(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 686 529**

(51) Int. CI.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2015 PCT/DK2015/050186**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15197079**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2015 E 15744478 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3160464**

(54) Título: **6-hidroxibuspirona para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento**

(30) Prioridad:

26.06.2014 DK 201470388
26.06.2014 DK 201470389
26.02.2015 DK 201570101
26.02.2015 DK 201570102

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2018

(73) Titular/es:

CONTERA PHARMA APS (100.0%)
Ole Maaløes Vej 3
2200 Copenhagen N, DK

(72) Inventor/es:

HANSEN, JOHN BONDO y
THOMSEN, MIKAEL S.

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

6-hidroxibuspirona para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende el metabolito de buspirona 6-hidroxibuspirona, para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento, como se define en las reivindicaciones. El metabolito de buspirona puede usarse solo o junto con otros compuestos tales como los compuestos usados para el tratamiento de dichos trastornos del movimiento.

Antecedentes de la invención

Los trastornos del movimiento son un grupo de enfermedades que afectan a la capacidad para producir y controlar el movimiento del cuerpo, y comúnmente están asociados a trastornos o afecciones neurológicas asociadas a una disfunción neurológica. Los trastornos del movimiento pueden manifestarse a su vez en fluencia o velocidad de movimiento anormales, movimientos excesivos o involuntarios, o movimientos voluntarios lentos o ausentes.

Los trastornos del movimiento son causados frecuentemente por una regulación alterada de la neurotransmisión de dopamina. La enfermedad de Parkinson (PD) es un ejemplo de un trastorno del movimiento asociado a una regulación disfuncional de neurotransmisión de dopamina, la cual es causada por la degeneración progresiva de neuronas de dopamina. La discinesia tardía es otro ejemplo de un trastorno del movimiento asociado a la regulación disfuncional de neurotransmisión de dopamina.

Con el fin de reemplazar la dopamina perdida, la PD actualmente es tratada, por ejemplo, con levodopa (L-DOPA, un precursor de la dopamina). Desafortunadamente, el tratamiento de PD con L-DOPA a menudo da lugar a un tipo específico de discinesia llamado discinesia inducida por L-DOPA (LID) que es causada, en parte, por niveles excesivos de dopamina en las sinapsis. La liberación y la recaptación de dopamina se regulan por varios neurotransmisores, incluyendo serotonina (5-HT). La serotonina actúa uniéndose a diferentes receptores serotoninérgicos, de los cuales agonistas y antagonistas de algunos receptores serotoninérgicos han sido investigados para el tratamiento de trastornos del movimiento.

Los moduladores de la neurotransmisión de serotonina (5-HT) individualmente han mostrado mejorar o prevenir la LID. Un ejemplo de los mismos es sarizotán, que es un agonista de 5-HT1A y un antagonista del receptor de dopamina (Gregoire et al: Parkinsonism Relat Disord. 2009; 15(6): 445-52). En estudios preclínicos y clínicos, sarizotán redujo la LID; sin embargo, en los estudios de fase 2b y 3 no se pudieron demostrar efectos significativos de sarizotán en comparación con el placebo. Sarizotán también ha demostrado tener efectos en un modelo preclínico de discinesia tardía (Rosegarten et al: Progress in NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry 30 (2006) 273 - 279). Un antagonista selectivo de los receptores de dopamina D4 también redujo la LID en un modelo de primates no humanos (P. Huot et al: JPET 342:576-585, 2012).

Se ha demostrado que los agonistas de buspirona y 5-HT1A en general reducen los movimientos involuntarios anormales asociados con el tratamiento con L-DOPA de la enfermedad de Parkinson (discinesia inducida por L-DOPA, LID) (para una revisión véase, por ejemplo, P. Huot et al: Pharmacol Rev 65:171-222, 2013; véase también P. Huot, JPET, 2011, 339:2-8) y discinesia tardía (TD) asociada con el tratamiento neuroléptico de la esquizofrenia (por ejemplo, Naidu et al: Eur J Pharmacol. 2001, 28; 428(1): 81-6; Creed et al: The Journal of Neuroscience, 2012, 32(28): 9574 -9581. El documento WO-A-2012/048710 describe una combinación sinérgica de buspirona y zolmitriptán para el tratamiento de trastornos del movimiento. Eskow et al. informan en Pharm., Biochem. and Behavior, 2007, 87: 306-314 que la buspirona reduce la discinesia inducida por L-DOPA en ratas y mejora el rendimiento motor relacionado con L-DOPA. Los efectos del agonista de 5-HT1A buspirona en la enfermedad de Parkinson se han estudiado en un estudio abierto pequeño (Ludwig et al: Clin Neuropharmacol. 1986; 9(4):373-8). Se descubrió que las dosis (10-60 mg/día), que se usan normalmente para tratar pacientes que padecen ansiedad, no tuvieron ningún efecto sobre la enfermedad de Parkinson o la discinesia. A dosis más altas (100 mg/día) se observó que la buspirona redujo la discinesia, pero con un empeoramiento significativo de los índices de incapacidad. Esto demostró que altas dosis de buspirona podrían empeorar la acinesia asociada a enfermedad de Parkinson. Otros estudios han demostrado que la buspirona reduce la discinesia inducida por L-DOPA en estudios clínicos exploratorios (Bonifati et. al., 1994, Kleedorfer et al., 1991). Además, se ha demostrado que la buspirona tiene efectos en estudios clínicos sobre la discinesia tardía (Moss et. al., 1993).

Los agonistas de 5-HT1A dados a altas dosis pueden conducir al desarrollo de síndrome de serotonina o toxicidad

por serotonina, una forma de envenenamiento. Debido a la gravedad del síndrome de serotonina, es por lo tanto importante mantener una baja exposición del agonista de 5-HT1A.

El síndrome de serotonina es causado por la activación aumentada de los receptores 5-HT1A y 5-HT2A. El síndrome de serotonina, por definición, es un grupo de síntomas que se presentan como cambios mentales, mala función del sistema nervioso autonómico, y quejas neuromusculares. Los pacientes pueden presentar confusión, agitación, diarrea, sudoración, escalofríos, hipertensión, fiebre, recuento de glóbulos blancos aumentado, falta de coordinación, aumento marcado en reflejos, movimientos musculares involuntarios, temblor, rigidez extrema, convulsiones e incluso coma. La gravedad de los cambios varía de leve a fatal.

Para aumentar la eficacia de los agonistas de 5-HT1A en la reducción de LID en modelos animales, se ha ensayado una combinación de un agonista de 5-HT1A y 5-HT1B (por ejemplo, Muñoz et al: Brain. 2008; 131: 3380-94; Muñoz et al: *Experimental Neurology* 219 (2009) 298-307). El agonista de 5-HT1A y 5-HT1B combinado eltoprazina también se ha sugerido para el tratamiento de LID (documento WO2009/156380), así como un agonista de dos o más receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F junto con un agonista de 5-HT1A cuando se ensayó en un modelo animal para LID, aumentando así de manera eficaz el índice terapéutico (documento WO2012/048710).

La buspirona administrada por vía oral experimenta un extenso metabolismo de primer paso, que limita la biodisponibilidad del compuesto precursor (4 % en seres humanos). Esto reducirá potencialmente la duración de la acción del compuesto y requerirá el uso de dosis más altas o múltiples. La buspirona se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450. Esto aumentará potencialmente el riesgo de interacciones entre fármacos, que es particularmente relevante para pacientes con trastornos del movimiento que a menudo reciben más de un medicamento.

Resumen de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a los procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que los metabolitos de buspirona son capaces de reducir los movimientos involuntarios anormales asociados con ciertos trastornos del movimiento y que los efectos beneficiosos de los metabolitos de la buspirona pueden potenciarse mediante fármacos que afectan a la actividad neurotransmisora central. Los metabolitos de la buspirona, sola o en combinación con otros fármacos que afectan activamente a la actividad neurotransmisora central, influirán de manera eficaz en los niveles de neurotransmisores en el cerebro que son importantes para la función motora normal. El hallazgo es útil en el tratamiento de enfermedades asociadas con niveles alterados o disminuidos de dopamina sináptica, tales como trastornos del movimiento incluyendo, por ejemplo, discinesia inducida por L-DOPA y discinesia tardía.

Es un aspecto de la presente descripción proporcionar una composición farmacéutica o un kit de partes que comprende un metabolito de buspirona, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento.

En un aspecto, dicho metabolito de buspirona se puede seleccionar del grupo que consiste en 6-OH-Busp, Oxa-Busp, 3-OH-Busp, 5-OH-Busp, 5,6-di-OH-Busp, N-óxido de Busp, 5-OH-1-PP y 1-PP; incluyendo los racematos, las formas S y/o las formas R de los mismos.

De acuerdo con la invención, el metabolito de buspirona es 6-OH-Busp.

En una realización, dicha composición comprende además un segundo principio activo. La combinación de un metabolito de buspirona y un segundo principio activo de acuerdo con la presente invención en una realización proporciona un efecto aditivo o sinérgico en comparación con el uso del propio metabolito de buspirona; y/o potencia el efecto terapéutico de uno o ambos de cada ingrediente en comparación con el uso de cualquiera de los ingredientes solo.

En una realización, el segundo principio activo es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F, tal como un triptano, un agonista selectivo del receptor 5-HT1B, un agonista selectivo del receptor 5-HT1D, un agonista selectivo del receptor 5-HT1E o un agonista selectivo del receptor 5-HT1F.

En una realización, el segundo principio activo es un modulador de neurotransmisión de glutamato, un antagonista

de receptor de glutamato, un antagonista de receptor NMDA, un antagonista de receptor AMPA, un antagonista de receptor de kainita, un antagonista de receptor AMPAR/kainita, un antagonista de mGluR del Grupo 1, un agonista de mGluR del Grupo 2, un agonista de mGluR del Grupo 3, y un inhibidor de la liberación presináptica de glutamato.

En una realización, el segundo principio activo es un antagonista de los canales iónicos, tal como un antagonista de los canales de calcio de tipo T, un antagonista de los canales de calcio de tipo L, un antagonista de los canales de K^+ y/o un antagonista de los canales de Na^+; o un modulador del canal KCNQ. En una realización, la composición de la presente invención, que comprende un metabolito de buspirona y opcionalmente un segundo principio activo, comprende además uno o más principios activos adicionales, tales como agentes que se usan para el tratamiento del trastorno del movimiento relevante, tal como la enfermedad de Parkinson.

En un aspecto de la descripción, el trastorno del movimiento es un trastorno del movimiento asociado con niveles de dopamina sináptica alterados o disminuidos; enfermedad de Parkinson; trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson tales como bradicinesia, acinesia y discinesia; discinesia inducida por L-DOPA (LID); discinesia y acatisia tardía.

De acuerdo con la invención, 6-OH-Busp, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, se usa en el tratamiento de la discinesia o para su uso en un procedimiento para reducir los movimientos involuntarios anormales en los trastornos del movimiento.

Definiciones

El término "agonista" en el presente contexto se refiere a una sustancia capaz de unirse a y activar uno o más receptores. Por lo tanto, un agonista del receptor 5-HT1A (agonista de 5-HT1A) es capaz de unirse a y activar el receptor 5-HT1A. Un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F (agonista de 5-HT1 B/D/F) es capaz de unirse a y activar dos o tres de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1D y 5-HT1F. Las expresiones "agonista de 5-HT1", "agonista del receptor 5-HT1", y "agonista del receptor 5-HT1" se usan de forma intercambiable en el presente documento.

El término "antagonista" en el presente contexto se refiere a una sustancia capaz de inhibir el efecto de un agonista de receptor.

Los "agonistas parciales" en el presente contexto son compuestos capaces de unirse y activar un receptor dado, pero que tienen eficacia sólo parcial en el receptor con respecto a un agonista completo. Los agonistas parciales pueden actuar como antagonistas cuando compitan con un agonista completo para ocupación de un receptor y produzcan una reducción neta en la activación del receptor en comparación con los efectos o activación observados con el agonista completo en solitario.

Los "agonistas selectivos" en el presente compuesto son compuestos que son selectivos y, por lo tanto, se unen predominantemente a y activan un tipo de receptor. Por lo tanto, un agonista selectivo del receptor 5-HT1A es selectivo para el receptor 5-HT1A, un agonista selectivo del receptor 5-HT1 B es selectivo para el receptor 5-HT1 B, un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D es selectivo para el receptor 5-HT1 D, y un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F es selectivo para el receptor 5-HT1 F receptor.

Los "moduladores alostéricos" en el presente contexto son compuestos que influyen indirectamente (modulan) los efectos de un agonista o agonista inverso en una proteína diana, por ejemplo, un receptor. Los moduladores alostéricos se unen a un sitio distinto del sitio de unión del agonista ortostérico. Normalmente, inducen un cambio conformacional dentro de la estructura de la proteína. Un modulador alostérico positivo (PAM), que también se llama potenciador alostérico, induce una amplificación del efecto de los agonistas. Un modulador alostérico negativo (NAM) reduce los efectos del ligando ortostérico, pero es inactivo en ausencia del ligando ortostérico.

Un agonista inverso es un agente que se une al mismo receptor constitutivamente activo que un agonista, pero induce una respuesta farmacológica opuesta a ese agonista. Un antagonista neutral no tiene actividad en ausencia de un agonista o agonista inverso, pero puede bloquear la actividad de cualquiera.

Los términos "dopamina", "DA" y "4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol" se refieren a un neurotransmisor de catecolamina y una hormona. La dopamina es un precursor de adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina) y activa los cinco tipos de receptores de dopamina - D1, D2, D3, D4 y D5 - y sus variantes.

"L-DOPA" o "3,4-dihidroxifenilalanina" es un precursor de los neurotransmisores dopamina, norepinefrina

(noradrenalina) y epinefrina (adrenalina). L-DOPA es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina por la enzima aromática L-aminoácido descarboxilasa (AADC), conocida también como DOPA descarboxilasa (DDC). L-DOPA se usa para el tratamiento de enfermedad de Parkinson.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto incluye sales farmacéuticamente aceptables, que indican una sal que no es dañina para el paciente. Estas sales incluyen sales de adición con ácidos o básicas farmacéuticamente aceptables, así como sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y sales de amonio alquilado. Un derivado farmacéuticamente aceptable incluye además ésteres o formas cristalinas de un compuesto.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad suficiente para curar, aliviar, prevenir, reducir el riesgo de, o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno dado y sus complicaciones.

