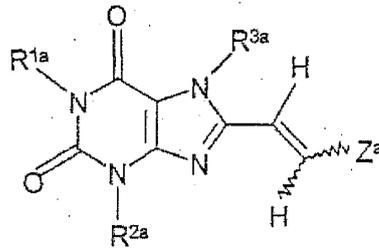
5



(en la que R⁶ representa hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; y m representa un número entero de 1 a 3)); y X¹ y X² representan independientemente O o S,

10

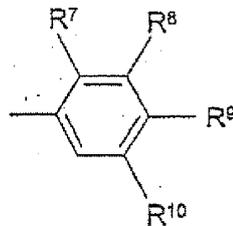
(2) compuestos representados por la siguiente fórmula (I-A):



(I-A)

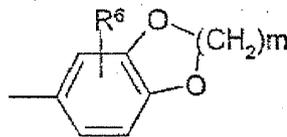
donde R^{1a} y R^{2a} representan independientemente metilo o etilo; R^{3a} representa hidrógeno o alquilo inferior; y Z^a representa

15

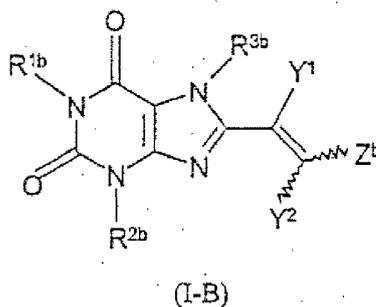


(en la que al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ representa alquilo o alcoxi inferior y los otros representan hidrógeno; R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo inferior) o

20

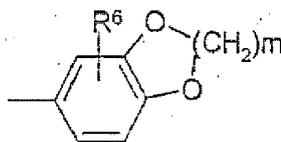


(en la que R⁶ y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente), y (3) compuestos representados por la siguiente fórmula (I-B):



en donde R^{1b} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, propilo, butilo, alquenilo inferior o alquinilo inferior; R^{3b} representa hidrógeno o alquilo inferior; Z^b representa naftilo sustituido o no sustituido, o

5



(en la que R^6 y m tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente); e Y^1 e Y^2 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

En las definiciones de los grupos de fórmula (I), fórmula (I-A) y fórmula (I-B), el alquilo inferior y el radical alquilo inferior del grupo alcoxi inferior significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo. El alquenilo inferior significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como vinilo, alilo, metacrililo, crotilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo y 5-hexenilo. El alquinilo inferior significa un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como etinilo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo. El arilo significa fenilo o naftilo. El cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico son furilo, tienilo, pirrolilo, piranilo, tiopiranilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, pirimidilo, triazinilo, indolilo, quinolilo, purinilo y benzotiazolilo. El halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

15

20

25

30

El arilo sustituido, el anillo heterocíclico sustituido y el naftilo sustituido tienen cada uno de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente. Los ejemplos de los sustituyentes son alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, halógeno, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, fenilo y fenoxi. El alquilo inferior y el radical alquilo del alcoxi inferior, alquilamino inferior y di(alquilo inferior)amino tienen el mismo significado que el alquilo inferior definido anteriormente. El halógeno tiene el mismo significado que el halógeno definido anteriormente. Los ejemplos del sustituyente del alcoxi inferior sustituido son hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, amino, azida, carboxi y alcoxycarbonilo inferior. El radical alquilo inferior del alcoxi inferior y el alcoxycarbonilo inferior tiene el mismo significado que el alquilo inferior definido anteriormente, y el halógeno tiene el mismo significado que el halógeno definido anteriormente.

35

Las sales de Compuestos (I), Compuestos (I-A) y Compuestos (I-B) farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas y sales de adición de aminoácidos.

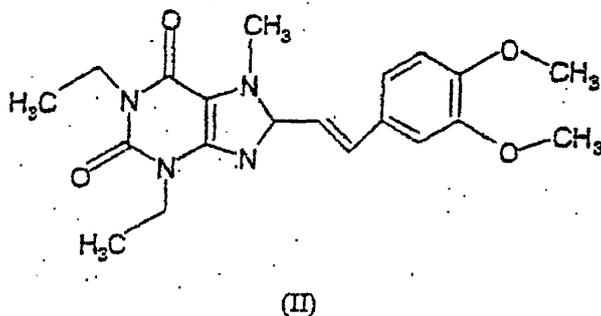
40

45

Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido inorgánico tales como hidrocloreto, sulfato y fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato y citrato. Los ejemplos de sales metálicas farmacéuticamente aceptables son sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio y sal de cinc. Los ejemplos de las sales de adición de amonio farmacéuticamente aceptables son amonio y terametilamonio. Los ejemplos de las sales de adición de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables son sales con morfolina y piperidina. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables son sales con lisina, glicina y fenilalanina.

Los compuestos representados por la fórmula (I), la fórmula (I-A) y la fórmula (I-B) se describen y sintetizan de acuerdo con la metodología descrita en la Patente de Estados Unidos Núm. 5.543.415; 5.587.378; y 5.484.920.

El antagonista del receptor A_{2A} de adenosina que se utilizará de acuerdo con la presente invención es (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1-3-dietil-7-metilxantina (la siguiente fórmula (II)).



5

La Fórmula II también se identifica de acuerdo con la presente invención como KW-6002.

Por "reducir o suprimir los efectos adversos de la L-DOPA" se entiende de acuerdo con la presente invención que los compuestos de la presente invención reducen la cantidad de tiempo de vigilia del paciente en un estado de "APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS". Se entiende que un estado DE APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS de acuerdo con la invención es el período de tiempo en donde ha desaparecido el beneficio terapéutico de una dosis de una medicación parkinsoniana, de tal manera que el paciente experimenta síntomas de la enfermedad de Parkinson clasificados según la Clasificación Unificada de la Enfermedad de Parkinson. Escala (UPDRS) y la escala de Hoehn e Yahr (HY), por ejemplo.

15

La presente invención también se dirige a la reducción de los efectos adversos de L-DOPA aumentando la proporción del tiempo de vigilia del paciente en un estado DE "DESAPARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS". Se entiende que el estado DE DESAPARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS significa el período de tiempo después de una dosis de una medicación parkinsoniana durante la cual el paciente está relativamente libre de los síntomas de la enfermedad de Parkinson clasificados según la UPDRS y la escala HY. La presente invención también se dirige a la supresión de los efectos adversos de la L-DOPA mediante la supresión de la discinesia inducida por L-DOPA. Las discinesias se pueden medir por separado mediante la UPDRS, la Escala de Evaluación de Discinesia modificada de Goetz (MGDRS) y/o la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (MIAS).

20

Los pacientes que se van a tratar de acuerdo con la presente invención incluyen pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson con o sin complicaciones motoras según se determina por la UPDRS y las Escalas de Discinesia de Parkinson (PDS).

25

De acuerdo con la presente invención, los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención se pueden administrarse conjuntamente con L-DOPA o un agonista de dopamina, es decir, administrados sustancialmente al mismo tiempo. También se contempla que los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina pueden administrarse solos; antes o después de que el paciente reciba una dosis de L-DOPA o un agonista de dopamina. Se observa una reducción sustancial en el requerimiento de L-DOPA y/o una reducción o supresión en los efectos adversos típicos del tratamiento con L-DOPA con la administración de un antagonista selectivo del receptor A_{2A} de adenosina, KW-6002, especialmente en los síntomas de las fluctuaciones motoras y la discinesia. De este modo, el compuesto para uso de acuerdo con la presente invención puede proporcionar un tratamiento mejorado de pacientes que sufren complicaciones motoras inducidas por L-DOPA u otros agentes dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson en seres humanos mediante la administración de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina con L-DOPA u otros agentes dopaminérgicos que causan fluctuaciones motoras, discinesia, náuseas y otros efectos secundarios comunes de la terapia dopaminérgica.

30

35

El compuesto para uso de acuerdo con la presente invención proporciona adicionalmente la prolongación del tratamiento eficaz de la enfermedad de Parkinson que comprende la administración de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una combinación de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y un agonista de dopamina sin administración previa o posterior de L-DOPA. El requerimiento de L-DOPA se elimina o al menos se reduce sustancialmente junto con la evitación de los efectos secundarios adversos concomitantes de la terapia con L-DOPA. Una "combinación" de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y un agonista de dopamina se proporcionan a un paciente al mismo tiempo o al menos de una manera tal que permita un solapamiento de la actividad biológica. Puesto que el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la invención interfiere en el desarrollo de las complicaciones motoras de la L-DOPA y también previene la neurodegeneración dopaminérgica, un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina administrado solo o junto con un agonista de dopamina puede retrasar la aparición o prevenir el progreso de las complicaciones motoras de la L-DOPA

40

45

50

De acuerdo con la presente invención, los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina se pueden administrar

individualmente o junto con un agonista de dopamina tal como, por ejemplo, bromocriptina, cabergolina, pramipexol, ropinerol o pergolida, y de ese modo evitar o al menos proporcionar una extensión de tiempo antes de que se manifieste la necesidad de L-DOPA.

5 El uso de el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención proporciona adicionalmente un tratamiento que ahorra L-DOPA a pacientes con Parkinson. Es decir, el tratamiento con cantidades sub-clínicamente eficaces de L-DOPA mientras se mantiene la eficacia de cantidades sub-clínicamente eficaces de L-DOPA. Esto comprende tratar al paciente con cantidades sub-clínicamente eficaces de L-DOPA y cantidades eficaces del antagonista del receptor A_{2A} de adenosina. Por cantidades subclínicas y eficaces de L-DOPA se entiende una cantidad de L-DOPA que no es eficaz en el tratamiento de un paciente concreto. Típicamente, la L-DOPA se
10 administra de 100 mg a 1 g por día en dosis divididas (generalmente 250 mg 4 veces al día). La dosis se aumenta gradualmente en incrementos de 100 a 750 mg por día a intervalos de 3 a 7 días hasta que aparecen efectos secundarios intolerables, generalmente trastornos del movimiento. Cuando se administra conjuntamente con carbidopa, se reducen las cantidades eficaces de L-DOPA. Está dentro del conocimiento práctico de los expertos en la técnica determinar la dosis sub-clínicamente eficaz de L-DOPA para un paciente concreto y ajustarla en
15 consecuencia en presencia de un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina.

Las composiciones que comprenden cantidades sub-clínicamente eficaces de L-DOPA y opcionalmente un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y opcionalmente un antagonista de dopamina se preparan mediante métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente memoria. El experto en la técnica también puede
20 determinar cantidades adicionales de carbidopa y otros ingredientes activos. El uso del antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención además puede incluir el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con al menos un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y al menos uno de un inhibidor de COMT o MAO-B. Las composiciones se pueden administrar juntas o secuencialmente, mediante cualquier método conocido en la técnica. Los métodos de preparación y administración de tales composiciones son conocidos en la técnica. Los inhibidores
25 adecuados de COMT y MAO se describen en la presente memoria y son bien conocidos en la técnica. Estos incluyen, entre otros, entacapona y tolcapona y deprenilo. Como se muestra a continuación, el tratamiento concomitante de antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y los inhibidores de COMT o MAO-B no aumenta los efectos secundarios.

30 Por "prolongar el tratamiento eficaz" se entiende que los síntomas del Parkinson y las complicaciones motoras del paciente se reducen o inhiben de forma subjetiva u objetiva de acuerdo con UPDRS, MIAS, PDS, HY y MGDRS de manera que la necesidad del paciente de recibir terapia con L-DOPA se retrasa o elimina por completo. El uso de el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención también incluye el tratamiento de los trastornos del movimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un antagonista del receptor A_{2A} de
35 adenosina a un paciente que lo necesite. Dicho tratamiento puede ser terapéutico, por ejemplo para tratar temblores, bradicinesias, marcha, distonías o discinesias tardías u otros síndromes extrapiramidales, o preventivos, como para prevenir o disminuir los efectos de los fármacos que causan trastornos del movimiento. Tales fármacos son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, los enumerados en la Tabla 1.

40 Por "tratar trastornos del movimiento" se entiende la cesación o disminución de los síntomas que incluyen, pero no se limitan a, temblor, distonía, discinesia, espasticidad. Los cambios en los síntomas se pueden medir mediante cualquier método conocido en la técnica que incluye, pero no se limita a, UPDRS, MIAS, PDS, HY y/o MGDRS.

45 El término "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibición, supresión o cese efectivos de la actividad de adenosina a fin de mejorar la disfunción motora o prevenir o retrasar el inicio, retrasar la progresión o mejorar los síntomas de la enfermedad o trastorno.

50 Las composiciones farmacéuticas para administración de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina combinado opcionalmente con un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden administrar por cualquier medio que logre los fines previstos. Las cantidades y los regímenes para la administración de una composición de acuerdo con la presente invención pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica en el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Parkinson.

55 Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar mediante cualquier método adecuado incluyendo, sin limitación, oralmente; intranasalmente; intrapulmonarmente; parenteralmente, por ejemplo subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente; intraduodenalmente; transdérmicamente; o bucalmente

60 La dosificación administrada es una cantidad eficaz y depende de la edad, la salud y el peso del paciente, el tipo de tratamiento previo o concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Típicamente se tienen en cuenta diversos factores al determinar una dosificación apropiada. Estos factores incluyen la edad, el sexo y el peso del paciente, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección y la forma del medicamento que se deba administrar.

Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para efectuar un resultado clínico beneficioso o deseado. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más dosis. En términos de tratamiento, una cantidad eficaz es la cantidad que es suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir o ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno, o de lo contrario reducir las consecuencias patológicas de la enfermedad o trastorno. La cantidad eficaz generalmente es determinada por el médico caso por caso y está dentro del conocimiento práctico del experto en la técnica.

Además de los compuestos farmacéuticamente activos, las composiciones de acuerdo con la presente invención también pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, las preparaciones, particularmente aquellas preparaciones que se pueden administrar por vía oral y que se pueden utilizar para el tipo preferido de administración, tales como comprimidos, trociscos y cápsulas, y también las preparaciones que se pueden administrar por vía rectal, tales como supositorios, así como también soluciones adecuadas para su administración mediante inyección contienen de aproximadamente 0,1 a 99 por ciento, preferiblemente de aproximadamente 20 a 85 por ciento de compuesto o compuestos activos, junto con el excipiente. Las composiciones farmacéuticamente aceptables líquidas se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo o dispersando un compuesto incorporado en la presente memoria en un excipiente líquido, tal como agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol o etanol. La composición también puede contener otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, portadores y sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes y agentes tamponadores del pH.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran por un modo apropiado para la forma de composición. Las rutas típicas incluyen subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, oral, intranasal e intrapulmonar (es decir, mediante aerosol). Las composiciones farmacéuticas de esta invención para uso humano típicamente se administran por vía oral.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral, intranasal o tópica se pueden suministrar en formas sólidas, semisólidas o líquidas, incluyendo comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos y suspensiones. Las composiciones para inyección pueden suministrarse como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones, o como formas sólidas adecuadas para la disolución o suspensión en líquido antes de su inyección. Para la administración a través del tracto respiratorio, una composición preferida es aquella que proporciona un polvo sólido o aerosol líquido cuando se utiliza con un dispositivo de aerosol apropiado. Aunque no se requiere, las composiciones farmacéuticas se suministran preferiblemente en forma de dosificación unitaria adecuada para administración de una cantidad precisa. También se contemplan en esta invención formas de liberación lenta o de liberación sostenida, mediante las cuales se proporcionan niveles relativamente uniformes de los compuestos activos durante un período prolongado.

Los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina se pueden administrar preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20,0 mg por kilogramo de peso corporal. Es más preferible un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal. Puesto que las composiciones antagonísticas del receptor A_{2A} de adenosina de esta invención se eliminarán finalmente del torrente sanguíneo, se indica y se prefiere la administración relacionada de las composiciones.

Los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina se pueden administrar de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las dosis sistémicas dependen de la edad, el peso y las condiciones del paciente y de la vía de administración.

Las preparaciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se fabrican de manera conocida. La preparación de composiciones farmacéuticas se realiza de acuerdo con procedimientos generalmente aceptados para la preparación de preparaciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences 18^a Edición (1990), Martin ed., Mack Publishing Co., PA. Dependiendo del uso pretendido y el modo de administración, puede ser deseable procesar el ingrediente activo adicionalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas. El procesamiento apropiado puede incluir la esterilización, la mezcla con componentes apropiados no tóxicos y no interferentes, la división en unidades de dosificación y el confinamiento en un dispositivo de administración.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos.

Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cargas tales como sacáridos, por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol; derivados de celulosa; compuestos de cinc; fosfatos de calcio tales como fosfato tricálcico o hidrogenofosfatos de calcio tales como fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio; así como aglutinantes tales como pasta de almidón, utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata; gelatina; tragacanto y/o polivinilpirrolidona.

Los agentes auxiliares incluyen agentes reguladores del flujo y lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico o sus sales, y/o polietilenglicol. Los núcleos de comprimidos, comprimidos oblongos o cápsulas se proporcionan con recubrimientos adecuados, que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, se pueden utilizar soluciones concentradas de sacáridos, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Para producir revestimientos resistentes a los jugos gástricos, es decir, revestimientos entéricos, se utilizan soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Otras preparaciones farmacéuticas, que se pueden utilizar por vía oral, incluyen cápsulas duras elaboradas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas elaboradas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos, que se pueden mezclar con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden preferiblemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizadores.

El antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención también se puede administrar en forma de un implante cuando se combina con un portador de liberación lenta biodegradable. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular como un parche transdérmico para la liberación continua del ingrediente activo. Los métodos para preparar implantes y parches son bien conocidos en la técnica. Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª edición (1990); y Kydonieus ed. (1992) Treatise on controlled drug delivery, Marcel Dekker, NY.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1

La seguridad y eficacia del antagonista del receptor A_{2A} de adenosina KW-6002 como un tratamiento para la enfermedad de Parkinson complicado por complicaciones motoras relacionadas con L-DOPA se examinó en un estudio exploratorio multicéntrico de 12 semanas. Los sujetos con EP con complicaciones motoras se asignaron de forma aleatoria y ciega a 1 de 3 brazos de tratamiento paralelos: placebo (n = 29); KW-6002 hasta 20 mg/d (n = 26); KW-6002 hasta 40 mg/d (n = 28). Hubo 2 medidas principales de eficacia: 1) cambio en el tiempo de "aparición muy brusca de síntomas" según lo determinado por el investigador del estudio durante las visitas clínicas de 8 horas y 2) cambio en el tiempo "aparición muy brusca de síntomas" según lo determinado por los registros motores domésticos de los sujetos.

Sesenta y cinco de las 83 personas inscritas completaron el estudio; las tasas de abandono se distribuyeron por igual a través de los brazos de tratamiento. El tratamiento con KW-6002 fue significativamente más eficaz que el tratamiento con placebo para reducir la proporción de tiempo de vigilia que los pacientes pasaron en un estado de "aparición muy brusca de síntomas". De acuerdo con la evaluación de los registros domésticos, los sujetos asignados a KW-6002 experimentaron una reducción en la proporción de tiempo de vigilia pasados en el estado de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS de 7,1% en comparación con un aumento de 2,2% en el grupo de placebo (p = 0,008). Hubo una reducción mayor de 1,7 horas en el tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en el grupo de KW-6002 que en el grupo de placebo (p = 0,004). Los resultados de la evaluación de 8 horas de la desaparición/aparición muy brusca de síntomas de los investigadores se aproximaron a la significación estadística (p = 0,054). Los pacientes tratados con KW-6002 pasaron 0,51 horas menos en el estado de "aparición muy brusca de síntomas" que los pacientes en el grupo de placebo (p = 0,061).

El estudio también mostró una reducción en la distonía matutina en pacientes tratados con KW-6002 desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con el grupo de placebo.

Métodos

Este fue un estudio exploratorio, multicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de 12 semanas, de la seguridad y eficacia de KW-6002 como terapia coadyuvante en pacientes con EP con L-DOPA y complicaciones motoras. Los pacientes elegibles fueron aquellos que cumplieron con los criterios de diagnóstico de banco cerebral de la United Kingdom PD Society (UKPDS) (Daniel et al., 1993), habían estado tomando L-DOPA/carbidopa durante al menos un año, tomaban al menos cuatro dosis de L-DOPA/carbidopa por día, y estaban experimentando complicaciones motoras incluyendo el desgaste al final de la dosis.