Los términos "tratamiento" y "tratar" como se usan en el presente documento, se refieren a la gestión y cuidado de un paciente para efectos de combatir una afección, enfermedad o trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada de la cual esté padeciendo el paciente, tal como administración del compuesto activo para los efectos de: mejorar o aliviar los síntomas o complicaciones; retrasar la progresión de la afección, enfermedad o trastorno; curar o eliminar la afección, enfermedad o trastorno; y/o prevenir la afección, enfermedad o trastorno, donde "prevenir" o "prevención" se debe entender que se refiere al manejo y cuidado de un paciente para efectos de impedir el desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o reducir el riesgo del inicio de síntomas o complicaciones. El paciente por tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Buspirona (8-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)butil]-8-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona) y su metabolito 6-hidroxibuspirona (6-OH-Busp; 6-hidroxi-8-[4[4-(2-pirimidinil)1-piperazinil]butil-8-azaespiro(4,5)-decan-7,9-diona).
Figura 2: Rutas metabólicas de la buspirona en microsomas hepáticos humanos. La enzima primaria P450 responsable de cada una de las principales rutas metabólicas en los microsomas hepáticos humanos también se enumera (M. Zhu et al: Drug Metabolism Disposition, 33:500-507, 2005).
Figura 3: Efectos de 6-OH-Busp (6-HB) en AIM que se miden como AUC de 10 min a 190 min después de la inyección de L-DOPA a ratas discinestéticas. Los datos se expresaron como Media ± SEM, ****p <0,0001, *p <0,05 frente al grupo vehículo, de una sola vía (véase el Ejemplo XII).
Figura 4: Efectos de 6-OH-Busp (6-HB) y fenobam (Fen) en AIM que se miden a los 90 min después de la inyección de L-DOPA en ratas discinestéticas. Los datos se expresaron como Media ± SEM, **p <0,01, *p <0,05 frente al grupo vehículo, prueba de LSD de Fisher de ANOVA de una vía, n = 8~9 (véase el Ejemplo XIV).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende 6-hidroxibustirona (6-OH-Busp), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de la discinesia o para su uso en un procedimiento para reducir los movimientos involuntarios anormales en los trastornos del movimiento. Con el fin de evitar el riesgo del síndrome de serotonina y el empeoramiento de los índices de discapacidad asociados con dosis mayores de buspirona, la presente invención proporciona una solución que aborda la necesidad de mantener una baja exposición de buspirona mientras se mantiene la eficacia clínicamente relevante.

La administración de un metabolito de buspirona para el tratamiento de trastornos del movimiento permitirá una mayor exposición por dosis y simultáneamente reducirá el riesgo de interacciones entre fármacos.

Se ha documentado el efecto de la buspirona sobre los trastornos del movimiento, cuyo efecto probablemente esté mediado por la buspirona *per se* junto con sus metabolitos. Se desconoce hasta qué punto el compuesto precursor y los metabolitos individuales contribuyen a los efectos de la buspirona para una afección dada.

Buspirona y sus metabolitos

La buspirona (8-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)butil]-8-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona) es un fármaco de la clase química de azapirona aprobada para tratamiento de los trastornos de ansiedad. La buspirona es un agonista parcial del receptor 5-HT1A de la serotonina, que se cree que media en sus efectos ansiolíticos y antidepresivos. Adicionalmente, es un antagonista presináptico de la dopamina en los receptores D2, D3 y D4, y un agonista del

receptor α_1 parcial.

La buspirona se metaboliza *in vivo* rápidamente, por ejemplo, en 6-hidroxibuspirona (6-OH-Busp; 6-hidroxi-8-[4[4-(2-pirimidinil)1-piperazinil]butil-8-azaespiro(4,5)-decan-7,9-diona; M6), cuyos metabolitos afectan a los receptores 5-HT1A de una manera similar aunque ligeramente menos potente que el compuesto precursor. 6-OH-Busp es también un antagonista de los receptores de dopamina D4 con afinidad en el mismo orden de magnitud que para los receptores 5-HT1A.

Se han descrito los efectos de 6-OH-Busp (como racemato o enantiómeros purificados) en modelos preclínicos de ansiedad y depresión (documentos US 2005/0137206; US 2003/0055063; US 2003/0022899); y dolor junto con paracetamol (documento US 2002/0193380). En estos estudios, 6-OH-Busp está activa después de la administración IP y SC a dosis que no causaron sedación.

Metabolismo de buspirona

La buspirona experimenta un extenso metabolismo de primer paso en seres humanos, dando como resultado una biodisponibilidad de menos del 5 %. La buspirona sin cambios representa menos del 2 % de la radioactividad total en plasma humano después de la administración de buspirona radiomarcada (Gammans et al: Am J Med 80, 41-51, 1986). El metabolismo de roedor y humano de la buspirona se han caracterizado (véase, por ejemplo, Zhu et al: Drug Metabolism Disposition, 33:500-507, 2005) *in vitro* e *in vivo*. En general, el metabolismo es idéntico en seres humanos y en ratas y da como resultado la formación de 1-pirimidinilpiperazina (1-PP), 6-hidroxibespirona (6-OH-Busp), 5-OH-Busp y múltiples metabolitos secundarios (véanse la Figura 2 y la tabla 1).

Tabla 1

Metabolito	**Nombres alternativos**
6-OH-Busp	M6
	6'-OH-Bu
	6-hidroxibuspirona
	6-hidroxi-8-[4[4-(2-pirimidinil)1-piperazinil]butil-8-azaespiro(4,5)-decan-7,9-diona
Oxa-Busp	M4
	Oxa-Bu, Oxa-Buspirona
3-OH-Busp	M3
	3'-OH-Bu, 3'-OH-Buspirona
5-OH-Busp	M7
	5-OH-Bu, 5-OH-Buspirona
5,6-di-OH-Busp	M5
	5,6'-di-OH-Bu, 5,6'-di-OH-Buspirona
N-óxido de Busp	M8
	N-óxido de Bu, *N*-óxido de buspirona
5-OH-1-PP	M1
	5-hidroxi-1-(2-pirimidinil)-piperazina
1-PP	M2
	1-(2-pirimidinil)-piperazina

El 6-OH-Busp es el principal metabolito formado a través de la hidroxilación catalizada por CYP3A4 (citocromo P450 3A4) de buspirona. El metabolismo de la buspirona catalizado por CYP3A4 potencialmente conduce a un mayor riesgo de interacciones entre fármacos. Se han observado interacciones *in vivo* entre buspirona y, por ejemplo, itraconazol (agente antifúngico triazólico), rifampicina (fármaco antibiótico bactericida), nefazodona (antidepresivo), haloperidol (antipsicótico), carbamazepina (anticonvulsivante y estabilizador del estado de ánimo) y pomelo.

Se han descrito los parámetros farmacocinéticos de buspirona, 6-OH-Busp racémico y los enantiómeros R y S de 6-OH-Busp después de la administración oral a voluntarios humanos (R. C. Dockens et al: Biopharm. Drug Dispos. 28: 393-402 (2007)). En este estudio, se muestra que existe una interconversión entre los enantiómeros que da preferencia a la formación (o retención) de la forma S. Tras la administración oral, la buspirona se metaboliza a 6-OH-Busp (ambos enantiómeros) dando una exposición del compuesto precursor, que es más bajo (Cmáx: 1,39 ng/ml; AUC $_{0\text{-INF (ngxh/ml)}}$: 3,93) que la 6-OH-Busp total (Cmáx: 9,12 ng; AUC $_{0\text{-INF (ngxh/ml)}}$: 52,93). La administración oral de 6-OH-Busp racémica dio una exposición mucho más alta de 6-OH-Busp (Cmáx: 25,63 ng; AUC $_{0\text{-INF (ngxh/ml)}}$: 131,52). La semivida (T½) de 6-OH-Busp es más larga que la de la buspirona, después de la administración de buspirona parental o 6-OH-Busp, mientras que no parece haber una diferencia significativa en la semivida entre los

dos enantiómeros.

Farmacología de 6-OH-Busp - in vitro

Varios de los metabolitos de buspirona se han caracterizado con respecto a su afinidad por los receptores centrales (por ejemplo, receptores de serotonina 5-HT1A y dopamina D2, D3 y D4). 6-OH-Busp es uno de los metabolitos más potentes, que se une con alta afinidad a los receptores 5-HT1A y dopamina D3 y D4. La afinidad de la buspirona y sus metabolitos con los receptores 5-HT1A recombinantes humanos se ha descrito en el documento US 2005/0137206. La Tabla 2 a continuación muestra que la buspirona tiene una alta afinidad por los receptores 5-HT1A in vitro (Ki = 15 nM) y que 6-OH-Busp es ligeramente menos potente (Ki = 57 nM). Otros metabolitos de buspirona fueron menos potentes. La afinidad de la buspirona y 8-OH-DPAT por los receptores 5-HT1A descritos aquí está en el mismo orden de magnitud que la descrita por otros.

Tabla 2

Compuesto	CI50 (nM)	DESV. EST.	Ki	n
8-OH-DPAT	2,5	0,9	1	8
Buspirona	30	18	15	8
6-OH-Busp	114	85	57	7
5-OH-Busp	928	176	464	7
3-OH-Busp	652	402	326	7
1-PP	>1000	-	-	3

6-OH-Busp es un racemato. Los dos enantiómeros se han ensayado para determinar los sobre los receptores 5-HT1A y de dopamina D2 recombinantes humanos *in vitro* y los datos se presentan en el documento US 6.686.361 (tabla 3). Los dos enantiómeros tienen una afinidad similar por el receptor 5-HT1A. Los estudios han demostrado que las formas R y S se vuelven racémicas *in vivo* (véase a continuación).

Tabla 3

	Buspirona	6-OH-Busp (forma S)	6-OH-Busp (forma R)
	Ki nM	Ki nM	Ki nM
5-HT1A	5	24	14
D2	87	1300	2870

Los efectos de los principales metabolitos de la buspirona sobre los receptores de dopamina recombinantes humanos (D2, D3 y D4) se han determinado por Bergman et al. (J.Bergman et al: International Journal of Neuropsychopharmacology (2013), 16, 445-458). La afinidad de 6-OH-Busp con la dopamina D4 es similar a la de la buspirona y mucho más fuerte que la afinidad con la dopamina D3 y D2. La afinidad por D4 está en el mismo orden o ligeramente menor que para 5-HT1AR. La eficacia de la buspirona y sus metabolitos para los receptores de dopamina se determinó usando concentraciones saturantes de dopamina.

	Afinidad por D2 Ki ± SEM nM	Afinidad por D3 Ki ± SEM nM	Afinidad por D4 Ki ± SEM nM	Eficacia de D2 CI_{50} ± SEM µM	Eficacia de D3 CI_{50} ± SEM µM	Eficacia de D4 CI_{50} ± SEM µM
Buspirona	484 ± 114	98 ± 16	29,2 ± 11,3	0,67 ± 0,12	0,44 ± 0,18	0,35 ± 0,06
5-OH Buspirona	4010 ± 792	261 ± 46	107 ± 44,8	2,6 ± 1,3	0,93 ± 0,46	1,4 ± 0,82
6-OH Buspirona	5390 ± 425	795 ± 84	40,4 ± 17,5	3,1 ± 1,8	4,9 ± 2,8	0,85 ± 0,49

En resumen, los datos disponibles muestran que 6-OH-Busp se une potentemente a los receptores de serotonina 5-HT1A y dopamina D4 y que 6-OH-Busp es un agonista de receptores 5-HT1A y un antagonista de receptores de dopamina.

Farmacología de 6-OH-Busp in vivo

Se investigó la farmacocinética y la potencia *in vivo* de 6-OH-Busp en ratas (Wong et al: Drug Metabolism Disposition 35:1387-1392, 2007). La biodisponibilidad fue mayor para 6-OH-Busp (19 %) en comparación con la de buspirona (1,4 %) y la semivida plasmática de 6-OH-Busp fue ligeramente mayor (1,2 ± 0,2 h) que para buspirona (0,9 ± 0,4 h).

Después de infusiones intravenosas a niveles de estado estable en plasma, la 6-OH-buspirona y la buspirona aumentaron la ocupación del receptor 5-HT1A de serotonina de una manera dependiente de la concentración con valores de CE_{50} de 1,0 ± 0,3 y 0,38 ± 0,06 μM en el rafe dorsal y 4,0 ± 0,6 y 1,5 ± 0,3 μM en el hipocampo, respectivamente. Ambos compuestos parecieron ser ≈4 veces más potentes en la ocupación de receptores presinápticos 5-HT1A en el rafe dorsal que los receptores postsinápticos en el hipocampo.

La dosificación oral de buspirona en ratas dio como resultado exposiciones (área bajo el perfil de concentración-tiempo) de 6-OH-buspirona y 1-(2-pirimidinil)-piperazina (1-PP), otro metabolito principal de buspirona, que fueron 12 veces (6-OH-buspirona) y 49 veces (1-PP) más altos que la exposición del compuesto precursor.

En un estudio PET (Kim et al: International Journal of Neuropsychopharmacology, 2014) usando el ligando preferido de dopamina D3, se descubrió que la buspirona oral bloquea los receptores D3 de dopamina a dosis terapéuticamente relevantes. Basándose en el metabolismo rápido de buspirona en 6-OH-Busp y los efectos de este metabolito en los receptores de dopamina D3 humana, se formuló la hipótesis de que el bloqueo de los receptores D3 *in vivo* estaba mediado por 6-HO-Busp. Además, se planteó la hipótesis de que la buspirona oral bloqueará los receptores de dopamina D4 ya que 6-OH-Busp es un inhibidor más potente de estos receptores. La buspirona oral no causó bloqueo de los receptores D2.

Procedimiento de tratamiento

Es un aspecto de la presente descripción proporcionar una composición que comprenda un metabolito de buspirona para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

La composición que comprende un metabolito de buspirona se usa en una realización para el tratamiento, prevención o alivio de un trastorno del movimiento.

En un aspecto, la descripción se refiere al uso de una composición que comprende un metabolito de buspirona para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del movimiento.

En un aspecto, la descripción se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno del movimiento que comprende administrar una composición que comprende un metabolito de buspirona a un individuo que lo necesite.

Se entiende que la composición que comprende un metabolito de buspirona de acuerdo con la presente invención en una realización comprende adicionalmente uno o más segundos principios activos como se describe en el presente documento.

La composición que comprende un metabolito de buspirona y los trastornos del movimiento a tratar se especifican a continuación en el presente documento.