Después de proporcionar el consentimiento informado, los sujetos se sometieron a un período de detección de cuatro a ocho semanas. Los medicamentos se estabilizaron antes de la visita de la semana -4. En esta visita, los sujetos recibieron capacitación sobre la realización de los registros domésticos.

Al inicio del estudio, los sujetos se sometieron a una evaluación en el consultorio de 8 horas. Los sujetos retuvieron medicamentos para la EP y ayunaron desde la medianoche anterior a esta evaluación. Las primeras dosis de medicamentos para la EP del día se administraron después de las evaluaciones iniciales, y las dosis posteriores se administraron a intervalos interdosis habituales de los sujetos. Las evaluaciones fueron realizadas por evaluadores ciegos que habían recibido capacitación específica y que estaban cegados a los eventos adversos y los resultados de las pruebas de laboratorio. Se requirió que los sujetos exhibieran al menos 90 minutos de tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS después de la administración del medicamento para la EP durante la evaluación de 8 horas para ser elegibles para la aleatorización.

Los sujetos que completaron satisfactoriamente el escrutinio y las evaluaciones iniciales se asignaron al azar a uno de los dos regímenes de dosis de KW-6002 o placebo correspondiente a una proporción de 1:1:1. Los pacientes asignados al azar a KW-6002 recibieron 5 mg/día durante las semanas 1-4, 10 mg/día durante las semanas 5-8, y 20 mg/día durante las semanas 9-12 (grupo 5/10/20) o 10 mg/día durante las semanas 1-4, 20 mg/día durante las semanas 5-8, y 40 mg/día durante las semanas 9-12 (grupo 10/20/40). La medicación del estudio se tomó diariamente como una dosis única con el desayuno normal de los sujetos.

Las evaluaciones posteriores se llevaron a cabo a las 2, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas. Los sujetos completaron tres registros domésticos al día durante la semana anterior a cada visita. En cada visita, se evaluaron los eventos adversos. Las evaluaciones de ocho horas en el consultorio se completaron las semanas 4, 8 y 12. Se obtuvieron los análisis de sangre de laboratorio y los ECG al inicio del estudio y las semanas 4, 8 y 12.

Durante el transcurso del estudio, los investigadores pudieron disminuir la dosis diaria total de L-DOPA para mejorar los eventos adversos relacionados con la L-DOPA. No se permitieron cambios en el intervalo entre las dosis de L-DOPA.

Resultados

Ochenta y tres sujetos fueron aleatorizados.

No se encontraron diferencias notables de características demográficas y de referencia entre los grupos de estudio.

Los sujetos en los tres grupos de tratamiento cumplieron en 99% con la medicación de estudio basada en el recuento de píldoras. Durante el estudio, no hubo cambios significativos en las dosis medias diarias de L-DOPA en ningún grupo de tratamiento ni en la comparación de los grupos de KW-6002 y placebo combinados.

Los sujetos asignados al azar a KW-6002 experimentaron una disminución significativa en el tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en comparación con los sujetos asignados al azar a placebo de acuerdo con lo evaluado por los registros domésticos (Figura 1). Los sujetos asignados a KW-6002 experimentaron una reducción en la proporción de tiempo de vigilia pasados en estado APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS de 7,1% en comparación con un aumento de 2,2% en el grupo de placebo ($p = 0,008$). Ambos grupos de dosis de KW-6002 exhibieron una disminución significativa en el porcentaje de tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS comparado con el grupo de placebo. Del mismo modo, el grupo de KW-6002 combinado, así como también cada grupo KW-6002, experimentó una reducción significativa en el total de horas de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS. Los sujetos asignados a KW-6002 experimentaron una reducción en el tiempo APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS de 1,2 horas en comparación con un aumento de 0,5 horas en el grupo de placebo ($p = 0,004$) (Figura 1).

La evaluación del tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS por los investigadores durante las evaluaciones de 8 horas en el consultorio identificó una tendencia a una mayor reducción del tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en el grupo de KW-6002 combinado en comparación con el grupo de placebo. Los sujetos asignados a KW-6002 exhibieron una disminución del 10,0% del tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en comparación con una disminución de 3,3% en el grupo de placebo ($p = 0,05$). De forma similar, los sujetos asignados a KW-6002 exhibieron una disminución en el tiempo APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS de 0,8 horas en comparación con una disminución de 0,3 horas en el grupo placebo ($p = 0,06$). La reducción del tiempo de inactividad en la dosis más alta del grupo KW-6002 fue significativa ($p = 0,02$).

La distonía matutina en pacientes tratados con KW-6002 se redujo desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con el grupo de placebo.

El perfil general de eventos adversos no mostró diferencias en los sujetos tratados con KW-6002 frente a placebo. La aparición general de eventos adversos graves se distribuyó de manera similar en todos los grupos de estudio. El número total de abandonos y abandonos debido a eventos adversos fue similar en los grupos KW-6002 y placebo. No se observaron cambios o diferencias notables entre los grupos de KW-6002 y placebo en la presión arterial sistólica o diastólica, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, el peso corporal, el ECG y los valores medios

del análisis de orina o los análisis de química sanguínea se mantuvieron dentro del rango de referencia del laboratorio.

5 En este estudio, bajo una variedad de medicación concomitante con agonistas dopaminérgicos (p.ej., Pramipexol, Pergolida, Ropinirol, Bromocriptina), inhibidores de COMT (p.ej., Entacapona, Tolcapona) y un inhibidor de la MAO selegilina, KW-6002 mostró una reducción significativa del tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS y seguridad y buena tolerabilidad.

10 En base a los hallazgos de este estudio, el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina KW-6002 puede reducir de manera segura y eficaz el tiempo de aparición muy brusca de síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras por L-DOPA.

15 El presente estudio también muestra que el antagonista del receptor A_{2A} de adenosina KW-6002 mostró una reducción significativa del tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con la medicación concomitante de L-DOPA y un agonista de dopamina y/o un inhibidor de COMT y/o un inhibidor de MAO.

20 El presente estudio también muestra que KW-6002 reduce la distonía matutina en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad y comprensión, será evidente para los expertos en la técnica que pueden ponerse en práctica ciertos cambios y modificaciones. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

25

Ejemplo 2

30 Dieciséis personas con enfermedad de Parkinson de moderada a avanzada dieron su consentimiento para participar en este estudio doble ciego, controlado con placebo. Todas se asignaron al azar a KW-6002, o se alinearon con cápsulas de placebo. El estudio empleó un diseño de dosis creciente (40 y 80 mg/día) que duraba 6 semanas. El parkinsonismo se calificó en el Examen Motor UPDRS parte III. Todas las evaluaciones fueron grabadas en video para su posterior puntuación fuera de línea por un segundo evaluador ciego.

35 KW-6002 solo o combinado con una infusión intravenosa en estado estacionario de la dosis óptima de L-DOPA de cada paciente no tuvo efecto sobre la gravedad de Parkinson. A una dosis umbral de L-DOPA infundida, KW-6002 potenció la respuesta antiparkinsoniana en 38% ($p < 0,05$). No se observó toxicidad farmacológica médicamente significativa.

40 KW-6002 combinado con una dosis umbral de L-DOPA mejoró los apartados de condición motora (evaluada utilizando la escala de Examen Motor UPDRS III) tanto como la dosis óptima de L-DOPA sola.

45 Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar composiciones para uso en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson con una dosis sub-clínicamente eficaz de L-DOPA combinando el tratamiento con L-DOPA con una cantidad eficaz de los uno o más antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina (es decir, efecto economizador de L-DOPA).

50 El estudio mostró que las puntuaciones medias para el temblor en reposo y la incorporación desde la silla demostraron una mejoría sustancial las semanas 4 y 6 con respecto al momento inicial y el grupo placebo. Se observó que las puntuaciones medias de la marcha y la bradiquinesia corporal mejoraron de manera apreciable en los pacientes tratados con KW-6002 la semana 6, con respecto al grupo de referencia y al grupo tratado con placebo. Esto significa que KW-6002 también trata eficazmente el temblor y la marcha de pacientes con enfermedad de Parkinson y pacientes que tienen otros trastornos del movimiento.

55 Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar el tratamiento eficaz de los trastornos del movimiento con temblor, bradicinesias, marcha y bradicinesia.

60 Los hallazgos derivados de los Ejemplos 1 y 2 confirman que los mecanismos del receptor A_{2A} de adenosina juegan un papel en la producción de síntomas en la enfermedad de Parkinson y las complicaciones motoras, y que los fármacos capaces de bloquear estos receptores confieren selectivamente beneficios terapéuticos a los pacientes tratados con L-DOPA con este trastorno.

Es decir, la presente invención puede proporcionar tratamiento para trastornos del movimiento administrando una cantidad eficaz de, los uno o más antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina a un paciente que lo necesite, así como reducir o suprimir los efectos adversos de la L-DOPA en pacientes que reciben terapia con L-DOPA en el

tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Ejemplo 3

5 Se miden las concentraciones de GABA y glutamato en un núcleo de salida de ganglios basales, sustancia negra pars reticulata (SNr), en las ratas con 6-hidroxi-dopamina y las ratas tratadas con L-DOPA crónicamente después de la lesión con 6-hidroxi-dopamina. Se examinó el efecto de los antagonistas selectivos del receptor A_{2A} de adenosina sobre los niveles de GABA y glutamato en SNr y discinesias.

10 Métodos:

Se inyectó 6-hidroxi-dopamina (8 μ g) en el fascículo del prosencéfalo izquierdo en una rata. Una semana después de la lesión, se probó el giro contralateral de las ratas inyectando apomorfina (0,1 mg/kg s.c.). Solo los animales que mostraban un giro contralateral robusto se utilizaron en experimentos posteriores. Tres días después de las pruebas de apomorfina, se administró L-DOPA por vía oral dos veces al día a una dosis de 20 mg/kg durante 1 a 3 semanas.

15 Para la calificación de discinesia inducida por L-DOPA, las ratas se observaron individualmente para puntuar la escala de severidad de movimientos involuntarios anormales (MIA) incluyendo MIA locomotriz, axial, de extremidad y orolingual, que asigna una puntuación de 0 a 4 a cada uno de los cuatro subtipos de MIA de acuerdo con la proporción de tiempo/período de seguimiento durante el cual está presente MIA. Durante el tratamiento crónico con L-DOPA, se llevó a cabo el registro de la escala de gravedad de los MIA. Además, se calificó una escala basada en la amplitud para cada miembro y MIA axial durante un estudio de microdiálisis. Las puntuaciones de amplitud de extremidades o MIA axiales (cada uno de 0 a 4) se calificaron en función de la magnitud de la translocación de pata/extremidad y de la participación visible de grupos musculares distales o proximales o en la desviación lateral (o torsión) de cuello y tronco de un animal desde el eje longitudinal de su cuerpo, respectivamente.

20 Se midieron GABA y glutamato en SNr después de la lesión con 6-hidroxi-dopamina y cuatro días después de finalizar los repetidos tratamientos con L-DOPA, con una técnica de microdiálisis in vivo. Se colocaron ratas en cada cámara de prueba y la sonda de microdiálisis insertada en SNr se unió a un dispositivo giratorio de fluido (TCS2-23, Eicom) que permitía el movimiento libre (también comportamiento de rotación sostenido). Las sondas se perfundieron continuamente con una solución de Ringer modificada (1,2 mmoles/L de $CaCl_2$), 2,7 mmol/L de KCl, 148 mmol/L de NaCl y 0,85 mmol/L de $MgCl_2$; pH 7, solución de líquido cefalorraquídeo artificial) a una velocidad de 2 μ L/min a través de una bomba de microinyección (CMA/100, Carnegie Medicin AB). Después de la estabilización del nivel basal de liberación durante 3-4 h, se recogieron 4 muestras (60 μ L cada una) durante 2 h de perfusión utilizando un colector de fracciones (CMA/140, Carnegie Medicin). Sesenta μ L de producto perfundido por muestra (durante 30 min) se dividieron en 2 \times 30 μ L en tubos de muestreo (vial de muestra para inyector de auto-muestreo 231XL, Eicom), y se determinaron las concentraciones de GABA y glutamato de cada muestra. Las muestras se analizaron inmediatamente o se congelaron y almacenaron en una congelación profunda (-80°C) antes de los ensayos. Se analizaron GABA y glutamato utilizando cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa con detección de fluorescencia después de la derivatización pre-columna de los aminoácidos con reactivo de orto-ftalaldehído. Lindroth y Mopper (1979).

Resultados:

45 KW-6002 (1 mg/kg p.o.) causó un aumento marcado y sostenido de los niveles de GABA y glutamato en el SNr de las ratas lesionadas con 6-hidroxi-dopamina (Figura 2A, 2B). La L-DOPA también indujo la facilitación de GABA y glutamato a la sustancia negra en ratas lesionadas con 6-hidroxi-dopamina (Figura 3A, 3B)

50 Los MIA con tratamientos repetidos diarios de 1 semana de L-DOPA todavía variaban en ratas individuales y mantenían los grados de severidad máxima durante un corto período de tiempo. Con 2 a 3 semanas en tratamientos crónicos de L-DOPA, los animales produjeron MIA estables, y mantuvieron puntuaciones medias máximas de MIA (9) de 10 min a 3 horas después de la administración de L-DOPA.

55 La concentración basal de glutamato en la sustancia negra mantuvo niveles constantes hasta 2 semanas de tratamiento crónico de L-DOPA y aumentó drásticamente en 3 semanas, mientras que los niveles de GABA en la sustancia negra se mantuvieron sin cambios a lo largo de los períodos, como se muestra en la Tabla 3. La Tabla 3 muestra el nivel basal de GABA y glutamato en la sustancia negra en ratas con tratamiento crónico de L-DOPA después de la lesión con 6-hidroxi-dopamina.

60

Tabla 3

Duración del tratamiento con L-DOPA	0	1 semana	2 semanas	3 semanas
GABA, nmoles/L (N)	19,8 \pm 2,5 (11)	19,3 \pm 2,3 (3)	20,9 \pm 6,8 (3)	23,6 \pm 4,5 (13)

Duración del tratamiento con L-DOPA	0	1 semana	2 semanas	3 semanas
Glutamato, nmoles/L (N)	185,0 ± 36,5 (12)	147,5 ± 38,1 (3)	112,0 ± 47,1 (3)	425,4 ± 99,6 (13)

La L-DOPA provocó MIA marcados (suma de la puntuación de amplitud de MIA de extremidad y axial), mientras que KW-6002 indujo poco o nada de MIA en las ratas tratadas crónicamente (Figura 4).

5 La L-DOPA aumentó los niveles de glutamato sin efecto sobre los niveles de GABA en la sustancia negra, mientras que KW-6002 no produjo o produjo pocos efectos sobre los niveles de glutamato y GABA en la sustancia negra (Figura 5).

10 Los cursos temporales de aumento de la amplitud de los MIA inducidos por L-DOPA fueron paralelos al aumento de los niveles de glutamato en la sustancia negra inducido por L-DOPA (Figuras 4 y 5B).

Ejemplo 4

15 Comparación en monos MPTP que se vuelven parkinsonianos mediante inyecciones repetidas de MPTP y que nunca han recibido L-DOPA o agentes dopaminérgicos del efecto del tratamiento crónico con L-DOPA solo o combinado con KW-6002 o placebo.

20 ANIMALES: se utilizaron 8 (ocho) monos cinomolgos no sometidos a tratamiento previo con el fármaco, que pesaban entre 3 y 5 kg. Se volvieron parkinsonianos por infusión subcutánea de MPTP (0,5 mg diarios) hasta el desarrollo de un síndrome parkinsoniano obvio (acinesia, postura encorvada y temblor asociado con una puntuación de discapacidad en la escala de los autores de la presente invención de 6 o más). La dosis acumulada necesaria fue variable: de 3,5 a 23,5 mg.

25 Se permitió que los animales se recuperaran durante al menos un mes, a excepción de un animal que tuvo que ser tratado más temprano debido a una marcada acinesia. Fueron puntuaron al menos una vez al día. La puntuación de discapacidad se mantuvo estable durante ese período.

30 TRATAMIENTO: Todos los animales fueron tratados con L-DOPA/benserazida 100/25 mg (dosis total) una vez al día. El medicamento se administró por vía oral con un manipulador especial de cápsulas. Los animales en el grupo de KW-6002 también recibieron este compuesto (90 mg/kg) por vía oral. Los animales fueron observados diariamente (de lunes a viernes) en sus jaulas a través de una pantalla de una sola dirección y se realizaron grabaciones de video de eventos significativos (comportamiento anormal - discinesias). Se puntuaron en la escala de discapacidad y finalmente en la escala de calificación de discinesia, antes y durante el efecto. El tratamiento con L-DOPA se continuó durante un mes.

35

Resultados

40 La respuesta antiparkinsoniana a L-DOPA en términos de mejora de la puntuación parkinsoniana durante cuatro semanas fue estable y comparable en el grupo de L-DOPA solo y en el grupo de tratamiento combinado (L-DOPA + KW-6002). (Fig 6).

Los recuentos de actividad locomotora aumentaron a un nivel más alto en el grupo de tratamiento combinado y su nivel se mantuvo durante cuatro semanas. (Fig 7).

45 Las discinesias aumentaron más rápidamente y alcanzaron un nivel más alto en el grupo de L-DOPA que en el grupo de tratamiento combinado. Por lo tanto, el inicio de la discinesia se retrasó en presencia de KW-6002. Incluso después de la aparición de discinesia (semana 3 y 4), el grupo de tratamiento de KW-6002 produjo menos discinesia que el grupo de L-DOPA solo. (Fig 8).

50 Al final del período de tratamiento de un mes, todos los medicamentos se suspendieron. Al día siguiente, los animales del grupo de KW-6002 se expusieron a una dosis convencional de L-DOPA/benserazida (100/25 mg), administrada por vía oral. Los tres animales que ya habían mostrado discinesias tuvieron una respuesta similar a la combinación.

55 En conclusión, la adición de KW-6002 a L-DOPA en el tratamiento de monos parkinsonianos no sometidos a tratamiento previo durante un mes retrasó la aparición de discinesia y produjo menos discinesia, mientras que produjo una respuesta locomotora más fuerte y una mejoría similar de la puntuación de parkinson.

Ejemplo 5

60 Se investigó el efecto de KW-6002 en la discinesia inducida por L-DOPA en tífiles comunes tratados con MPTP que

previamente habían sido sensibilizados para exhibir discinesia por L-DOPA.

MÉTODOS: Se disolvió MPTP (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en solución salina fisiológica y se administró a una dosis de 2,0 mg/kg s.c diariamente durante 5 días. A continuación, se administraron adicionalmente 2 mg/kg MPTP aproximadamente 3 semanas. 8 semanas después de la exposición a MPTP, los animales mostraron síntomas parkinsonianos crónicos tales como una marcada reducción de la actividad locomotora basal, movimientos más lentos y menos coordinados, posturas anormales de algunas partes del cuerpo y reducción de los movimientos de control y parpadeos. Los animales, que mostraron suficientes síntomas parkinsonianos crónicos, se seleccionaron para este estudio.

Después se administró L-DOPA (10 mg/kg p.o.) más benserazida (2,5 mg/kg p.o.) dos veces al día durante 28 días a los tífes tratados con MPTP para inducir discinesia. La discinesia de los animales se puntuó utilizando la escala de calificación descrita en la Tabla 4. Los animales, que mostraron una puntuación alta de discinesia de hasta 8 por cada administración de L-DOPA, se utilizaron en este estudio. Las discinesias inducidas por L-DOPA (10 mg/kg p.o. más benserazida 2,5 mg/kg p.o.) se puntuaron en los tífes tratados con MPTP. La puntuación se calculó como el valor previo de L-DOPA. Al día siguiente, los animales recibieron el vehículo para el valor de control de vehículo. Un día después, se les administró L-DOPA (2,5 mg/kg, p.o.) para obtener el valor de control de L-DOPA. A continuación se observaron los efectos de KW-6002 sobre la discinesia inducida por L-DOPA. La administración de KW-6002 (10 mg/kg po) combinado con L-DOPA (2.5 mg/kg, po) se inició el día siguiente (día 1) y se repitió una vez al día durante 21 días, seguido de un período de lavado de una semana. Los animales fueron evaluados para determinar la discinesia los días 1, 3, 5, 7, 14, 21 y 28 de acuerdo con la escala de calificación. Además, el valor post-L-DOPA se obtuvo mediante la administración de L-DOPA (10 mg/kg p.o.) a los tífes el día 35.