Composición de acuerdo con la invención

Una composición de acuerdo con la presente invención en una realización es una composición farmacéutica, una composición farmacéuticamente aceptable y/o una composición farmacéuticamente segura. Una composición de acuerdo con la presente invención comprende al menos un principio activo, que es el metabolito de buspirona 6-OH-Busp. En una realización, una composición de acuerdo con la presente invención comprende un principio activo. En una realización, una composición de acuerdo con la presente invención comprende dos principios activos, donde uno es el metabolito de buspirona. En una realización, una composición de acuerdo con la presente invención comprende tres principios activos, donde uno es el metabolito de buspirona.

En una realización, el metabolito de buspirona tiene una mayor biodisponibilidad oral que la buspirona parental.

En un aspecto de la descripción, el metabolito de buspirona se puede seleccionar del grupo que consiste en 6-OH-Busp, Oxa-Busp, 3-OH-Busp, 5-OH-Busp, 5,6-di-OH-Busp, N-óxido de Busp, 5-OH-1-PP y 1-PP; incluyendo los racematos y enantiómeros individuales (forma S y R) de los mismos.

En un aspecto de la descripción, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona seleccionado del grupo que consiste en 6-OH-Busp, Oxa-Busp, 3-OH-Busp, 5-OH-Busp, 5,6-di-OH-Busp, N-óxido de Busp, 5-OH-1-PP y 1-PP para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

En un aspecto de la descripción, el metabolito de buspirona es 6-OH-Busp, 3-OH-Busp, 5,6-di-OH-Busp u Oxa-Busp, incluyendo uno o más del racemato de 6-OH-Busp, 3-OH-Busp, 5,6-di-OH-Busp u Oxa-Busp, la forma S de 6-OH-Busp, 3-OH-Busp, 5,6-di-OH-Busp u Oxa-Busp y/o la forma R de 6-OH-Busp, 3-OH-Busp, 5,6-di-OH-Busp u Oxa-Busp. De acuerdo con la invención, el metabolito de buspirona es 6-OH-Busp.

En una realización preferida, el metabolito de buspirona es 6-OH-Busp, incluyendo uno o más del racemato de 6-OH-Busp, la forma S de 6-OH-Busp y/o la forma R de 6-OH-Busp.

En una realización, se proporciona una composición que comprende 6-OH-Busp para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento como se define en las reivindicaciones.

Terapia de combinación

En una realización, se proporciona una composición que comprende el metabolito de buspirona y un segundo principio activo para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento como se define en las reivindicaciones. La combinación del metabolito de buspirona y el segundo principio activo de acuerdo con la presente invención en una realización proporciona un efecto aditivo en comparación con el uso del propio metabolito de buspirona.

La combinación del metabolito de buspirona y el segundo principio activo de acuerdo con la presente invención en una realización proporcionan un efecto sinérgico en comparación con el uso del propio metabolito de buspirona.

La combinación del metabolito de buspirona y el segundo principio activo de acuerdo con la presente invención en una realización potencian el efecto terapéutico de uno o ambos de cada ingrediente en comparación con el uso de cualquiera de los ingredientes solo.

El metabolito de buspirona y el segundo principio activo se combinan en una realización en la misma composición, tal como una composición farmacéutica.

El metabolito de buspirona y el segundo principio activo están contenidos en una realización en composiciones separadas (o diferentes), tales como composiciones farmacéuticas separadas.

El metabolito de buspirona y el segundo principio activo se administran en una realización simultáneamente, por separado o secuencialmente.

El metabolito de buspirona se administra en una realización después del segundo principio activo. El metabolito de buspirona se administra en otra realización antes del segundo principio activo. El metabolito de buspirona se administra en otra realización junto con el segundo principio activo.

- Agonistas combinados de 5-HT1

El segundo principio activo de acuerdo con la invención es en una realización un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F.

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

El agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F es un agonista de dos o tres receptores de serotonina seleccionados del grupo que consiste en los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F; tal como un agonista combinado del receptor 5-HT1B y el receptor 5-HT1D, o un agonista combinado del receptor 5-HT1 B y el receptor 5-HT1 F, o un agonista combinado del receptor 5-HT1D y el receptor 5-HT1F, o un agonista combinado del receptor 5-HT1B, el receptor 5-HT1D y el receptor 5-HT1F. En una realización, dicho agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F también es un agonista del receptor 5-HT1A (completo o parcial).

En una realización, el agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F tiene una mayor afinidad y/o eficacia de activación del receptor para el receptor 5-HT1D que para el receptor 5-HT1B, o tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación del receptor para el receptor 5-HT1 D que para los receptores 5-HT1B y 5-HT1F.

En una realización, el agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F es un triptano. Un "triptano" en el presente contexto es un compuesto parte de una familia de fármacos a base de triptamina usados

como medicamento abortivo en el tratamiento de migrañas y cefaleas en racimo. Los triptanos son agonistas de varios de los receptores de serotonina, con potencia variable para los diferentes subtipos de receptores 5-HT1, principalmente receptores 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E y/o 5-HT1F.

El agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F en una realización se selecciona del grupo que consiste en zolmitriptán ((S)-4-({3-[2-(dimetilamino) etil]-1H-indol-5-il}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona), rizatripán (N,N-dimetil-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etanamina), sumatriptán (1-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metil-metanosulfonamida), naratripán (N-metil-2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]etanosulfonamida), almotriptán (N,N-dimetil-2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonilmetil)-1H-indol-3-il]-etanamina), frovatriptán ((+)-(R)-3-metilamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol) y eletriptán ((R)-3-[(-1-metilpirrolidin-2-il)metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol), o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el triptano se selecciona del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán, avatriptán, alniditán y eletriptán, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento, donde dicho agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F se administran antes o antes y durante la administración del metabolito de buspirona.

En una realización, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende

a. un constituyente de matriz que comprende un principio farmacéutico activo que es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F, proporcionando dicho constituyente de matriz una liberación prolongada de dicho principio farmacéutico activo, y
b. un constituyente que comprende un principio farmacéutico activo que es un metabolito de buspirona, proporcionando dicho constituyente liberación inmediata de dicho principio farmacéutico activo.

En una realización, dicha formulación farmacéutica es una forma de dosificación, tal como una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido. En una realización, dicha forma de dosificación comprende los constituyentes a. y b. en compartimientos o capas separados; tales como una matriz de núcleo interno y una capa externa; o un comprimido de dos capas. En otra realización, cada uno de dichos constituyentes se proporciona en forma conjunta en una cápsula, donde dicha cápsula comprende los constituyentes a y b como gránulos o sedimentos separados. En una realización, la formulación farmacéutica que comprende un constituyente de matriz que proporciona liberación prolongada y un constituyente que proporciona liberación inmediata es como se describe en detalle en el documento WO 2013/156035 presentado el 18.04.2013.

- Agonista selectivo para 5-HT1B, 5-HT1D, 5-5-HT1F

El segundo principio activo de acuerdo con la invención en una realización se selecciona del grupo que consiste en un agonista selectivo del receptor 5-HT1B, un agonista selectivo del receptor 5-HT1D, un agonista selectivo del receptor 5-HT1E y un agonista selectivo del receptor 5-HT1F. Un agonista selectivo puede ser parcial o no ser un agonista parcial.

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un segundo principio activo seleccionado del grupo que consiste en un agonista selectivo del receptor 5-HT1B, un agonista selectivo del receptor 5-HT1D, un agonista selectivo del receptor 5-HT1E y un agonista selectivo del receptor 5-HT1F para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

En una realización, el agonista selectivo de los receptores 5-HT1D se selecciona del grupo que consiste en (S)-(-)-1-{2-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-N-metil-isocroman-6-carboxamida (PNU 109291); (S)-(-)-3,4-dihidro-1-[2-[4-(4-aminocarbonil)-fenil]-1-piperazinil]etil-N-metil-1H-2-benzopiran-6-carboxamida (PNU 142633); 3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-1,1-di(fenil)propan-2-ol (BRL15572); 3-[[(2R)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]-N-(3-nitro-2-piridinil)-1H-indol-5-amina (CP 135807); 3-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-(4-metoxibencil)acrilamida (GR 46611); y succinato de N,N-dimetil-5-[(5-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)metil]-1H-indolo-3-etanamina (L-703,664 succinato), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el agonista selectivo de los receptores 5-HT1B se selecciona del grupo que consiste en SB 216641 (N-[3-(2-dimetilaminoetoxi)-4-metoxifenil]-4-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]benzamida); CP-

94,253 (3-(1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-propoxipirrolo[3,2-b]piridina); clorhidrato de anpirtolina (clorhidrato de 6-cloro-2-[piperidinil-4-tio]piridina); CGS 12066B dimaleato (7-trifluorometil-4-(dimaleato de 4-metil-1-piperazinil)pirrolo[1,2-a]-quinoxalina); CP 93129 diclorhidrato (diclorhidrato de 1,4-dihidro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5H-pirrol[3,2-b]piridin-5-ona); CP 94253 clorhidrato (clorhidrato de 5-propoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina); GR 46611 (3-[3-(2-dimetilaminoetil)-H-indol-5-il]-N-(4-metoxibencil)acrilamida); L 694247 (2-{5-[3-(4-metilsulfonilamino)bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-indolo-3-il}etilamina); y SKF 99101H (1'-metil-5-{[2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]carbonil}-2,3,6,7-tetrahidroespiro-[furo[2,3-f]indolo-3,4'-piperidina), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el agonista selectivo de los receptores 5-HT1F se selecciona del grupo que consiste en COL-144 (lasmiditan), LY573144 (2,4,6-trifluoro-N-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]piridin-2-il]benzamida)), LY334370 (4-fluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]benzamida) y LY344864 (N-(6-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il)-4-fluorobenzamida), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un segundo principio activo que es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F y un tercer principio activo para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

- Un modulador de la neurotransmisión de glutamato

El segundo principio activo de acuerdo con la invención en una realización es un modulador de la neurotransmisión de glutamato.

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un modulador de la neurotransmisión de glutamato para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

El glutamato es un mediador principal de las señales excitadoras en el sistema nervioso central de los mamíferos y está implicado en la mayoría de los aspectos de la función cerebral normal, incluyendo la cognición, la memoria y el aprendizaje. El glutamato ejerce su función de señalización al unirse y activar los receptores de glutamato de la superficie celular. Se han identificado varios subtipos de receptores de glutamato: Receptor NMDA (receptor de N-metil-D-aspartato; NMDAR), receptor AMPA (receptor de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, receptor de quiscualato, AMPAR), receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) y receptores de kainita. Los receptores NMDAR, AMPAR y kainato son receptores ionotrópicos (canales iónicos activados por ligando), mientras que los receptores metabotrópicos de glutamato no lo son.

La concentración de glutamato en el fluido extracelular del cerebro está regulada por la captación celular de glutamato. La captación de glutamato está mediada por una familia de proteínas transportadoras especiales que actúan como bombas. El glutamato se absorbe tanto en las células gliales como en los terminales nerviosos. El primero se cree que es el más importante desde un punto de vista cuantitativo. El glutamato absorbido por las células astrogliales se convierte en glutamina que está inactiva porque no puede activar los receptores de glutamato, y se libera de las células gliales al líquido extracelular. Los terminales nerviosos toman la glutamina y convierten la glutamina nuevamente en glutamato. Este proceso permite que el glutamato sea inactivado por las células gliales y sea transportado de vuelta a las neuronas en una forma inactiva.

La neurotransmisión de glutamato se puede modular de acuerdo con la presente invención de cualquier manera conocida por el experto. En una realización, un modulador de neurotransmisión de glutamato es un modulador de receptor de glutamato.

En una realización, un modulador de la neurotransmisión de glutamato es un antagonista del receptor de glutamato, tal como un antagonista del receptor de glutamato postsináptico.

En una realización, un modulador de la neurotransmisión de glutamato es un agonista del receptor de glutamato, tal como un agonista del receptor de glutamato presináptico.

En otra realización, un modulador de la neurotransmisión de glutamato es un agente que afecta directa o indirectamente la concentración de glutamato extracelular.

En una realización, un modulador de la neurotransmisión de glutamato es un agente que inhibe la liberación de glutamato.

En una realización, un modulador de la neurotransmisión de glutamato es un agente que aumenta la captación de glutamato (por ejemplo, estimula los transportadores de glutamato).

- a) modulador del receptor de glutamato

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un modulador del receptor de glutamato para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

En una realización, dicho modulador del receptor de glutamato inhibe los efectos del glutamato nativo en sus receptores postsinápticos y/o inhibe la liberación presináptica de glutamato.

En una realización, dicho modulador del receptor de glutamato incluye antagonistas del receptor de glutamato y moduladores alostéricos negativos (NAM). En otra realización, dicho modulador del receptor de glutamato incluye agonistas del receptor de glutamato y moduladores alostéricos positivos (PAM).

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un modulador de receptor de glutamato seleccionado del grupo que consiste en antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor AMPA, antagonistas del receptor de kainita, antagonistas del receptor AMPAR/kainita, antagonistas de mGluR del Grupo 1 y agonistas de mGluR del Grupo 2/3.

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un antagonista del receptor de glutamato y/o un modulador alostérico negativo para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

El receptor NMDA forma un heterotetrámero entre dos subunidades GluN1 y dos GluN2 (las subunidades se designaron previamente como NR1 y NR2). Hay ocho variantes de la subunidad NR1 y cuatro isoformas distintas de la subunidad NR2. En una realización, un antagonista de NMDAR se une a una o más de las subunidades de NMDA, específica o preferiblemente.

El antagonista del receptor NMDA en una realización es un antagonista no selectivo o de amplio espectro, o un antagonsita que prefiere la subunidad NR2A o selectivo, o un antagonista que prefiere la subunidad NR2B o selectivo.

En una realización, el antagonista del receptor NMDA se selecciona del grupo que consiste en amantadina, memantina, MK-801 (dizocilpina), CPP (midafotel), fenciclidina (PCP), remacemida, LY-235, 959, ifenprodilo, traxoprodilo (CP- 101,606), besonprodilo, ro-256981, Ro-631908, ketamina, S-(+)-ketamina, metoxetamina (3-MeO-2-Oxo-PCE), dextrometorfano, dextrorfano, AP5 (APV; (ácido 2*R*)-amino-5-fosfonovalérico); riluzol, dexanabinol (HU-211); conantocinas (Con-G, Con-T, Con-R, Con-L, Con-Pr1, Con-Pr2, Con-Pr3, Con-P, Con-E, Con-R1-A, Con-Br) huperzina A , atomoxetina, cetobemidona, metadona, dextropropoxifeno, tramadol, alcaloides de kratom e ibogaína, o derivados de los mismos.