La Tabla 4 muestra los resultados de la cuantificación de la presencia de distonía de la extremidad, corea y discinesia coreatetoide y estereotipos. El movimiento anormal, tales como los movimientos orofaciales, el mioclono y los comportamientos estereotípicos complejos (por ejemplo, control elaborado, aseo obsesivo), se excluyen de la calificación de discinesia.

Tabla 4

Puntuación		
0	Ausente	
1	Leve	Posturas y movimientos discinéticos fugaces y raros.
2	Moderado	Movimientos anormales más prominentes, pero que no interfieren significativamente en el comportamiento normal.
3	Marcado	Discinesias frecuentes y, en ocasiones, continuas que afectan al repertorio normal de actividad.
4	Grave	Actividad discinética prácticamente continua, incapacitante para el animal y reemplazo del comportamiento normal.

Observaciones según la discinesia.

- Distonía (brazo, pierna y tronco): postura sostenida anormal (por ejemplo, elevación de la pierna). Alcance estereotípico (brazo)
- Atetosis (brazo y pierna): movimientos de torsión o retorcimiento.
- Corea (brazo y pierna): movimientos anormales rápidos (tipo danza) de las extremidades.
- Acatisia: inquietud motora.

La puntuación de discinesia es más alta de acuerdo con la gravedad de la discinesia. La puntuación máxima es de cuatro puntos.

RESULTADOS: Los resultados se representaron en la Figura 9. La administración oral de L-DOPA (2,5 mg/kg) indujo discinesias leves en los tífes comunes tratados con MPTP que previamente habían sido preparados para exhibir discinesia por L-DOPA. La discinesia inducida por L-DOPA (2,5 mg/kg p.o.) no se cambió ni modificó por KW-6002 (10 mg/kg p.o.) durante 21 días en comparación con el control con L-DOPA solo. El día 21, KW-6002 muestra una reducción significativa de discinesias inducidas por L-DOPA en comparación con 2,5 mg/kg de L-DOPA sola. La reducción significativa causada por KW-6002 en la discinesia inducida por L-DOPA se observó por administración aguda de KW-6002 (10 mg/kg) con L-DOPA (2,5 mg/kg) 1 semana después de la administración repetida durante 21 días de KW-6002 y L-DOPA.

En conclusión, los resultados de estos experimentos indican que KW-6002 suprime las discinesias inducidas por L-

DOPA.

Ejemplo de preparación 1: Comprimidos

5 Se preparan de una manera convencional comprimidos que tienen la siguiente composición.

10 Se mezcla KW-6002 (40 g) con 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata, seguido de la adición de 120 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa. La mezcla resultante se amasa, se granula y a continuación se seca por un método convencional. Los gránulos se refinan para proporcionar gránulos utilizados para preparar comprimidos. Después de mezclar los gránulos con 1,2 g de estearato de magnesio, la mezcla se forma en comprimidos que contienen cada uno 20 mg del ingrediente activo utilizando un aparato para formar comprimidos (modelo RT-15, Kikusui) que tiene pistilos de 8 mm de diámetro.

15 La prescripción se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto (I)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0.6 mg
	200 mg

Ejemplo de preparación 2: cápsulas

20 Se preparan de una manera convencional cápsulas que tienen la siguiente composición.

25 Se mezcla KW-6002 (200 g) con 995 g de Avicel y 5 g de estearato de magnesio. La mezcla se coloca en cápsulas duras del Núm. 4, cada una de las cuales tiene una capacidad de 120 mg utilizando un aparato para cargar cápsulas (Modelo LZ-64, Zanashi) para proporcionar cápsulas que contienen cada una 20 mg del ingrediente activo.

La prescripción se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Compuesto (I)	20 mg
Avicel	99,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	120 mg

30 Se preparan de una manera convencional inyectables tienen la siguiente composición.

35 Se disuelve KW-6002 (1 g) en 100 g de aceite de soja purificado, seguido de la adición de 12 g de lecitina de yema de huevo purificada y 25 g de glicerina para inyección. La mezcla resultante se completa con 1000 ml con agua destilada para inyección, se mezcla a fondo y se emulsiona por medio de un método convencional. La dispersión resultante se somete a filtración aséptica utilizando filtros de membrana desechables de 0,2 µm, y a continuación se coloca asépticamente en viales de vidrio en porciones de 2 ml para proporcionar inyectables que contienen 2 mg del ingrediente activo por vial.

40 La prescripción se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Compuesto (I)	2 mg
Aceite de soja purificado	200 mg
Lecitina de yema de huevo purificada	24 mg
Glicerina para inyectable	50 mg

Agua destilada para inyectable	1,72 ml
	2,00 ml

Lista de referencias

- 5 Patente de los Estados Unidos Núm. 5.484.920
 Patente de los Estados Unidos Núm. 5.543.415
 Patente de los Estados Unidos Núm. 5.565.460
 Patente de los Estados Unidos Núm. 5.587.378
 Patente de los Estados Unidos Núm. 5.703.085
- 10 Documento WO 92/06976
 Documento WO 94/01114
 Documento WO 98/42711
 Documento WO 99/35147
 Documento WO 99/43678
 Documento WO 00/13681
- 15 Documento WO 00/13682
 Documento WO 00/17201
 Documento WO 00/69464
 Documento WO 01/02400
 Documento WO 01/02409
- 20 Documento WO 01/17999
 Documento WO 01/40230
 Documento WO 01 /62233
 Documento WO 01/80893
 Documento WO 01/92264
- 25 Documento WO 01/97786
 Documento WO 02/14282
 Documento EP 1054012
- Adler et al. (1993a) "Vitamin E treatment of tardive dyskinesia" Am. J. Psych. 150:1405-1407
 Adler et al. (1993b) "Vitamin E in tardive dyskinesia: time course of effect after placebo substitution"
 30 Psychopharmacol. Bull. 29:371-374
 Adler et al. (1999) "Vitamin E treatment for tardive dyskinesia" Arch. Gen. Psych. 56:836-841
 Akhtar et al. (1993) "Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia" J. Neural. Transm. Gen. Sect. 92:197-201
- 35 Alexander et al. (1990) "Functional architecture of basal ganglia circuits: neuronal substrates of processing"
 Trends Neurosci. 13:266-271
 American College of Neuropsychopharmacology-FDA Task Force (1973) "Neurologic syndromes associated
 with neuroleptic drug use" N. Engl. J. Med. 289:20-23
- Aoyama et al. (2000) "Rescue of locomotor impairment in dopamine D2 receptor-deficient mice by an
 adenosine A2A receptor antagonist" J. Neurosci. 20:5848-5852
- 40 Aoyama et al. (2002) "Distribution of adenosine A2A receptor antagonist KW-6002 and its effect on gene
 expression in the rat brain" Brain Res. 953:119-25
 Baik et al. (1995) "Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors" Nature
 377:424-428
- 45 Baldessarini y Tarsy (1978) "Tardive dyskinesia" In: Psychopharmacology: a generation of progress. Lipton
 et al. eds. NY Raven Press pp. 995-1004
 Baldessarini (1990) "Drugs and the treatment of psychiatric disorders" Goodman and Gilman's The
 Pharmacological Basis of Therapeutics, Gilman et al. (eds). New York, Pergamon Press, 8th Ed pp. 383-435
- Bartholini (1983) "GABA system, GABA receptor agonist and dyskinesia" In: Modern problems in
 pharmacopsychiatry. Ban et al. eds. New York: Karger 21:143-154
- 50 Bezard et al. (2001) "Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: Potential for new therapies" Nature
 Neurosci. Rev. 577-588
 Bischof et al. (1993) "Vitamin E in extrapyramidal disorders" J. Postgrad. Med. 39:124-126
- Blum y Korczyn (1983) "Peptide neurotransmitters and their implications for the treatment of tardive
 dyskinesia" In: Modern problems in pharmacopsychiatry. Ban et al. eds. New York: Karger 21:187-95
- 55 Burns et al. (1986) "Characterization of the A2 adenosine receptor labeled by [3H]NECA in rat striatal
 membranes" Mol. Pharmacol. 29:331-346
 Casey (1999) "Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs" Schizophrenia Res. 35:561-566
- Chen et al. (2001a) J. Neurosci. 21:RC143(1-6)
 Chen et al. (2001b) "The role of the D2 dopamine receptor (D2R) in A2A adenosine receptor (A2AR)-
 mediated behavioral and cellular responses as revealed by A2A and D2 receptor knockout mice" Proc. Natl.
 60 Acad. Sci. USA 98:1970-1975

- Claveria et al. (1975) "Tardive dyskinesia treated with pimozide" *J. Neurol. Sci.*; 24:393-401.
- Crossman (1990) "A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa or dopamine-agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: implications for future strategies in treatment" *Mov. Disord.* 5:100-108
- 5 Dabiri et al. (1993) "Effectiveness of vitamin E for treatment of long-term tardive dyskinesia" *Am. J. Psych.* 150:1405-1407
- Dabiri et al. (1994) "Effectiveness of vitamin E for treatment of long-term tardive dyskinesia" *Am. J. Psych.* 151:925-926
- 10 Daly et al. (1983) "Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: interaction with caffeine and related methylxanthines" *Cell. Mol. Neurobiol.* 3:69-80
- Daniel et al. (1993) "Parkinson's disease society brain bank, London: overview and research" *J. Neural Transm.* 39(suppl):165-172
- DeLong (1990) "Primate model of movement disorders of basal ganglia origin" *Trends Neurosci.* 13:281-285
- 15 Dixon et al. (1996) "Tissue distribution of adenosine A2A receptor mRNAs in the rat" *Bri. J. Pharmacol.* 118:1461-1468
- Driesens (1988) "Neuroleptic medication facilitates the natural occurrence of tardive dyskinesia. A critical review" *Acta-Psychiatr.-Belg.* 88:195-205
- Duvoisin (1974) "Variations in the 'on-off' phenomenon" *Neurology* 24:431-441
- 20 Egan et al. (1992) "Treatment of tardive dyskinesia with vitamin E" *Am. J. Psych.* 149:773-777
- Egan et al. (1997) "Treatment of tardive dyskinesia" *Schiz. Bull.* 23:583-609
- Elkashaf et al. (1990) "Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia" *Am. J. Psych.* 147:505-506
- Fredholm et al. (1994) "Action of caffeine in the brain with special reference to dependence" *Pharmacol. Rev.* 46:143-156
- 25 Gardos et al. (1994) "Ten-Year outcome of tardive dyskinesia" *Am. J. Psych.* 151:836-841
- Gelenberg et al. (1990) "A crossover study of lecithin treatment of tardive dyskinesia" *J. Clin. Psych.* 51:149-153
- Gerfen et al. (1990) "D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons" *Science* 250:1429-1432
- Gerfen (1992) "The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia" *Ann. Rev. Neurosci.* 15:285-320
- 30 Goldberg (1996) "The Use of Vitamin E to Treat People with Tardive Dyskinesia" *J. Clin. Psych.* 57:167-173
- Graybiel (1990) "Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia" *Trends Neurosci.* 13:244-254
- Grondin et al. (1999) "Antiparkinsonian effect of a new selective adenosine A2A receptor antagonist in MPTP-treated monkeys" *Neurology* 52:1673-1677
- 35 Huang et al. (1981) "Reserpine and α -methyl dopa in the treatment of tardive dyskinesia" *Psychopharmacology* 73:359-362
- Ikeda et al. (2002) "Neuroprotection by adenosine A2A receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease" *J. Neurochem.* 80:262-270
- 40 Itoh et al. (1981) "Drug-induced tardive dyskinesia" In: *Current developments in psychopharmacology.* Essman, Valzelli, eds. Jamaica, NY: Spectrum 93-126
- Jarvis et al. (1989) "Direct autographic localization of adenosine A2 receptors in rat brain using the A2 selective agonist [3H]CGS21680" *Eur. J. Pharmacol.* 168:243-246
- Kanda et al. (1998a) "Adenosine A2A antagonist: a novel antiparkinsonian agent that does not provoke dyskinesia in parkinsonian monkeys" *Ann. Neurol.* 43:507-513
- 45 Kanda et al. (2000) "Combined use of the adenosine A2A antagonist KW-6002 with L-DOPA or with selective D1 or D2 dopamine agonists increases antiparkinsonian activity but not dyskinesia in MPTP-treated monkeys" *Exp. Neurol.* 162:321-327
- Karp et al. (1981) "Metoclopramide treatment of tardive dyskinesia" *JAMA* 246:1934-1935
- 50 Kase (2001) "New aspects of physiological and pathophysiological functions of adenosine A2A receptor in basal ganglia" *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65:1447-1457
- Klawans et al. (1980) "Tardive dyskinesia: Review and update" *Am. J. Psych.* 137:900-908
- Kurokawa et al. (1996) *J. Neurochem.* 66:1882-1888
- Lindroth and Mopper (1979) "High performance liquid chromatography determination of subpicomole amounts of amino acids by precolumn fluorescence derivatization with o-phthalaldehyde" *Analyt. Chem.* 51:1667-1674
- 55 Lohr y Caligiuri (1996) "A double-blind placebo-controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia" *J. Clin. Psych.* 57:167-73
- Lohr et al. (1988) "Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: the possible involvement of free radical mechanisms" *Schiz. Bull.* 14:291-296
- 60 Marsden et al. (1982) "Fluctuations in disability in Parkinson's disease: clinical aspects" In: Marsden, CD, Fahn S., eds. *Movement disorders.* New York: Butterworth Scientific pp. 96-122
- McCreadie et al. (1994) "The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects" *Am. J. Psych.* 151:925-926

- Moore y Bowers (1980) "Identification of a subgroup of tardive dyskinesia patients by pharmacologic probes" *Am. J. Psych.* 137:1202-1205
- Mori et al. (1996) "The role of adenosine A2A receptors in regulating GABAergic synaptic transmission in striatal medium spiny neurons" *J. Neurosci.* 16:605-611
- 5 Moss et al. (1993) "Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia" *J. Clin. Psychopharmacol.* 13:204-209
- Obeso et al. (1997) "Basal ganglia physiology - A critical review" *Advances in Neurology* (Obeso et al. eds) 74:3-7 Lippincott Raven Publishers, Philadelphia
- Obeso et al. (2000) "Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease" *Trends Neurosci.* 23(Suppl):S8-S19
- 10 Ochi et al. (2000) "Systemic adenosine A2A receptor antagonist decreases GABA release from rat globus pallidus increased by nigrostriatal lesions: A microdialysis study" *Neuroscience* 100:53-62
- Olanow, Watts and Koller eds.(2001) *An Algorithm (Decision Tree) for the Management of Parkinson's Disease* (2001): Treatment Guidelines, *Neurology* 56, Suppl.5.
- Parkinson Study Group (1996) "Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa" *Ann. Neurol.* 39:37-45
- 15 Parkinson Study Group (2000) "Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial" *JAMA* 284:1931-1938
- Rascol et al. (2000) "A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa" *N. Eng. J. Med.* 342:1484-1491
- 20 Richardson et al. (1997) "Adenosine A2A receptor antagonists as new agents for the treatment of Parkinson's disease" *Trends Pharmacol. Sci.* 18:338-344
- Schiffmann et al. (1991a) "Striatal restricted A2 receptor (RDC8) is expressed by enkephalin but not by substance P neurons: an in situ hybridization histochemistry study" *J. Neurochem.* 57:1062-1067
- Schiffmann et al. (1991b) "Distribution of adenosine A2 receptor mRNA in the human brain" *Neurosci. Lett.* 130:177-181
- 25 Shindou et al. (2001) "Adenosine A2A receptor enhances GABAA-mediated IPSCs in the rat globus pallidus" *J. Physiol.* 532:423-434
- Shrqui et al. (1992) "Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind placebo-controlled study" *Am. J. Psych.* 149:391-143
- 30 Shulman and Weiner (1997) Multiple system atrophy. In: Watts and Koller eds. *Movement Disorders: Neurological Principles and Practice.* New York, NY: McGraw-Hill pp. 297-306
- Tepper y Haas (1979) "Prevalence of tardive dyskinesia" *J. Clin. Psych.* 40:508-516
- Thaker et al. (1990) "Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy" *Am. J. Psych.* 147:445-451
- 35 Uhrbrand y Faurbye (1960) "Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine, ECT therapy" *Psychopharmacologia* 1:408-418
- Watts y William eds. (1997) *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice.* New York: McGraw-Hill
- 40 Wilbur y Kulik (1980) "Propranolol for tardive dyskinesia and EPS from neuroleptics: Possible involvement of β -adrenergic mechanisms" *Prog. Neuro-Psychopharmacol.* 4:627-632

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para reducir o suprimir los efectos adversos causados por la terapia con L-DOPA y/o agonistas de dopamina que se debe administrar a un paciente con enfermedad de Parkinson en una etapa avanzada de la enfermedad, en la que el paciente sufre complicaciones motoras inducidas por L-DOPA u otros agentes dopaminérgicos y en donde se reduce el tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en la fluctuación motora.
- 10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administrará a una dosis de 20 a 40 mg/día al paciente de la enfermedad de Parkinson.
- 15 3. La (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en la reducción o supresión de los efectos adversos causados por la terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina que se debe administrar a un paciente con enfermedad de Parkinson en una etapa avanzada de la enfermedad, en donde el paciente sufre de complicaciones motoras inducidas por L-DOPA u otros agentes dopaminérgicos y en donde se reduce el tiempo de APARICIÓN MUY BRUSCA DE SÍNTOMAS en la fluctuación motora.
- 20 4. La (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la (E)-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dietil-7-metilxantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se deben administrar a una dosis de 20 a 40 mg/día al paciente con enfermedad de Parkinson.
- 25