Los AMPAR están compuestos por cuatro tipos de subunidades, designadas como GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4, que se combinan para formar tetrámeros. Cada subunidad del AMPAR tiene un sitio de unión para el glutamato. En una realización, un antagonista de AMPAR se une a una o más de las subunidades AMPAR, específica o preferiblemente.

En una realización, el antagonista del receptor AMPA se selecciona del grupo que consiste en tezampanel (LY-293,558; ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]decahidroisoquinolin-3-carboxílico); talampanel (GYKI 537773; LY300164; (8R)-7-Acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepina); perampanel (5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-one); GYKI-53,655; GYKI-52,466; NBQX (2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoil-benzo[f]quinoxalin-2,3-diona); CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalin-2,3-diona); DNQX (6,7-dinitroquinoxalin-2,3-diona); topiramato, etanol, L-teanina y ácido kinurénico, o derivados de los mismos.

Hay cinco tipos de subunidades del receptor de kainato, $GluR_5$, $GluR_6$, $GluR_7$, KA1 y KA2, que son similares a las subunidades del receptor AMDA y NMDA y se pueden disponer de diferentes formas para formar un tetrámero. En una realización, un antagonista del receptor de kainato se une a una o más de las subunidades de subunidades del receptor de kainato, específica o preferiblemente.

En una realización, el antagonista del receptor de kainato se selecciona del grupo que consiste en CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalin-2,3-diona); DNQX (6,7-dinitroquinoxalin-2,3-diona); tezampanel (LY-293,558; ácido (3S,4aR,6R,8aR)-

6-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]decahidroisoquinolin-3-carboxílico); NS102 (3-oxima de 5-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-1H-benzo[g]indolo-2,3-diona); topiramato, etanol y ácido kinurénico, o derivados de los mismos.

Algunos compuestos son antagonistas del receptor AMPAR/kainita, es decir, se dirigen a ambos tipos de receptores (por ejemplo, topiramato).

Los mGluR son receptores acoplados a la proteína G 7TM que pueden dividirse en mGluR del Grupo 1 (mGluR1, mGluR5), mGluR del Grupo 2 (mGluR2, mGluR3) y mGluR del Grupo 3 (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8). Los mGluR se caracterizan en base a su estructura, distribución y fisiología.

Mientras que los mGluR del Grupo 1 son postsinápticos, los mGluR del Grupo 2 y del Grupo 3 son presinápticos que regulan principalmente la liberación de glutamato u otros neurotransmisores.

Un modulador del receptor de glutamato de acuerdo con la presente invención en una realización modula un mGluR.

Un modulador del receptor de glutamato de acuerdo con la presente invención es, en una realización, un antagonista de mGluR postsináptico.

Un modulador del receptor de glutamato de acuerdo con la presente invención es, en una realización, un agonista de mGluR presináptico.

Un modulador del receptor de glutamato de acuerdo con la presente invención en una realización inhibe los mGluR del Grupo 1 (antagonista del receptor o un NAM).

Un modulador del receptor de glutamato de acuerdo con la presente invención en una realización regula/inhibe la liberación de glutamato de los mGluR del Grupo 2 y/o del Grupo 3 (agonista del receptor o PAM).

En una realización, el modulador de receptor de glutamato de acuerdo con la presente invención es un antagonista de mGluR, tal como un antagonista de mGluR del Grupo 1. En una realización, el antagonista de mGluR del Grupo 1 es un antagonista de mGluR1 o un antagonista de mGluR5.

En una realización, el modulador de receptor de glutamato de acuerdo con la presente invención es un agonista de mGluR, tal como un agonista de mGluR del Grupo 2. En una realización, el agonista de mGluR del Grupo 2/3 se selecciona del grupo que consiste en un agonista de mGluR2, un agonista de mGluR3, un agonista mGluRde 4, un agonista de mGluR6, un agonista de mGluR7 y un agonista de mGluR8 (o PAM).

En una realización el antagonista de mGluR del Grupo 1 (agonista de mGluR5) se selecciona del grupo que consiste en mavoglurant (AFQ056), dipraglurant, 2-metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP); 3-((2-metil-4-tiazolil)etinil)piridina (MTEP); fenobam (1-(3-clorofenil)-3-(3-metil-5-oxo-4H-imidazol-2-il)urea); y derivados de los mismos.

En una realización, el agonista de mGluR del Grupo 2 (agonista de mGluR2/3) se selecciona del grupo que consiste en LY 379268, DCG-IV, APICA (ácido 1-amino-5-fosfonoindan-1-carboxílico) y EGLU (ácido (2S)-α-etilglutámico), y derivados de los mismos.

En una realización, el agonista de mGluR del Grupo 3 (agonista de mGluR4) se selecciona del grupo que consiste en eglumegad (LY354740); LY544344; LSP-13081; LSP-12111; LuAF-21934; VU-400195 y VU-0354770, y derivados de los mismos.

- *b) inhibidores de la liberación de glutamato*

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un inhibidor de la liberación de glutamato desde los receptores corticoestriatales para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

En una realización, el agente que inhibe la liberación de glutamato es riluzol. En una realización, el agente que inhibe la liberación de glutamato es un agente antiepiléptico. En una realización, el agente que inhibe la liberación de glutamato es topiramato.

- *inhibidor del canal iónico*

Se sabe que los moduladores de ciertos canales iónicos neuronales afectan a la liberación de neurotransmisores o la actividad del receptor de neurotransmisores. Los antagonistas de los canales iónicos que reducen o inhiben los flujos de iones a través de las membranas biológicas y cambian así el potencial de la membrana, pueden afectar a la liberación de neurotransmisores, la captación o la actividad de los receptores.

El segundo principio activo de acuerdo con la invención en una realización es un inhibidor del canal iónico o un bloqueador del canal iónico o un antagonista del canal iónico. Estos términos se usan indistintamente en el presente documento.

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un inhibidor de canales iónicos para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.

En una realización, el inhibidor del canal iónico es un antagonista del canal de calcio, un antagonista del canal de potasio, o un antagonista del canal de sodio, o un antagonista combinado del canal de potasio y del canal de sodio.

En una realización, el inhibidor del canal iónico se une a un canal iónico neuronal seleccionado del grupo que consiste en canales de calcio de tipo T, canales de calcio de tipo L, canales de K^+ y canales de Na^+.

En una realización, el antagonista de los canales iónicos se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de los canales de calcio de tipo T, un antagonista de los canales de calcio de tipo L, un antagonista de los canales de K^+ y/o un antagonista de los canales de Na^+. Se deduce que el antagonista del canal iónico puede tener efecto sobre un canal iónico específico o puede tener efecto en más de uno, tal como al menos dos canales iónicos diferentes.

En una realización, el antagonista de los canales iónicos es zonizamida. En una realización, el antagonista de los canales iónicos es topiramato.

Los antagonistas de los canales de calcio son una serie de medicamentos que interrumpen el movimiento del calcio (Ca^{2+}) a través de los canales de calcio. Los bloqueadores de los canales de calcio se usan principalmente como fármacos antihipertensivos.

En una realización, el inhibidor de canales iónicos es un canal de calcio de tipo T seleccionado del grupo que consiste en zonizamida, etozuximida, mibefradil, flunarizina, trimetadiona, Z944 y Z123212.

En una realización, el antagonista de los canales de calcio es un bloqueador de los canales de calcio y dihidropiridina, en una realización seleccionada del grupo que consiste en: Nimodipina (Nimotop), Amlodipina (Norvasc), Aranidipina (Sapresta), Azelnidipina (Calblock), Barnidipina (HypoCa), Benidipina (Coniel), Cilnidipina (Atelec, Cinalong, Siscard), Clevidipina (Cleviprex), Isradipina (DynaCirc, Prescal), Efonidipina (Landel), Felodipina (Plendil), Lacidipina (Motens, Lacipil), Lercanidipina (Zanidip), Manidipina (Calslot, Madipina), Nicardipina (Cardene, Carden SR), Nifedipina (Procardia, Adalat), Nilvadipina (Nivadil), Nimodipina (Nimotop), Nisoldipina (Baymycard, Sular, Syscor), Nitrendipina (Cardif, Nitrepin, Baylotensin), Pranidipina (Acalas).

En una realización, el antagonista de los canales de calcio es un bloqueador de los canales de calcio no dihidropiridínico, en una realización seleccionada del grupo que consiste en: Bloqueadores de los canales de fenilalquilamina calcio incluyendo Verapamilo (Calan, Isoptin), Galopamilo y Fendilina; bloqueadores de los canales de calcio de benzotiazepina, incluyendo Diltiazem (Cardizem); Ziconotida; y antagonistas de los canales de calcio no selectivos tales como mibefradil, bepridil, flunarizina, fluspirileno y fendilina.

Los bloqueadores de los canales de potasio son agentes que interfieren con la conducción a través de los canales de potasio.

En una realización, el antagonista del canal de potasio se selecciona del grupo que consiste en Amiodarona, Dofetilida, Sotalol, Ibutilida, Azimilida, Bretilio, Clofilium, E-4031, Nifekalant, Tedisamil, Sematilida, Dalfampridina y Sulfonilureas.

En una realización, el antagonista de los canales de sodio se selecciona del grupo que consiste en remacemida, zonizamida y topimirato.

En una realización, el antagonista de los canales iónicos se selecciona del grupo que consiste en kavalactonas tales como kavaína.

En una realización, se proporciona una composición que comprende un metabolito de buspirona y un modulador de canal KCNQ.

Los canales KCNQ también designados como Kv7, son una familia de canales de potasio dependiente de voltaje, de los cuales los genes que codifican las subunidades Kv7.1-Kv7.5 se han caracterizado actualmente. Se ha demostrado que las mutaciones en cuatro de cada cinco genes Kv7 subyacen a enfermedades que incluyen arritmias cardíacas, sordera y epilepsia. Todos los canales KCNQ comparten un diseño topológico típico, que consiste en un canal funcional formado por cuatro subunidades; comprendiendo cada uno seis segmentos transmembrana denominados S1 a S6. Los canales KCQN pueden ser homómeros formados por el mismo tipo de subunidad, o heterómeros que comprenden diferentes tipos de subunidades.

Un activador KCNQ es capaz de unirse a un canal KCNQ y desencadenar uno o más efectos, tal como estabilizar la conformación abierta del canal y facilitar series de cambios conformacionales para abrir el canal, aumentar los tiempos de apertura del canal y disminuir el tiempo más largo de cierre. Como resultado de estos efectos, el transporte de iones a través del canal aumenta. Se han descrito en la técnica varios compuestos activadores de KCNQ (por ejemplo, Wulff al. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(12):982-1001 y Xiong et al. Trends Pharmacol Sci. 2008;29(2):99-107).

En una realización más preferida, el activador KCNQ activa uno o más canales KCNQ seleccionados de canales KCNQ homoméricos seleccionados del grupo que canales KCNQ que comprenden las subunidades Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, Kv7.5 o un canal KCNQ heteromérico, comprendiendo los seleccionados del grupo de canales KCNQ las subunidades Kv7.2 y Kv7.3 (canales Kv7.2/3), o comprendiendo las subunidades Kv7.3 y Kv7.4 (canales Kv7.3/4), o comprendiendo las subunidades Kv7.3 y Kv7.5 (canales Kv7.3/5).

En otra realización de la presente invención, el activador del canal KCNQ se selecciona del grupo que consiste en retigabina (éste retílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil carbámico)); flupirtina ((2-amino-6-[(4-fluorobencil)amino]piridin-3-il)carbamato de etilo): ICA-27243 (N-(6-cloro-piridin-3-il)-3,4-difluoro-benzamida); Maxipost (la mezcla racémica de BMS-204352 ((R/S)-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-fluro-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona [(R)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-fluoro-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-indolo-2-ona])); el enantiómero S de BMS-204352 (S)-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-fluro-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona [(R)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-fluoro-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-indolo-2-ona]); piridinas sustituidas tales como las descritas en el documento WO 2006092143 y el documento WO 2011026890; acrilamida (S)-1((S)-N-[1-(3-morfolin-4-il-fenil)-etil]-3-fenil-acrilamida); acrilamida (S)-2; derivados de ácido N-fenilantralínicos tales como diclofenaco, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, NH6, y ácido niflúmico; L-364373; cinc piritiona (bis(1-hidroxi-2(1H)-piridinaselonato-O,S)cinc); e ICA-105665; o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Trastornos del movimiento de acuerdo con la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende un metabolito de buspirona para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento como se define en las reivindicaciones. De acuerdo con la invención, 6-OH-Busp, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, se usa en el tratamiento de la discinesia o para su uso en un procedimiento para reducir los movimientos involuntarios anormales en los trastornos del movimiento. El término tratamiento de acuerdo con la presente invención incluye tratamiento, prevención/profilaxis (reducción del riesgo) y mejora.

En una realización, el trastorno del movimiento es un trastorno asociado con niveles de dopamina sináptica alterados o disminuidos.

En una realización, el trastorno del movimiento según la presente invención se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, bradicinesia, acinesia, discinesia, discinesia inducida por L-DOPA, discinesia tardía, ataxia, acatisia , distonía, temblor esencial, enfermedad de Huntington, mioclono, síndrome de Rett, síndrome de Tourette, enfermedad de Wilson, corea, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de piernas inquietas, tortícolis espasmódica, geniospasmo o trastornos del movimiento asociados con los mismos.

Los trastornos del movimiento de acuerdo con la presente invención también pueden estar asociados con el uso de fármacos neurolépticos, enfermedad idiopática, disfunciones genéticas, infecciones u otras afecciones que conducen a disfunción de los ganglios basales y/o que conducen a niveles de dopamina sináptica alterados.

La enfermedad de Parkinson está asociada a rigidez muscular, temblor, anomalías del andar, anomalías especiales,

una ralentización del movimiento físico (bradicinesia), y en casos extremos una pérdida de movimiento físico (acinesia). La PD es causada por la degeneración y muerte de neuronas dopaminérgicas en la substantia nigra pars compacta, y conduce a una regulación disfuncional de la neurotransmisión de dopamina.

En una realización particular de la presente invención, el trastorno del movimiento es enfermedad de Parkinson. En una realización particular de la presente invención, el trastorno del movimiento es enfermedad de Parkinson o los trastornos asociados con el movimiento acinesia, discinesia y bradiquinesia, o trastornos del movimiento asociados con enfermedad de Parkinson tales como discinesia inducida por L-DOPA. En una realización preferida de la presente invención, el trastorno del movimiento es discinesia tardía.