FIGURA 1

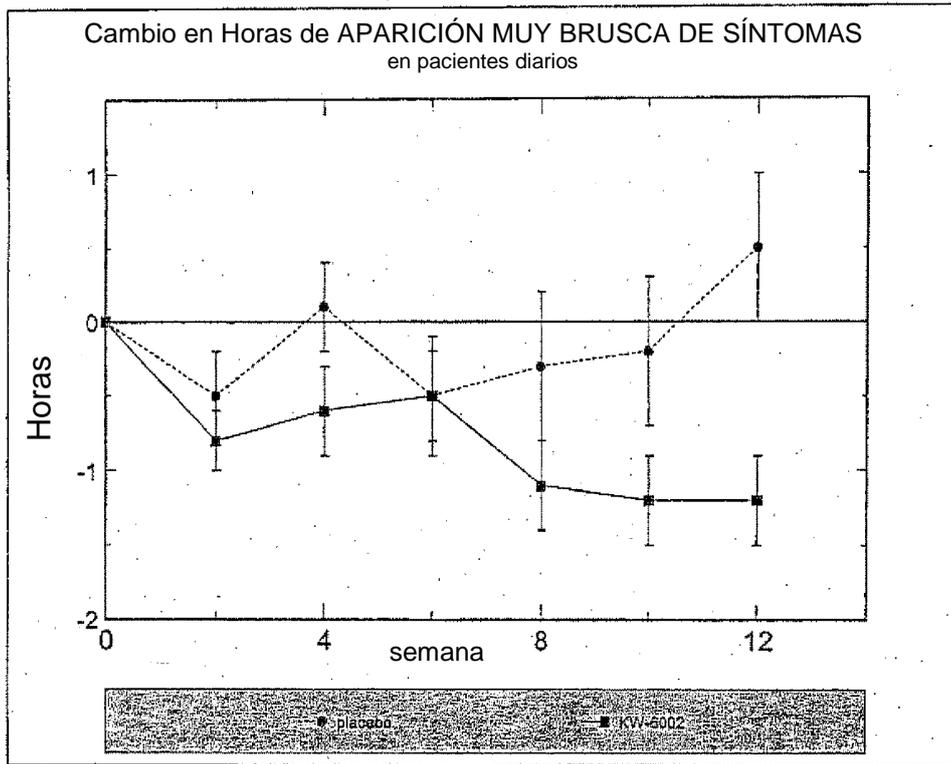


FIGURA 2A

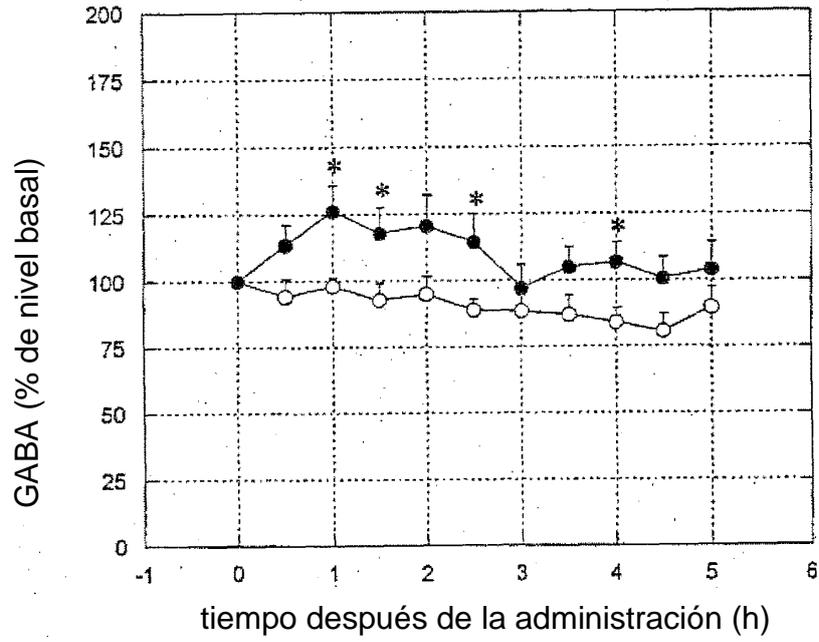


FIGURA 2B

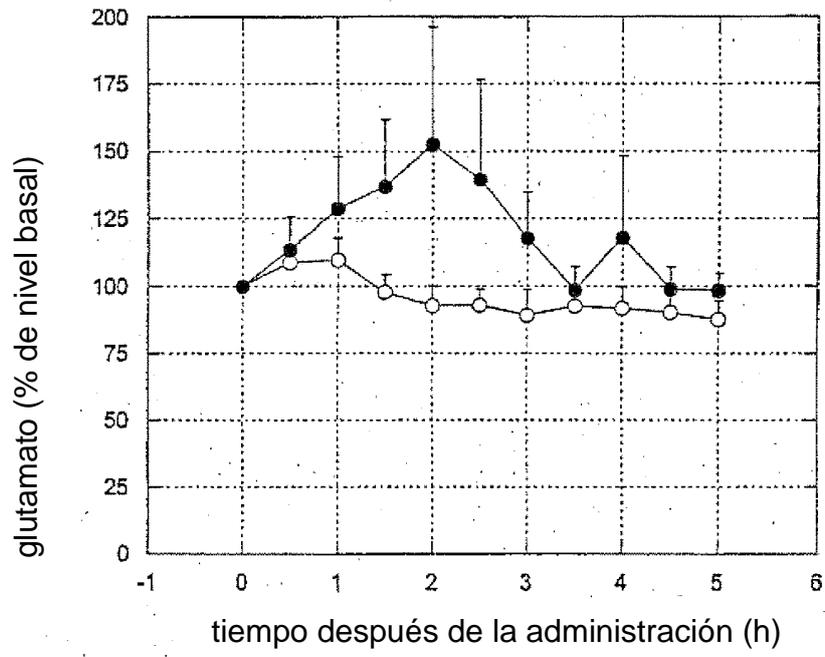


FIGURA 3A

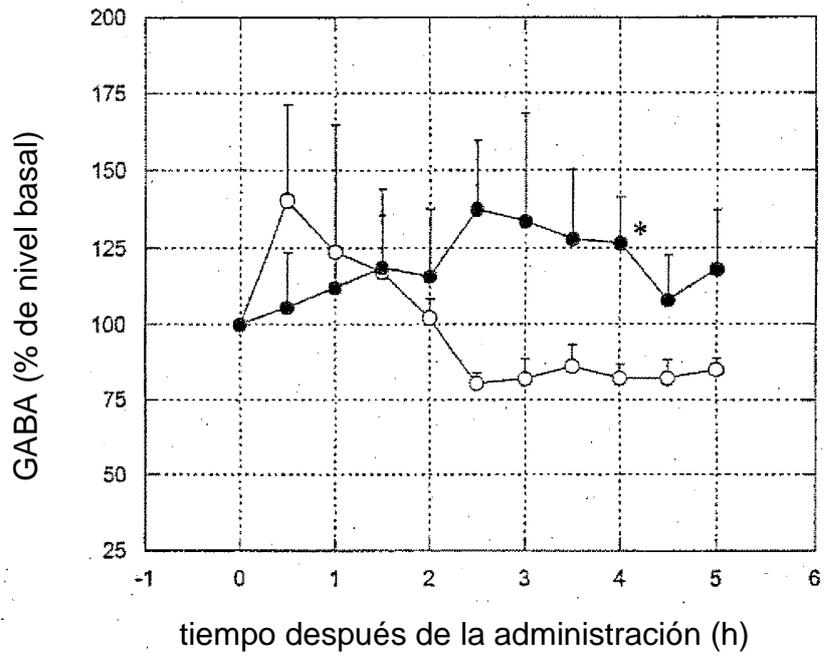


FIGURA 3B

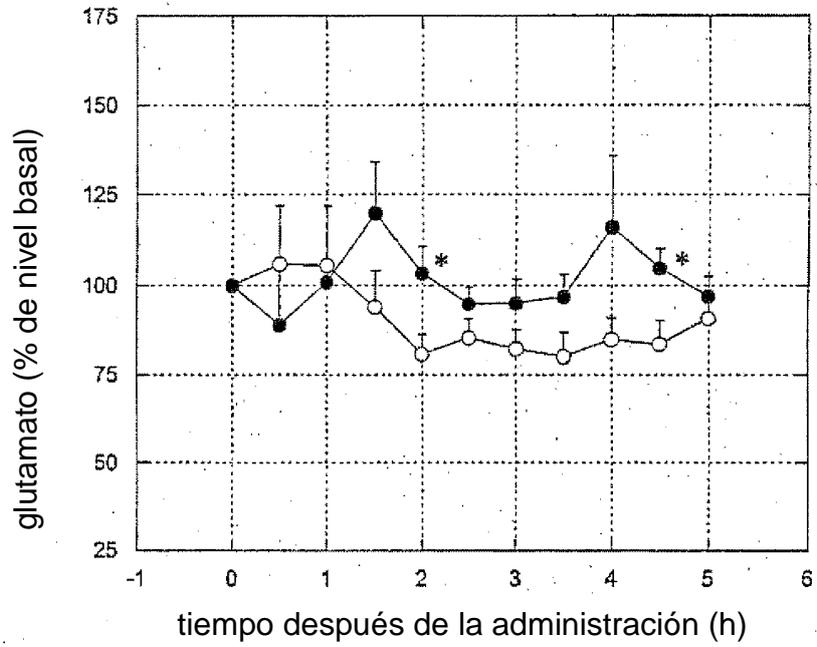


FIGURA 4

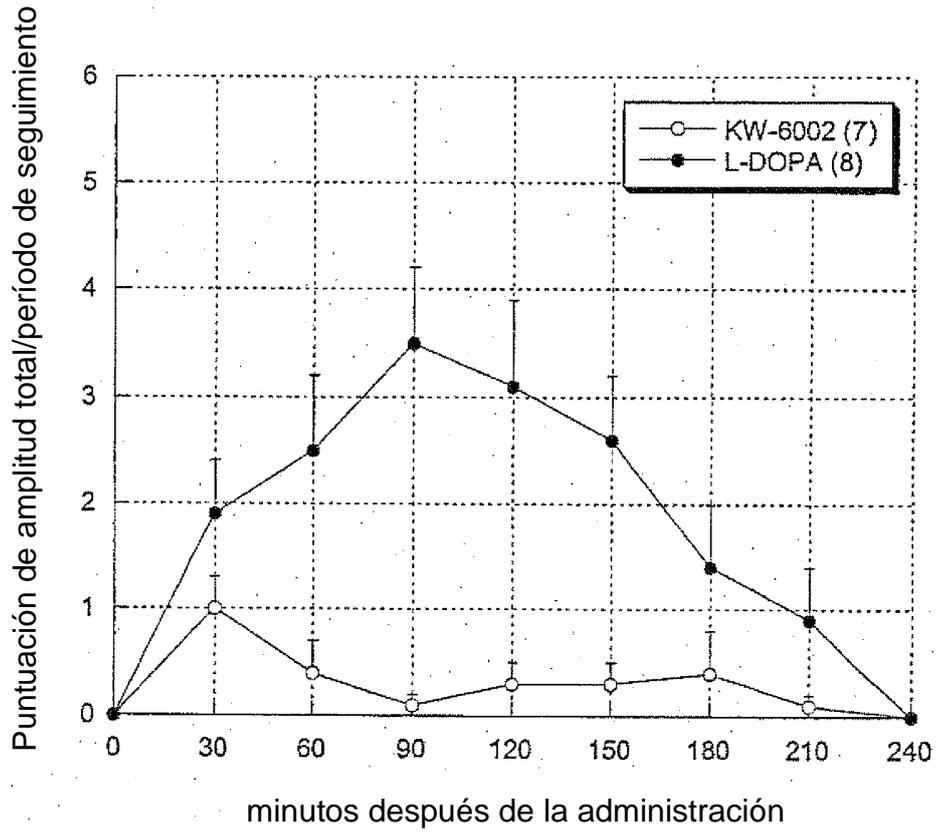


FIGURA 5A (superior) y 5B (inferior)