En otra realización de la presente invención, el trastorno del movimiento es causado por o asociado a medicación de antipsicóticos tales como haloperidol, droperidol, pimozida, trifluoperazina, amisulfprida, risperidona, aripiprazol, asenapina y zuclopentixol, antidepresivos tales como fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y trazodona, fármacos anti-eméticos tales como bloqueantes de dopamina, por ejemplo, metoclopramida (reglan) y proclorperazina (compazina).

En otra realización más de la presente invención, el trastorno del movimiento es causado por o está asociado a abstinencia de opioides, barbituratos, cocaína, benzodiacepinas, alcohol, o anfetaminas.

Es un aspecto de la presente invención proporcionar una composición como se define en el presente documento para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno del movimiento como se define en las reivindicaciones. Un aspecto de la presente descripción es proporcionar una composición como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del movimiento.

En una realización, la composición como se define en el presente documento para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno del movimiento se administra a un individuo que lo necesite.

Un individuo que lo necesita, como se denomina en el presente documento, es un individuo que puede beneficiarse de la administración de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Dicho individuo puede padecer un trastorno del movimiento o estar en riesgo de padecer un trastorno del movimiento. El individuo puede ser cualquier ser humano, masculino o femenino, bebé, de edad media o anciano. El trastorno del movimiento que será tratado o prevenido en el individuo puede relacionarse con la edad del individuo, la salud general del individuo, los medicamentos usados para tratar al individuo o si el individuo tiene o no un historial previo de padecimiento de enfermedades o trastornos que pudieran haber inducido trastornos del movimiento en el individuo.

La presente invención se refiere a una composición que comprende un metabolito de buspirona para su uso en la prevención de trastornos del movimiento como se define en las reivindicaciones, donde dicha composición se administra a un individuo que tiene un riesgo (por ejemplo, un riesgo mayor) de padecer un trastorno del movimiento. En una realización, dicho individuo que tiene el riesgo de padecer un trastorno del movimiento es una persona que es tratada, o se va a tratar, con un profármaco de dopamina, tal como L-DOPA (por ejemplo, levodopa).

Principios activos adicionales

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con o comprender uno o más principios activos adicionales que se entienden como otros compuestos terapéuticos (principios farmacéuticos activos) o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El uno o más principios activos adicionales en una realización se administran en una realización además del metabolito de buspirona. El uno o más principios activos adicionales en otra realización se administran además del metabolito de buspirona y el segundo principio activo.

Un principio activo adicional de acuerdo con la presente invención en una realización es uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, un profármaco de dopamina, L-DOPA (por ejemplo, levodopa), agonistas del receptor de dopamina incluyendo, pero sin limitación, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina, lisurida y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los principios activos adicionales en una realización se seleccionan de compuestos que mejoran los síntomas de PD o que se usan para el tratamiento de PD, incluyendo, pero sin limitación, inhibidores periféricos de la transformación

de L-DOPA (u otros profármacos de dopamina) en dopamina, por ejemplo, inhibidores de DOPA descarboxilasa tales como carbidopa (Iodosyn) o benserazida, inhibidores de catecol-O-metil transferasa (COMT) tales como, por ejemplo, tolcapona, entacapona y nitecapona, inhibidores de MAO-B tales como, por ejemplo, selegilina y rasagilina, moduladores del receptor de serotonina, agonistas de receptores opioides kappa tales como, por ejemplo, TRK-820 (monoclorhidrato de (E)-N-[17-ciclopropilmetil)-4, 5α-epoxi-3, 14-dihidroximorfina-6β-il]-3-(furan-3-il)-N-metilprop-2-enamida).

En una realización preferida de la presente invención, un principio activo adicional es un profármaco de dopamina, tal como L-DOPA o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, en una realización preferida, se usa un profármaco de dopamina, tal como L-DOPA (por ejemplo, levodopa) junto con una composición que comprende un metabolito de buspirona de acuerdo con la presente invención.

En una realización de la presente invención, el compuesto o composición farmacéutica se combina con dos o más principios activos adicionales. Dichos dos principios activos adicionales en una realización son un profármaco de dopamina tal como L-DOPA junto con un inhibidor de descarboxilasa. Por lo tanto, en una realización de la presente invención, los dos o más principios activos adicionales comprenden un profármaco de dopamina tal como L-DOPA y carbidopa, o L-DOPA y benserazida.

En otra realización, dichos dos principios activos adicionales son un profármaco de dopamina tal como L-DOPA en combinación con un inhibidor de COMT, donde el inhibidor de COMT en una realización es tolcapona, entacapona o nitecapona.

Los principios activos adicionales de acuerdo con la presente invención también se pueden incluir en las mismas formulaciones tales como, por ejemplo, las formulaciones de L-DOPA/benserazida y carbidopa/levodopa (a veces denominadas levocarb) sinemet, parcopa, madopar, kinson, atamet, o formulaciones inhibidoras de L-DOPA/COMT tales como, por ejemplo, stalevo (carbidopa/levodopa y entecapona).

En una realización, la composición de acuerdo con la presente invención debe administrarse junto con una preparación de L-DOPA o L-DOPA/benzerazida separada, por separado, simultánea o secuencialmente. En una realización particular, dicha composición se administra antes o simultáneamente con el tratamiento de la preparación de L-DOPA o L-DOPA/benzerazida por separado.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende un metabolito de buspirona como se define en el presente documento para aumentar el efecto de un profármaco de dopamina tal como L-DOPA o levodopa en un individuo, y/o reducir el efecto disminuido en el tiempo de un profármaco de dopamina tal como L-DOPA o levodopa en un individuo, donde dicho individuo en una realización tiene, o está en riesgo de tener, un trastorno del movimiento.

Dosificación

De acuerdo con la presente invención, los metabolitos de buspirona se administran a un individuo que necesita tratamiento en dosis farmacéuticamente eficaces o cantidades terapéuticamente eficaces. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención es una cantidad suficiente para curar, prevenir, reducir el riesgo de, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno del movimiento dado y sus complicaciones. La cantidad que es efectiva para un propósito terapéutico particular dependerá de la severidad y de la clase del trastorno del movimiento así como del peso y estado general del sujeto. Los compuestos o composiciones de la presente invención se pueden administrar una o varias veces al día, tal como de 1 a 2 veces al día, tal como de 2 a 3 veces al día, tal como de 3 a 4 veces al día, tal como de 4 a 5 veces al día, tal como de 5 a 6 veces al día, en donde se prefiere la administración de 1 a 3 veces al día. En otra realización, el compuesto o composición de la invención se puede administrar menos de una vez al día, por ejemplo, uno cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días, una vez a la semana, o una vez cada 2 semanas.

La administración de compuestos, composiciones farmacéuticas y segundos o adicionales principios activos de acuerdo con la presente invención puede administrarse a un individuo en diversos puntos de tiempo de tratamiento. El tratamiento puede hacerse durante un periodo continuo, o a intervalos con periodos entre medias donde la administración de uno o más compuestos, composiciones farmacéuticas y principios activos adicionales de acuerdo con la presente invención se detenga, se reduzca o se altere. Dichos periodos de tratamiento o periodos no de tratamiento pueden variar en longitud, y pueden ser de 1 día a 42 días, tal como de 1 a 2 días, de 2 a 3 días, de 3 a 4 días, de 4 a 5 días, de 5 a 6 días, de 6 a 7 días, de 7 a 14 días, de 14 a 21 días, de 21 a 28 días, de 28 a 35 días o

de 35 a 42 días.

En una realización, el metabolito de buspirona, y/o el segundo principio activo, se administra en dosis de 0,5 mg/día a 1000 mg/día, tal como de 0.5 mg/día a 1 mg/día, tal como de 1 a 2 mg/día, tal como de 2 a 3 mg/día, tal como de 3 a 4 mg/día, tal como de 4 a 5 mg/día, tal como de 5 a 6 mg/día, tal como de 6 a 7 mg/día, tal como de 7 a 8 mg/día, tal como de 8 a 9 mg/día, tal como de 9 a 10 mg/día, tal como de 10 a 15 mg/día, tal como de 15 a 20 mg/día, tal como de 20 a 25 mg/día, tal como de 25 a 30 mg/día, tal como de 30 a 40 mg/día, tal como de 40 a 50 mg/día, tal como de 50 a 75 mg/día, tal como de 75 a 100 mg/día, tal como de 100 a 150 mg/día, tal como de 150 a 200 mg/día, tal como de 200 a 250 mg/día, tal como de 250 a 300 mg/día, tal como de 300 a 400 mg/día, tal como de 400 a 500 mg/día, tal como de 500 a 600 mg/día, tal como de 600 a 700 mg/día, tal como de 700 a 800 mg/día, tal como de 800 a 900 mg/día, tal como de 900 a 1000 mg/día.

En una realización de la presente invención, se administra una dosis única del metabolito de buspirona, y/o el segundo principio activo, y puede comprender de 0,05 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,05 a 0,1 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,2 a 0,5 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal, tal como de 1 a 2 mg/kg de peso corporal, tal como de 2 a 3 mg/kg de peso corporal, tal como de 3 a 4 mg/kg de peso corporal, tal como de 4 a 5 mg/kg de peso corporal, tal como de 5 a 10 mg/kg de peso corporal, tal como de 10 a 15 mg/kg de peso corporal, tal como de 15 a 20 mg/kg de peso corporal, tal como de 20 a 30 mg/kg de peso corporal, tal como de 30 a 40 mg/kg de peso corporal, tal como de 40 a 50 mg/kg de peso corporal, tal como de 50 a 75 mg/kg de peso corporal, tal como de 75 a 100 mg/kg de peso corporal.

En una realización, la composición de la presente invención se administra siempre que esté presente un trastorno del movimiento o un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del movimiento.

Ruta de administración

Se apreciará que la ruta de administración preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar, la ubicación del tejido a tratar en el cuerpo y el principio o principios activos).

En una realización de la presente invención, la ruta de administración permite que el agente cruce la barrera hematoencefálica.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico de acuerdo con la presente invención es capaz de introducir el compuesto o composición en la corriente sanguínea para dirigirla finalmente a los sitios de acción deseada.

El tratamiento sistémico incluye la administración por vía enteral y la vía parenteral incluyendo administración oral, rectal, nasal, vaginal, rectal, pulmonar, bronquial, bucal, sublingual, transdérmica, tópica, intracisternal, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

Tratamiento local

El agente de acuerdo con la invención se puede usar como un tratamiento local, es decir, se puede introducir directamente en el sitio o sitios de acción. Por consiguiente, el agente se puede aplicar a la piel o la mucosa directamente, o el agente se puede inyectar en el sitio de acción, por ejemplo, en el tejido enfermo o en una arteria final que conduce directamente al tejido enfermo (intracavernoso, intravítreo, intraarticular, intracerebral, intratecal, epidural).

EJEMPLOS

Ejemplo I

El modelo de rata de 6-OHDA como se describe a continuación es útil para la evaluación de los metabolitos de buspirona para el tratamiento de trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson y LID.

El modelo de rata 6-OHDA

6-OHDA (6-Hidroxidopamina) es una neurotoxina que elimina selectivamente las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas e induce una reducción de los niveles de dopamina en el cerebro. La administración de L-DOPA a ratas lesionadas con 6-OHDA unilateralmente induce movimientos involuntarios anormales (AIM). Estos son movimientos axiales, de extremidades y orales que se presentan sólo en el lado del cuerpo que es ipsilateral a la lesión. Los modelos de rata AIM han mostrado ser útiles ya que responden a varios fármacos que han mostrado suprimir la discinesia (incluyendo PD) en seres humanos.

Procedimiento de ensayo:

Animales: 90 ratas Sprague-Dawley macho sin tratar experimentalmente con un peso corporal de 200 a 250 g llegan al laboratorio al menos 1 semana antes de las pruebas de comportamiento. Las ratas se alojan en grupos de n = 2/jaula. Los animales tienen acceso *ad libitum* a alimento para roedores estándar y agua. Las salas de alojamiento y de ensayo de animales se mantienen en condiciones ambientales controladas y están en cercana proximidad unas de otras. Las salas de alojamiento para animales están en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 6:00 AM y mantenidas a 70 ºF/21 ºC (intervalo: 68-72 ºF/20-22 ºC) con un rango de humedad del 20-40 %. Las salas de ensayo se mantienen a 20-22 ºC (68-72 ºF) con un intervalo de humedad del 20-40 %.

Lesiones de desenervación de DA (dopamina) se realizan mediante inyección unilateral de 6-OHDA en la ruta nigroestriada ascendente. Las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (40 mg/kg (i.p.) y se pusieron en un marco estereotáctico. Se inyecta 6-OHDA en el grupo de DA ascendente derecho en las siguientes coordenadas (en mm) con relación a la bregma y superficie dural: (1) posición de barra dental -2,3, A = -4,4, L = 1,2, V = 7,8, (7,5 ug de 6-OHDA), (2) posición de barra dental +3,4, A = -4,0, L = 0,8, V = 8,0 mm (6 ug de 6-OHDA). Las inyecciones de neurotoxina se realizan a una velocidad de 1 ul/min, y la cánula de inyección se deja en su lugar durante 2-3 minutos adicionales después de eso. Dos semanas después de la cirugía las ratas con lesiones casi completas (>90 %) se seleccionan por medio de una prueba de rotación inducida por anfetamina. Los animales se ponen en tazones Perspex de plástico (30 cm de diámetro) y el comportamiento rotacional (vueltas de 360º) se registra por un rotómetro automático durante 90 minutos después de la inyección i.p. de 2,5 mg/kg de sulfato de d-anfetamina. Los animales que muestran 56 vueltas de cuerpo completas/minuto hacia el lado de la deficiencia de DA se incluyen en el estudio. Los animales se asignan después a dos subgrupos igualados (de acuerdo con la rotación de anfetamina) y reciben tratamiento diariamente.

Fármacos y regímenes de tratamiento

Tratamiento con fármaco:

Éster metílico de L-DOPA (Sigma-Aldrich, Alemania) se da a la dosis de 6 mg/kg, combinado con 15 mg/kg de HCl de benserazida (Sigma-Aldrich, Alemania). El tratamiento crónico con esta dosis de L-DOPA y benserazida se da durante 3 semanas a todas las ratas con buenas lesiones para inducir un desarrollo gradual de movimientos tipo discinético. Posteriormente, las ratas que no han desarrollado discinesia son excluidas del estudio, y las ratas con una puntuación AIM acumulativa ≥28 puntos sobre cinco sesiones de prueba (gravedad en discinesia ≥grado 2 en cada puntuación axial, de extremidad y orolingual) se mantienen en un régimen de tratamiento con fármaco de al menos dos inyecciones de L-DOPA/benserazida a la semana para poder mantener puntuaciones AIM estables. Las ratas seleccionadas son asignadas a grupos de 9-12 animales cada uno, los cuales son equilibrados con respecto a la severidad de AIM. Los animales se tratan después con el fármaco y combinaciones de fármacos como se describe a continuación.

Prevención:

En el estudio de prevención, las ratas se tratan con éster metílico de L-DOPA (6 mg/kg i.p. más benserazida 15 mg/kg) en combinación con buspirona o 6-OH buspirona (0,5-10 mg/kg), y posiblemente también una agente de combinación durante 3 semanas (tal como zolmitriptán (0,5 mg/kg-20 mg/kg i.p.). Al final de este tratamiento (periodo de tratamiento 1), los animales reciben una dosis baja de apomorfina (0,02 mg/kg, s.c.) y se ensayan para determinar los AIM inducidos por apomorfina para investigar el estado de sensibilización de los receptores de DA. Después, los tratamientos se continúan de tal forma que los animales sean tratados únicamente con L-DOPA durante dos semanas más (periodo de tratamiento 2). Los animales son inyectados diariamente y ensayados cada segundo día para discinesia inducida por L-DOPA a lo largo de los periodos experimentales 1 y 2 y después se sacrifican para el análisis por HPLC de DA, serotonina y metabolitos.

Para determinar los efectos de dosis específicas de metabolitos de buspirona, se puede usar la siguiente configuración de grupo:

Vehículo: (solución salina, i.p. o s.c., 30 min antes de L-DOPA, n = 6)
Buspirona (0,5 mg/kg, i.p. o s.c., n = 6)
6-OH Buspirona (1 mg/kg i.p. o s.c.)
6-OH Buspirona (5 mg/kg i.p. o s.c.)
Buspirona y 6-OH Buspirona se da 30 minutos antes de L-DOPA.

AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos

Los índices de AIM se realizan por un investigador que no ha estado al tanto del tratamiento farmacológico administrado a cada rata (experimentalmente ciego). Para cuantificar la severidad de los AIM, las ratas se observan individualmente en sus jaulas estándares cada 20 minutos a 20-180 minutos después de una inyección de L-DOPA. Los AIM se clasifican en cuatro subtipos:

(A) AIM axiales, es decir, torsión distónica o coreiforme del tronco y cuello hacia el lado contralateral a la lesión. En los casos leves: Flexión lateral del cuello o movimientos torsionales del tronco superior hacia el lado contralateral de la lesión. Con la inyección repetida de L-DOPA, este movimiento se puede desarrollar en una torsión axial tipo distonía pronunciada y continua.

(B) AIM de extremidades, es decir, movimientos torpes y/o distónicos de la extremidad frontal contralateral a la lesión. En casos leves: Movimientos de pasos torpes e hipercinéticos de la extremidad delantera contralateral a la lesión, o movimientos circulares pequeños de la extremidad delantera hacia y desde el hocico. Según aumenta la gravedad de la discinesia (lo que normalmente se presenta con la administración repetida de L-DOPA), los movimientos anormales se aumentan en amplitud, y se asumen como características distónicas e hiperquinéticas mixtas. Los movimientos distónicos son causados por co-contracción prolongada de músculos agonistas/antagonistas; son lentos y fuerzan a un segmento del cuerpo a posiciones no naturales. Los movimientos hiperquinéticos son rápidos e irregulares en velocidad y dirección. Algunas veces la extremidad frontal no muestra movimientos torpes, pero se involucra en una postura distónica continua, la cual también se califica de acuerdo con el tiempo durante el cual es expresada.

(C) AIM orolonguales, es decir, torcedura de músculos orofaciales, y ráfagas de movimientos masticatorios vacíos con saliente de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. Esta forma de discinesia afecta los músculos faciales, de lengua y masticatorios. Es reconocible como ráfagas de movimientos masticatorios vacíos, acompañados a un grado variable por apertura de mandíbula, translocaciones laterales de la mandíbula, torcedura de los músculos faciales y sacado de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. En su extrema gravedad, este subtipo de discinesia involucra todos los grupos musculares anteriores con notable fuerza, y también se puede complicar por la mordedura auto-mutilante de la piel de la extremidad delantera contralateral a la lesión (fácilmente reconocible por el hecho de que un punto redondo de piel se queda sin pelo).

(D) AIM locomotores, es decir, locomoción incrementada con desviación lateral contralateral. Este último subtipo de AIM se registró de conformidad con la descripción original de la escala de AIM de rata, aunque se estableció más adelante que los AIM locomotores no proporcionan una medición específica de discinesia, sino más bien proporcionan una correlación del comportamiento de giro contralateral en roedores con lesiones 6-OHDA unilaterales.

Cada uno de los cuatro subtipos son calificados en una escala de gravedad de 0 a 4, donde 0 = ausente, 1 = presente durante menos de la mitad del tiempo de observación, 2 = presente durante más de la mitad del tiempo de observación, 3 = presente en todo momento, pero suprimible por estímulos externos y 4 = presente en todo momento y no suprimible por estímulos externos. AIM axiales, de extremidad y orolinguales se encuentra que son modulados de una manera similar por todas las sustancias ensayadas.

Las ratas se ensayan para determinar los AIM usando la suma de puntuaciones AIM locomotor (LO) o axial (AX), de extremidad (LI) u orolingual (OL) por sesión de prueba para análisis estadísticos. Los resultados muestran los compuestos que reducen significativamente la discinesia inducida por L-DOPA.

Ejemplo II

El presente estudio describe la evaluación de buspirona y 6-OH Busp; una combinación de 6-OH-Busp y fenobam en el modelo de rata 6-OHDA, y una combinación de 6-OH Busp y zolmitriptano en el modelo de rata 6-OHDA.

Animales: 67 ratas Sprague-Dawley macho (criadas en el laboratorio, originalmente de SLAC Laboratory Animal Co. Ltd.) de 9 semanas de edad con un peso corporal de 200 a 250 g de Shanghai SLAC Co. Ltd., llegan al laboratorio al menos 1 semana antes de las pruebas de comportamiento. Las ratas se alojan en grupos de n = 2/jaula. Los animales tienen acceso *ad libitum* a alimento para roedores estándar y agua. Las salas de alojamiento y de ensayo de animales se mantienen en condiciones ambientales controladas y están en cercana proximidad unas de otras. Las salas de alojamiento para animales están en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 6:00 AM y mantenidas a 70 ºF/21 ºC (intervalo: 68-72 ºF/20-22 ºC) con un rango de humedad del 20-40 %. Las salas de ensayo se mantienen a 20-22 ºC (68-72 ºF) con un intervalo de humedad del 20-40 %.

Cirugía de lesión de 6-OHDA: Se realizan lesiones de desenervación de dopamina (DA) mediante inyección unilateral de 6-OHDA en la vía nigroestriatal ascendente como se detalla en el Ejemplo I. Después de la recuperación de la cirugía, las ratas con lesiones casi completas (>90 %) se seleccionan por medio de una prueba de rotación inducida por apomorfina. La inyección intraperitoneal de 0,5 mg/kg de HCl de apomorfina (Sigma) en solución salina provoca vueltas contralaterales, lo cual se considera que es el resultado de la hipersensibilidad desenervada de los receptores de DA en el lado de la lesión. El comportamiento rotacional en respuesta a agonistas de DA se correlaciona fuertemente con la gravedad de la lesión. La cuantificación de la respuesta rotacional se logra en ratas contando las vueltas en 30 minutos. Las ratas con calificación rotacional ≥6 vueltas/min se seleccionan para pruebas posteriores. Los animales se asignan después a dos subgrupos igualados (de acuerdo con la rotación de anfetamina) y reciben tratamiento diariamente como se describe a continuación.

Fármacos y regímenes de tratamiento: Se administra éster metílico de L-DOPA combinado con HCl de benserazida como se detalla en el Ejemplo I.

AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos

Las ratas se someten a ensayo para determinar los AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo I. Para determinar los efectos de dosis específicas de buspirona y 6-OH-Busp, y una combinación de 6-OH-Busp y fenobam se usó la siguiente configuración de grupos:

1. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); Vehículo: (tween80 al 10 %, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
2. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); buspirona (1 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
3. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
4. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (5 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
5. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8) + fenobam (10 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
6. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (5 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8) + fenobam (10 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)

Las ratas se asignan aleatoriamente a 5 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

Para determinar los efectos de una combinación de 6-OH Busp y zolmitriptán, se utilizó la siguiente configuración de grupo:

7. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); 6-OH Busp (1 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8) + zolmitriptán (10 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
8. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); 6-OH Busp (5 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8) + zolmitriptán (10 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)

Los resultados de la prueba de cribado de fármaco pueden determinar si 6-OH Busp, una combinación de 6-OH Busp con fenobam, y/o una combinación de 6-OH Busp con zolmitriptán, reduce los AIM y la discinesia inducida por L-DOPA.

Ejemplo III

El presente estudio describe la evaluación de 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán en el modelo de rata 6-OHDA, administrado simultánea o secuencialmente.

Animales: 45 ratas Sprague-Dawley macho (criadas en el laboratorio, originalmente de SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) con un peso corporal de 390-535 g se alojan en grupos de n = 2/jaula. Los animales tienen acceso *ad libitum* a

alimento para roedores estándar y agua. El procedimiento de dosificación se realiza por científicos asignados que no están implicados en las calificaciones de AIM. Fenobam se dosifica 11 min, 2 h y 5 h antes de las calificaciones de AIM por inyección s.c. individualmente de acuerdo con la configuración de grupo. Zolmitriptán se dosifica 11 min, 2 h y 5 h antes de las calificaciones de AIM por inyección s.c. individualmente de acuerdo con la configuración de grupo. 6-OH-Busp se dosifica 11 min antes de las calificaciones de AIM por inyección s.c. La mezcla de L-DOPA (8 mg/kg) y benserazida (15 mg/kg) se dosifica 10 min antes de las calificaciones de los AIM. Las inyecciones s.c. son en cada lado de la espalda de las ratas.

Las calificaciones de AIM se realizan como se detalla en el Ejemplo I. Para cada rata, se da una puntuación a cada subtipo de AIM (Lo, Li, Ax y OI) en cada punto de tiempo. Los AIM totales se suman a partir de puntuaciones de Li, Ax y OI en cada punto de tiempo. La suma total de AIM se calcula sumando los AIM totales de todos los puntos de tiempo. Los datos se expresan como media + SEM y se analizan con ANOVA unidireccional seguido por pruebas de *Newman-Keuls post-hoc* o pruebas de *t* no pareadas. Los datos se analizan y se representan en gráficos por Graph Pad Prism 5.

Ejemplo IV

El presente estudio describe la evaluación de zonizamida, rizatriptán y 6-OH-Busp en el modelo de rata 6-OHDA como se describe en los Ejemplos I y II.

AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos

Las ratas se someten a ensayo para AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo I. Para determinar los efectos del tiempo de administración de combinaciones de 6-OH-Busp y zonizamida o rizatriptán se usó la siguiente configuración de grupos:

1. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); Vehículo: (tween80 al 10 %, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6).
2. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (1 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + zonizamida (3 mg/kg, s.c., 45 min antes del ensayo, n = 6).
3. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (1 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + zonizamida (3 mg/kg, s.c., 60 min antes del ensayo, n = 6).
4. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (1 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + zonizamida (3 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6).
5. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (1 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + rizatriptán (3 mg/kg, s.c., 45 min antes del ensayo, n = 6).
6. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (1 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + rizatriptán (3 mg/kg, s.c., 60 min antes del ensayo, n = 6).
7. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); 6-OH-Busp (1 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + rizatriptán (3 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6).

Las ratas se asignan aleatoriamente a 4 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

Los resultados de la prueba de selección de fármacos pueden determinar si 6-OH-Busp en combinación con zonizamida o rizatriptán reduce la discinesia inducida por L-DOPA.

Ejemplo V

El presente estudio describe la evaluación de topiramato y 6-OH-Busp, y zolmitriptán y 6-OH-Busp, en el modelo de rata 6-OHDA como se describe en los Ejemplos I y II.

AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos

Las ratas son sometidas a ensayo para determinar los AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo I.

Para determinar los efectos del tiempo de administración de combinaciones de 6-OH-Busp y topiramato; o combinaciones de 6-OH-Busp y zolmitriptán; se usa la siguiente configuración de grupo:

1. L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c.10 min antes del ensayo;

2. 6-OH Busp 1 mg/kg, s.c; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, sc; todos los compuestos 10 min antes del ensayo.
3. 6-OH Busp 1 mg/kg, s.c. + topiramato 10 mg/kg, s.c; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c.; todos los compuestos 10 min antes del ensayo.
4. topiramato 3 mg/kg, s.c., 2 h antes del ensayo + 6-OH Busp 1 mg/kg, s.c., 10 min antes del ensayo; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c.; 10 min antes del ensayo.
5. 6-OH Busp 1 mg/kg, s.c. + zolmitriptán 10 mg/kg,s.c; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c.; todos los compuestos 10 min antes del ensayo.
6. zolmitriptán 3 mg/kg, s.c., 2 h antes del ensayo + 6-OH Busp 1 mg/kg, s.c., 10 min antes del ensayo; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c.; 10 min antes del ensayo.

Las ratas se asignan aleatoriamente a 4 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

Los resultados de la prueba de detección de fármacos 1 - 4 pueden determinar si topiramato en combinación con 6-OH Busp reduce la discinesia inducida por L-DOPA, y si topiramato administrado antes de 6-OH Busp reduce adicionalmente los AIM.

Los resultados de la prueba de detección de fármacos 1, 2, 5 y 6 pueden determinar si zolmitriptán en combinación con 6-OH Busp reduce la discinesia inducida por L-DOPA, y si zolmitriptán administrado antes de 6-OH Busp reduce adicionalmente los AIM.

Ejemplo VI

Las concentraciones en plasma en función del tiempo después de la administración de los fármacos de la presente invención se pueden determinar por medio de estudios farmacocinéticos.