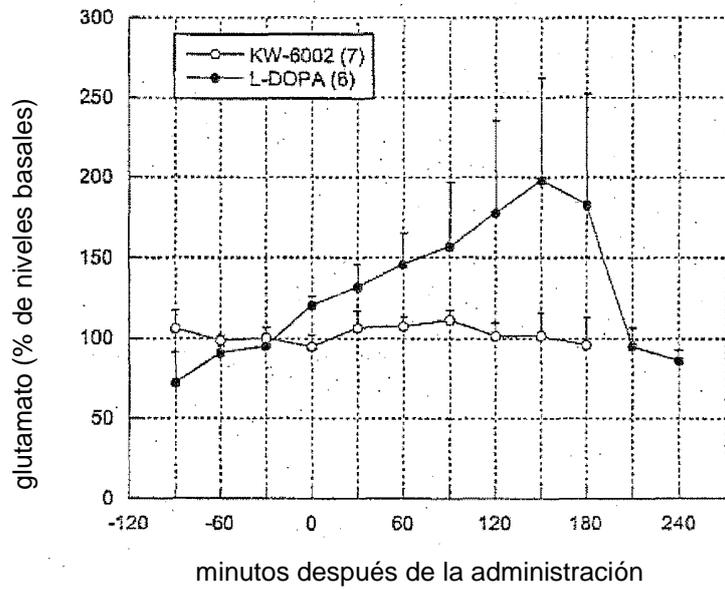
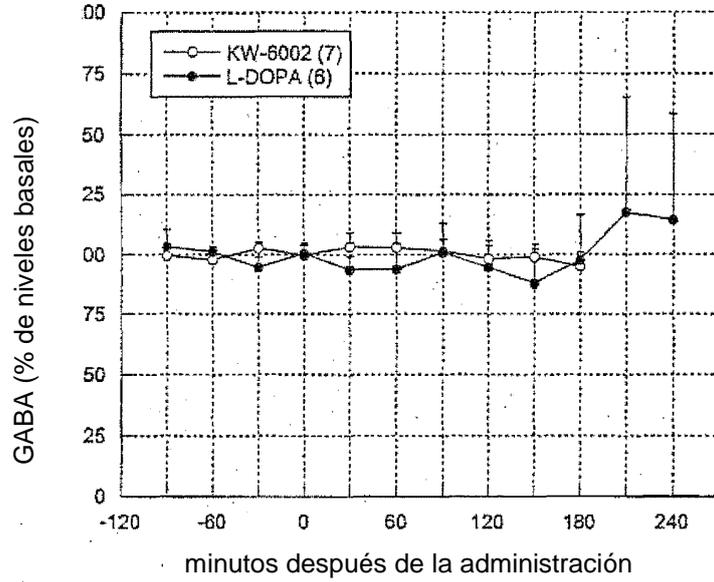


FIGURA 6

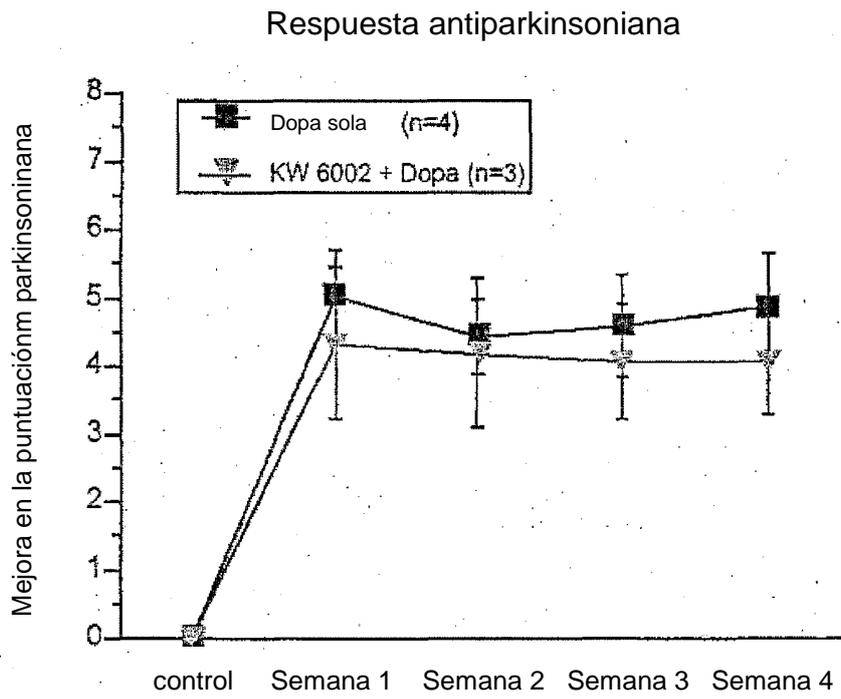


FIGURA 7

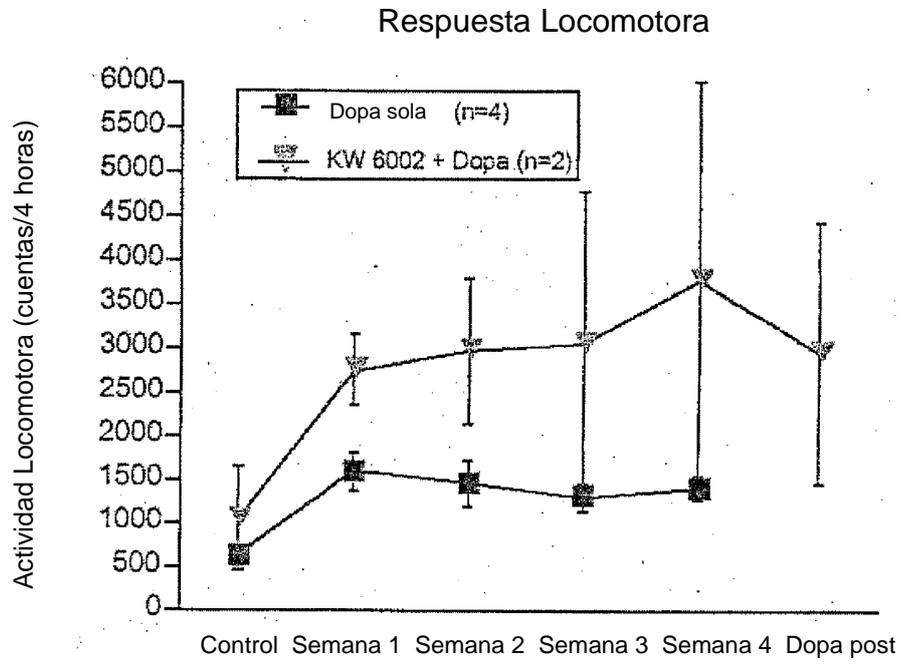


FIGURA 8

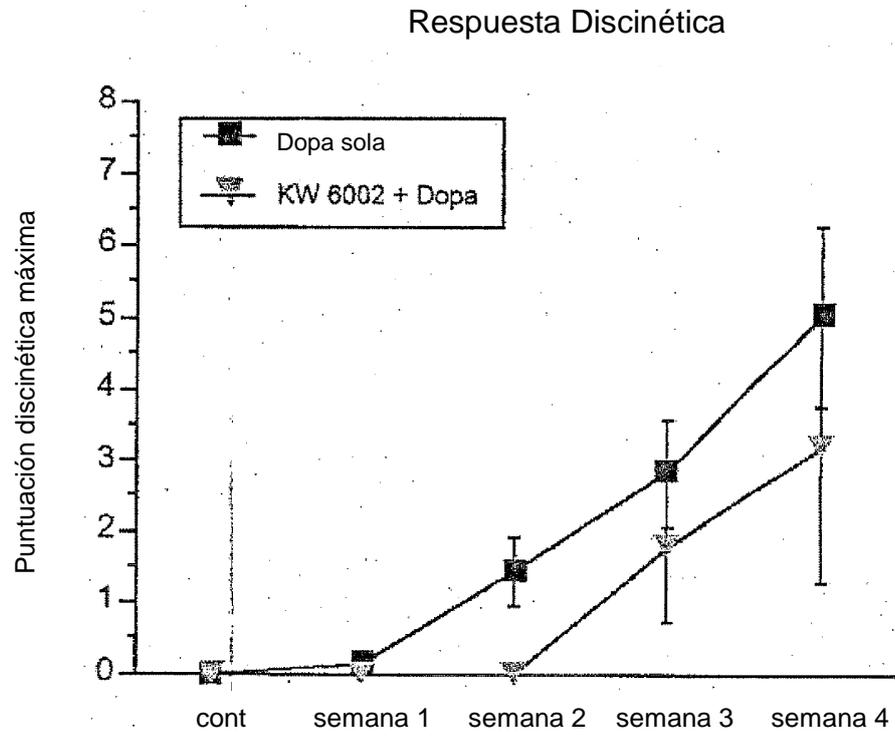
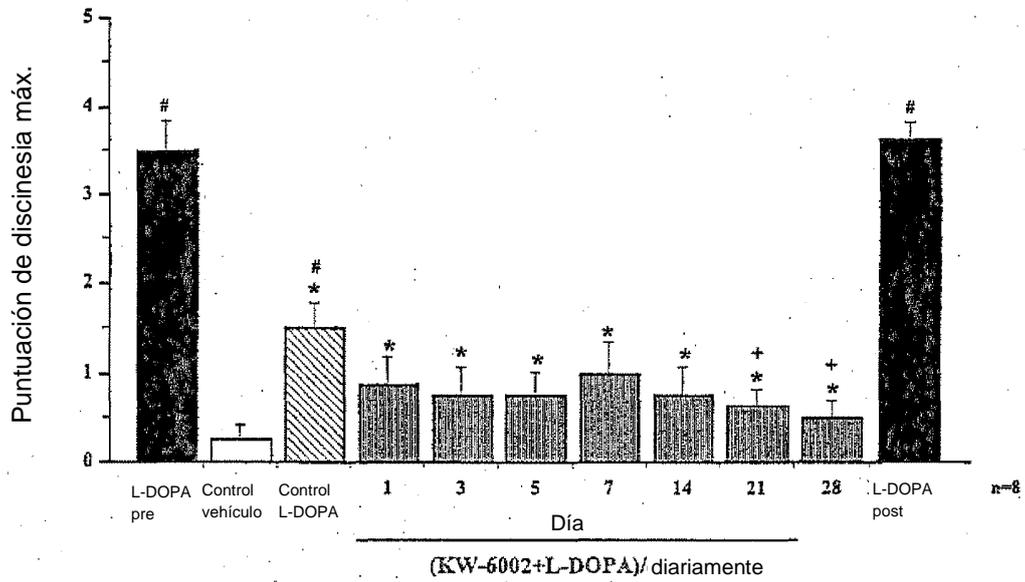


FIGURA 9



Cada columna representa la media (\pm ETM) de la puntuación de discinesia máxima (Puntuación de discinesia max) para 8 animales. # $P < 0,05$ en comparación con el control de vehículo * $P < 0,05$ en comparación con L-DOPA pre (10 mg/kg). + $P < 0,05$ en comparación con el control de L-DOPA (2,5 mg/kg).