Se usan ratas Sprague-Dawley macho (200-300 g) para los estudios farmacocinéticos, después de aclimatación durante 5 días después de la llegada.

i) Se disuelven 6-OH-Busp (0,04 mg/ml) y fenobam (2,0 mg/ml) en formulaciones separadas que consisten en hidroxipropil beta ciclodextrina acuosa al 10 %, pH 6. Fenobam (10 mg/kg) se administra s.c. a las ratas en el tiempo 0 min y 6-OH-Busp (0,2 mg/kg) se dosifica posteriormente s.c. en el tiempo 30 min.
ii) Se disuelven 6-OH Busp (0,04 mg/ml) y zolmitriptan (2,0 mg/ml) en formulaciones separadas que consisten en hidroxipropil beta ciclodextrina acuosa al 10 %, pH 6. zolmitriptán (10 mg/kg) se administra s.c. a las ratas en el tiempo 0 min y 6-OH-Busp (0,2 mg/kg) se dosifica posteriormente s.c. en el tiempo 30 min.

Los perfiles de concentración en plasma-tiempo de 6-OH-Busp y fenobam, o 6-OH-Busp y zolmitriptán se determinan a partir de muestras de sangre extraídas en serie de un catéter implantado quirúrgicamente en la arteria carótida en las ratas. Después de la administración de fenobam o zolmitriptán, se toman 9 muestras de sangre en serie (~200 µl) de cada rata en el tiempo de 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 360 minutos.

Las muestras de sangre se recogen en tubos revestidos con EDTA y se centrifugan durante 10 min a 4 °C después de lo cual el plasma se transfiere a viales frescos y se almacena a -80 °C.

La cuantificación de 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán se realiza con cromatografía de líquidos, espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Una curva estándar consiste en 8 estándares de calibración (1-500 ng/ml para 6-OH-Busp y 1-3000 ng/ml para fenobam o zolmitriptán, respectivamente) para el procedimiento de LC-MS/MS usado para la cuantificación.

Ejemplo VII

El presente estudio describe la evaluación de una combinación de 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán en la prueba de pasos para los efectos sobre los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

La prueba de pasos (Schallert et al., 1992) se realiza como se describe por Kirik et al., 2001 con pocas modificaciones. En resumen, la rata se sostiene por el experimentador fijando sus extremidades posteriores con una mano y la extremidad delantera que no se controlará con la otra, mientras la pata frontal no restringida está tocando la mesa. El número de etapas de ajuste se cuenta, mientras la rata se mueve a los lados a lo largo de la superficie de la mesa (90 cm en 5 s) en la dirección de la mano frontal y mano posterior, para ambas extremidades frontales, y

se considera el promedio de los pasos en las dos direcciones. El rendimiento de los animales en la prueba de pasos se evalúa durante el periodo de tratamiento 1 (después de las sesiones de entrenamiento y alcance de un rendimiento estable) en el grupo tratado con L-DOPA, 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán, y en un grupo de ratas sin tratar, después de la administración de L-DOPA, 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán + o L-DOPA únicamente, respectivamente. El día de la prueba (día 5 del periodo de tratamiento 1) ratas tratadas con L-DOPA, 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán y sin tratar son ensayadas dos veces en la condición inicial y dos veces más 60 minutos después de la administración de los fármacos. Los valores se reportan como un promedio de las dos sesiones en y fuera de fármaco. El presente estudio puede determinar si 6-OH-Busp (1 mg/kg sc) en combinación con fenobam (10 mg/kg s.s., que reduce significativamente la discinesia inducida por L-DOPA) o zolmitriptán (10 mg/kg i.p.), lo que reduce significativamente L-DOPA discinesia inducida) alterará la capacidad de L-DOPA para mejorar la función motora.

Ejemplo VIII

El presente estudio describe la evaluación de una combinación de 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán en la prueba de VCM para determinar los efectos sobre la discinesia tardía.

El modelo de movimiento masticatorio vacío crónico (modelo VCM) para discinesia TD se establece siguiendo los procedimientos descritos por Meaghan C. Creed et al. (The Journal of Neuroscience, 2012; 32(28): 9574-9581).

En resumen; 110 ratas macho SD (200~220 g) se tratan con haloperidol (decanoato; 21 mg/kg i.m una vez cada 3 semanas durante todo el estudio para inducir y mantener los VCM. Después de 12 semanas, se valoran los VCM inducidos por haloperidol. Para cada evaluación de VCM, la rata se coloca en una caja silenciosa y se deja aclimatar durante 10 minutos. Los recuentos de VCM para cada rata se registran durante 5 min. La calificación se realiza cada semana durante 3 semanas consecutivas (una vez por semana). Los VCM se definen como movimientos de la mandíbula en el plano vertical no dirigidos a objetos específicos acompañados o no por protuberancias de la lengua. Los arrebatos discretos de temblores de mandíbula se cuentan como un VCM. El recuento se detiene cada vez que comienza el acicalamiento y se reinicia cuando se detiene el acicalamiento.

Se registra el recuento de VCM durante 5 minutos para cada rata. Los datos se analizan y se representan en gráficos por GraphPad Prism 6. Las ratas con recuentos de VCM ≥18 durante 5 min entre tres semanas de ensayo consecutivas se utilizan para pruebas de compuestos.

Para las pruebas de compuestos, el procedimiento de dosificación se realiza por científicos designados que no estén implicados en las clasificaciones de los VCM. Haloperidol (1 mg/kg) se dosifica 30 minutos antes de las clasificaciones de VCM. Los fármacos se dosifican 0,5 min después de la dosificación de haloperidol por inyección s.c. individual según la configuración de grupo. Las inyecciones s.c. son en cada lado de la espalda de las ratas. Las evaluaciones de VCM se realizan en una sala silenciosa por observadores bien entrenados que son experimentalmente ciegos a las condiciones de tratamiento farmacológico.

Para determinar los efectos de dosis específicas de 6-OH-Busp, y una combinación de 6-OH-Busp y fenobam (todos los compuestos se dan s.c.) se usa la siguiente configuración de grupo:

1. Haloperidol (1 mg/kg); Vehículo: (tween80 al 10 %, n = 8)
2. Haloperidol (1 mg/kg); fenobam (10 mg/kg, n = 8)
3. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, n = 8)
4. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (5 mg/kg, n = 8)
5. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, n = 8) + fenobam (10 mg/kg, n = 8)
6. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (5 mg/kg, n = 8) + fenobam (10 mg/kg, n = 8)

Para determinar los efectos de dosis específicas de 6-OH-Busp, y una combinación de 6-OH-Busp y zolmitriptán se usa la siguiente configuración de grupo:

1. Haloperidol (1 mg/kg); Vehículo: (tween80 al 10 %, i.p., n = 8)
2. Haloperidol (1 mg/kg); zolmitriptán (10 mg/kg, i.p., i.p., n = 8)
3. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., n = 8)
4. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (5 mg/kg, i.p., n = 8)
5. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., n = 8) + zolmitriptán (10 mg/kg, i.p., i.p., n=8)
6. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (5 mg/kg, i.p., n = 8) + zolmitriptán (10 mg/kg, i.p., i.p., n=8)

Las ratas se asignan aleatoriamente a 5 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

El presente estudio puede determinar si 6-OH-Busp en combinación con fenobam o zolmitriptán reduce la discinesia tardía inducida por haloperidol en el modelo de VCM de rata.

Ejemplo IX

El presente estudio describe la evaluación de una combinación de 6-OH-Busp y topiramato o rizatriptán en la prueba de VCM para determinar los efectos sobre la discinesia tardía.

El modelo de VCM para la discinesia TD se establece como se describe en el Ejemplo VIII.

Para determinar los efectos de dosis específicas de 6-OH-Busp, y una combinación de 6-OH-Busp y topiramato, se usa la siguiente configuración de grupo:

1. Haloperidol (1 mg/kg); Vehículo: (tween80 al 10 %, i.p., n = 8)
2. Haloperidol (1 mg/kg); topiramato (10 mg/kg, i.p., n = 8)
3. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., n = 8)
4. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (5 mg/kg, i.p., n = 8)
5. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., n = 8) + topiramato (3 mg/kg, i.p., n = 8)
6. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., n = 8) + topiramato (10 mg/kg, i.p., n = 8)

Para determinar los efectos de dosis específicas de 6-OH-Busp, y una combinación de 6-OH-Busp y rizatriptán, se usa la siguiente configuración de grupo:

1. Haloperidol (1 mg/kg); Vehículo: (tween80 al 10 %, i.p., n = 8)
2. Haloperidol (1 mg/kg); rizatriptán (3 mg/kg, s.c., n = 8)
3. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., n = 8)
4. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (5 mg/kg, i.p., n = 8)
5. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., n = 8) + rizatriptán (3 mg/kg, s.c., n = 8)
6. Haloperidol (1 mg/kg); 6-OH-Busp (1 mg/kg, i.p., n = 8) + rizatriptán (3 mg/kg, s.c., n = 8)

Las ratas se asignan aleatoriamente a 4 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

El presente estudio puede determinar si 6-OH-Busp en combinación con topiramato o rizatriptán reduce la discinesia tardía inducida por haloperidol en el modelo de VCM de rata.

Ejemplo X

El presente estudio describe la evaluación de una combinación de 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán en la prueba de reserpina para determinar los efectos sobre la discinesia tardía.

Fenobam o zolmitriptán administrados junto con 6-OH-Busp se evalúan para determinar su actividad contra la discinesia tardía inducida por reserpina en ratones. Se inyecta reserpina (1 mg/kg) por vía subcutánea s.c. para inducir discinesia tardía los días 1 y 3. Las combinaciones de fenobam con 6-OH-Busp se administran s.c. 24 horas después de la 2ª inyección de reserpina; o combinaciones de zolmitriptán con 6-OH-Busp se administran por vía intraperitoneal (i.p.) 24 horas después de la 2ª inyección de reserpina. Se miden los VCM (movimientos de masticación en vacío) durante 10 minutos, 1 hora después de la 2ª inyección de compuestos de prueba el día 4. 6-OH-Busp y fenobam o zolmitriptán disueltos/suspendidos en Tween 20 al 20 %/NaCl al 0,9 % se administran por vía intraperitoneal con un volumen de dosificación de 10 ml/kg. Todas las sustancias de ensayo se presentan recientemente antes de usarse.

Se alojan ratones ICR macho que pesan 36 ± 2 g en jaulas de animales con una asignación de espacio de 29 x 18 x 13 cm para 5 ratones. Todos los animales se mantienen en un ambiente higiénico a temperatura controlada (20 ºC - 24 ºC), humedad (50 %-80 %) con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas al menos durante tres días antes de usarse. Se concede acceso libre al laboratorio estándar y al agua corriente. Todos los aspectos de este trabajo, incluyendo alojamiento, experimentación y desecho de animales, se realizan de conformidad general con el Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington, D. C., 1996).

Se usan grupos de 10 ratones macho ICR que pesan 36 ± 2 g (al llegar). Todos los animales se estimulan con una 1ª dosis de reserpina (1 mg/kg s.c.) el día 1, seguida de una 2ª dosis de reserpina separada 48 horas el día 3 para inducir discinesia tardía. El vehículo y artículos de prueba se inyectan por vía intraperitoneal 24 horas después de la segunda estimulación con reserpina el día 4. Una hora después de la dosis del segundo artículo, se realizan observaciones de comportamiento para movimientos de masticación en vacío.

Para la evaluación de comportamiento, los animales se ponen individualmente en una jaula de plexiglass (13 cm x 23 cm x 13 cm). Se pusieron espejos en el suelo de la jaula para permitir la observación de los movimientos orales cuando los animales no estuvieran mirando hacia el observador. Después de un periodo de habituación de 5 minutos, se cuenta la incidencia de movimientos de masticación en vacío (VCM) durante un periodo adicional de 10 minutos. Los VCM se refieren a una única apertura de boca en el plano vertical no dirigida hacia el material físico. Si se produjo VCM durante un periodo de acicalamiento, no se tiene en cuenta.

El número total de VCM de cada grupo se registra y se determina la media ± SEM para cada grupo. Se aplica ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett para la comparación entre los grupos de control de vehículo y los grupos tratados. Las diferencias se consideran significativas a P<0,05 (*).

El presente estudio puede determinar si 6-OH-Busp en combinación con fenobam o zolmitriptán reduce la discinesia tardía inducida por reserpina en ratones.

Ejemplo XI (Creación de modelo)

El modelo de rata de 6-OHDA como se describe a continuación es útil para la evaluación de los metabolitos de buspirona para el tratamiento de trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson y LID.

El modelo de rata 6-OHDA

6-OHDA (6-Hidroxidopamina) es una neurotoxina que elimina selectivamente las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas e induce una reducción de los niveles de dopamina en el cerebro. La administración de L-DOPA a ratas lesionadas con 6-OHDA unilateralmente induce movimientos involuntarios anormales (AIM). Estos son movimientos axiales, de extremidades y orales que se presentan sólo en el lado del cuerpo que es ipsilateral a la lesión. Los modelos de rata AIM han mostrado ser útiles ya que responden a varios fármacos que han mostrado suprimir la discinesia (incluyendo PD) en seres humanos.

Procedimiento de ensayo:

Animales: 80 ratas Sprague-Dawley macho de 9 semanas de edad sin tratar experimentalmente con un peso corporal de 200 a 250 g llegan al laboratorio al menos 1 semana antes de las pruebas de comportamiento. Las ratas se alojaron en grupos de n = 2/jaula. Los animales tuvieron acceso *ad libitum* a alimento para roedores estándar y agua. Las salas de alojamiento y ensayo para animales se mantuvieron en condiciones ambientales controladas y estuvieron en proximidad cercana unas de otras. Las salas de alojamiento para animales estaban en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 6:00 AM y mantenidas a 70 ºF/21 ºC (intervalo: 68-72 ºF/20-22 ºC) con un rango de humedad del 20-40 %. Las salas de prueba se mantuvieron a 20-22 ºC (68-72 ºF) con un intervalo de humedad del 20-40 %. Se realizaron lesiones de desenervación de DA (dopamina) mediante inyección unilateral de 6-OHDA en la ruta nigroestriada ascendente. Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (40 mg/kg (i.p.) y colocadas en un marco estereotáctico. 6-OHDA se inyectó en el grupo DA ascendente derecho en las siguientes coordenadas con relación a bregma y superficie dural: A (anterior-posterior), L (lateral), V (dorsoventral): A -1,8, L -2,0, V -8,6, barra dental 0,0.

Las inyecciones de neurotoxina se realizaron a una velocidad de 1 ul/min, y la cánula de inyección se dejó en su lugar durante 2-3 minutos adicionales después de eso. Dos semanas después de la cirugía, se registraron los giros corporales contralaterales durante 30 minutos, después de la inyección s.c. de 0,5 mg/kg de sulfato de apomorfina. Los animales se colocaron en cuencos Perspex de plástico (30 cm de diámetro) y el comportamiento rotatorio (vueltas de 360°) se registró mediante un rotómetro automático durante 90 min después de la inyección s.c. de 0,5 mg/kg de sulfato de apomorfina. La apomorfina (0,5 mg/kg, s.c.) indujo la rotación contralateral en ratas lesionadas con 6-OHDA unilaterales. 73 ratas con rotaciones ≥180/30 min, indicando >90 % de lesión DA en la ruta nigroestriatal se eligieron como las ratas modelo PD para el tratamiento crónico con L-DOPA.

Fármacos y regímenes de tratamiento

Tratamiento con fármaco:

Comenzando un día después de la prueba de rotación inducida por apomorfina, se trataron ratas lesionadas con 6-OHDA con L-DOPA diaria (Sigma-Aldrich, Alemania) (8 mg/kg más benserazida 15 mg/kg, s.c.) durante 21 días. Las ratas se colocaron individualmente en jaulas de plástico transparentes sin material de cama y se marcaron cada 20 min después de la inyección de L-DOPA durante todo el transcurso del tiempo de discinesias (120 min). Los AIM se clasificaron en cuatro subtipos de acuerdo con sus distribuciones topográficas, tales como los comportamientos locomotores, extremidades anteriores, axial y orolingual. La gravedad de cada subtipo de AIM se evaluó mediante el uso de puntuaciones de 0 a 4 (1: ocasional, es decir, presente menos del 50 % del tiempo, 2: frecuente, es decir, presente más del 50 % del tiempo, 3: continuo, pero interrumpido por fuertes estímulos sensoriales; 4: continuo, no interrumpido por fuertes estímulos sensoriales). En este estudio, las ratas con un AIM ≥28 se consideraron altamente discinéticas, mientras que las ratas con un AIM <28 se consideraron poco discinéticas o con discinesia nula.

Después del tratamiento crónico con L-DOPA en ratas PD durante 21 días, se crearon con éxito 42 ratas modelo LID (348 g~501 g, 15 semanas de edad) con los criterios de las puntuaciones totales de AIM (Lo + Li + AX + Ol) ≥28 puntos.

AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos

Los índices de AIM se realizaron por un investigador que no ha estado al tanto del tratamiento farmacológico administrado a cada rata (experimentalmente ciego). Para cuantificar la severidad de los AIM, las ratas se observaron individualmente en sus jaulas estándares cada 20 minutos a 20-180 minutos después de una inyección de l-DOPA. Los AIM se clasificaron en cuatro subtipos:

(A) AIM axiales, es decir, torsión distónica o coreiforme del tronco y cuello hacia el lado contralateral a la lesión. En los casos leves: Flexión lateral del cuello o movimientos torsionales del tronco superior hacia el lado contralateral de la lesión. Con la inyección repetida de L-DOPA, este movimiento se puede desarrollar en una torsión axial tipo distonía pronunciada y continua.

(B) AIM de extremidades, es decir, movimientos torpes y/o distónicos de la extremidad frontal contralateral a la lesión. En casos leves: Movimientos de pasos torpes e hipercinéticos de la extremidad delantera contralateral a la lesión, o movimientos circulares pequeños de la extremidad delantera hacia y desde el hocico. Según aumenta la gravedad de la discinesia (lo que normalmente se presenta con la administración repetida de L-DOPA), los movimientos anormales se aumentan en amplitud, y se asumen como características distónicas e hiperquinéticas mixtas. Los movimientos distónicos son causados por co-contracción prolongada de músculos agonistas/antagonistas; son lentos y fuerzan a un segmento del cuerpo a posiciones no naturales. Los movimientos hiperquinéticos son rápidos e irregulares en velocidad y dirección. Algunas veces la extremidad frontal no muestra movimientos torpes pero se involucra en una postura distónica continua, la cual también se califica de acuerdo con el tiempo durante el cual es expresada.

(C) AIM orolonguales, es decir, torcedura de músculos orofaciales, y ráfagas de movimientos masticatorios vacíos con saliente de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. Esta forma de discinesia afecta los músculos faciales, de lengua y masticatorios. Es reconocible como ráfagas de movimientos masticatorios vacíos, acompañados a un grado variable por apertura de mandíbula, translocaciones laterales de la mandíbula, torcedura de los músculos faciales y sacado de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. En su extrema gravedad, este subtipo de discinesia involucra todos los grupos musculares anteriores con notable fuerza, y también se puede complicar por la mordedura auto-mutilante de la piel de la extremidad delantera contralateral a la lesión (fácilmente reconocible por el hecho de que un punto redondo de piel se queda sin pelo).

(D) AIM locomotores, es decir, locomoción incrementada con desviación lateral contralateral. Este último subtipo de AIM se registró de conformidad con la descripción original de la escala de AIM de rata, aunque se estableció más adelante que los AIM locomotores no proporcionan una medición específica de discinesia, sino más bien proporcionan una correlación del comportamiento de giro contralateral en roedores con lesiones 6-OHDA unilaterales.

Cada uno de los cuatro subtipos son calificados en una escala de gravedad de 0 a 4, donde 0 = ausente, 1 = presente durante menos de la mitad del tiempo de observación, 2 = presente durante más de la mitad del tiempo de observación, 3 = presente en todo momento, pero suprimible por estímulos externos y 4 = presente en todo momento y no suprimible por estímulos externos. AIM axiales, de extremidad y orolinguales se encuentra que son modulados de una manera similar por todas las sustancias ensayadas.

Las ratas se ensayaron para AIM usando la suma de puntuaciones AIM locomotor (LO) o axial (AX), de extremidad (LI) u orolingual (OL) por sesión de prueba para análisis estadísticos. Los resultados mostraron los compuestos que reducen significativamente la discinesia inducida por L-DOPA.

Ejemplo XII

El presente estudio evalúa los efectos de buspirona y 6-OH Busp en el modelo de rata 6-OHDA (Figura 3).

El valor inicial de AIM se ensayó en 42 ratas del modelo LID macho (362 g~510 g, 16 semanas de edad) un día antes de la prueba del compuesto. Se dosificaron buspirona (1 mg/kg), 6-HB en tres dosis (0,3, 1 y 3 mg/kg) 11 minutos antes de las calificaciones de AIM, respectivamente. La mezcla de L-DOPA (8 mg/kg) y benserazida (15 mg/kg) se dosificó 10 min antes de las calificaciones de los AIM. El procedimiento de dosificación se realizó por científicos asignados que no estuvieron implicados en las calificaciones de AIM. Los compuestos de ensayo o el vehículo se dosificaron 11 minutos antes de las calificaciones de AIM con inyección s.c. La mezcla de L-DOPA (8 mg/kg)/Benserazida (15 mg/kg) se dosificó 10 minutos antes de las calificaciones de AIM con inyección s.c. Las inyecciones s.c. fueron en cada lado de la espalda de las ratas.

Las calificaciones de AIM se realizaron en una sala silenciosa por observadores bien entrenados que eran experimentalmente ciegos a las condiciones de tratamiento farmacológico. Las ratas se colocaron individualmente en jaulas de plástico transparentes sin material de cama. Cada rata se calificó durante 1 minuto cada 20 minutos durante los 190 minutos que siguieron a la inyección de L-DOPA. Los subtipos de AIM se clasificaron en cuatro subtipos: (1) AIM locomotores (Lo), es decir, aumento de la locomoción con sesgo lateral contralateral; (2) AIM de las extremidades (Li), es decir, movimientos bruscos y/o distónicos de la extremidad anterior contralateral a la lesión; (3) AIM axial (Ax), es decir, torsión distónica o coreiforme del tronco y el cuello hacia el lado contralateral a la lesión; (4) AIM orolinguales (Ol), es decir, contracciones de los músculos orofaciales y arrebatos de movimientos masticatorios vacíos con protrusión de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. Cada uno de los cuatro subtipos se puntuó en base a la duración y la persistencia del comportamiento discinético durante el periodo de observación de 1 minuto. Una escala de calificación de gravedad fue de 0 a 4, donde 0 = ausente, 1 = presente durante menos de la mitad del tiempo de observación, 2 = presente durante más de la mitad del tiempo de observación, 3 = presente en todo momento, pero suprimible por estímulos externos y 4 = presente en todo momento y no suprimible por estímulos externos.

Fármacos y regímenes de tratamiento:

1. L-DOPA; Vehículo: (tween 80 al 10 %, s.c.) (n = 8)
2. L-DOPA; buspirona (1 mg/kg, s.c.) (n = 8)
3. L-DOPA; 6-OH-Busp (0,3 mg/kg, s.c.) (n = 8)
4. L-DOPA; 6-OH-Busp (1 mg/kg, s.c.), (n = 9)
5. L-DOPA; 6-OH-Busp (3 mg/kg, s.c.), (n = 9)

Como control positivo, la buspirona (1 mg/kg sc) atenuó significativamente los AIM totales de ratas LID en los puntos temporales de 50 min, 70 min, 90 min, 110 min, 130 min, 150 min, 170 min y 190 min, disminuyó el AUC de los AIM totales de 10 minutos a 190 minutos en comparación con el grupo de vehículos.
En los puntos temporales de 30 min, 50 min, 70 min, 90 min, 110 min, 130 min, 150 min, 170 min y 190 min después de la inyección de L-DOPA, 6-OH-Busp disminuyó de forma dependiente de la dosis los AIM de ratas LID.
6-OH-Busp disminuyó de forma dependiente de la dosis la suma total de AIM y el AUC de los AIM totales de 10 minutos a 190 minutos.
No se encontraron efectos secundarios de conducta obvios para ninguno de los compuestos de ensayo durante el periodo de estudio.

Ejemplo XIII

El propósito de este estudio fue evaluar los efectos de la combinación de 6-OH-Busp y Zolmitriptán para atenuar los movimientos involuntarios anormales (AIM) en ratas modelo de discinesia inducida por L-DOPA (LID).

El valor inicial de AIM se ensayó en 42 ratas del modelo LID macho (369 g~521 g, 17 semanas de edad) un día antes de la prueba del compuesto. OH-Busp en dos dosis de 1 mg/kg y 3 mg/kg (s.c.), Zolmitriptán en la dosis de 10 mg/kg (s.c.) y la mezcla de 6-OH-Busp (1 mg/kg) y Zolmitriptán (10 mg/kg) se dosificaron 11 minutos antes de las calificaciones de AIM, respectivamente. La mezcla de L-DOPA (8 mg/kg) y benserazida (15 mg/kg) se dosificó 10

min antes de las calificaciones de los AIM usando dosificación s.c.
Para cada rata, se dio una puntuación a cada subtipo de AIM (Lo, Li, Ax y OI) en cada punto de tiempo. Los AIM totales se sumaron a partir de puntuaciones de Li, Ax y OI en cada punto de tiempo. La suma total de AIM se calculó sumando los AIM totales de todos los puntos de tiempo. El AUC (área bajo la curva) se calculó mediante un gráfico de datos en bruto de AIM totales (Li + Axe + OI) de 10 min a 130 min. Los datos se expresaron como media ± SEM y se analizaron con ANOVA de una vía seguido de pruebas post hoc de LSD de Fisher. Los datos se analizaron y se representaron en gráficos por Graph Pad Prism 6.
OH-Busp a la dosis de 3 mg/kg disminuyó significativamente los AIM de ratas LID a 50 min, 70 min, 90 min, 110 min, 130 min, 150 min, 170 min y 190 min.
Cuando se combina con zolmitriptán (10 mg/kg), 6-OH-Busp a la dosis de 1 mg/kg atenúa significativamente los AIM en los puntos de tiempo de 50 min, 70 min, 90 min, 110 min, 130 min, 150 min, 170 min y 190 min después de la inyección de L-DOPA, así como la suma de AIM totales en comparación con el grupo vehículo.
OH-Busp a la dosis de 1 mg/kg no disminuyó significativamente los AIM de las ratas LID a los 50 minutos y 70 minutos después de la inyección de L-DOPA.

Zolmitriptán a 10 mg/kg s.c. no tuvo ningún efecto sobre los AIM en ningún punto de tiempo. En conjunto, esto sugiere que zolmitriptán fue capaz de potenciar los efectos de 6-OH-Busp en los AIM.

Ejemplo XIV

El propósito de este estudio fue evaluar los efectos de la combinación de 6-OH-Busp y Fenobam para atenuar los movimientos involuntarios anormales (AIM) en ratas modelo de discinesia inducida por L-DOPA (LID) (Figura 4).

El valor inicial de AIM se ensayó en 42 ratas del modelo LID macho (380 g~560 g, 19 semanas de edad) un día antes de la prueba del compuesto. Se dosificaron fenobam en dos dosis de 15 mg/kg i.p. y 30 mg/kg i.p. 20 min antes de las calificaciones de AIM, respectivamente. 6-OH-Busp a 1 mg/kg s.c. se dosificó 11 minutos antes de las calificaciones de AIM, respectivamente. La mezcla de L-DOPA (8 mg/kg) y benserazida (15 mg/kg) se dosificó 10 min antes de las calificaciones de los AIM con dosificación s.c.
Para cada rata, se dio una puntuación a cada subtipo de AIM (Lo, Li, Ax y OI) en cada punto de tiempo. Los AIM totales se sumaron a partir de puntuaciones de Li, Ax y OI en cada punto de tiempo. La suma total de AIM se calculó sumando los AIM totales de todos los puntos de tiempo. El AUC (área bajo la curva) se calculó mediante un gráfico de datos en bruto de AIM totales (Li + Ax + OI) de 10 min a 130 min. Los datos se expresaron como media ± SEM y se analizaron con ANOVA de una vía seguido de pruebas post hoc de LSD de Fisher. Los datos se analizaron y se representaron en gráficos por Graph Pad Prism 6.
Cuando se combina con Fenobam (15 mg/kg o 30 mg/kg, i.p.), 6-OH-Busp a la dosis de 1 mg/kg atenúa significativamente los AIM en los puntos de tiempo de 90 min y 110 min después de la inyección de L-DOPA, así como la suma de AIM totales en comparación con el grupo vehículo. 6-OH-Busp a la dosis de 1 mg/kg a los 90 minutos y 110 minutos después de la inyección de L-DOPA no tuvo efectos significativos sobre los AIM de ratas LID.
Fenobam (30 mg/kg, s.c.) no tuvo efectos significativos sobre los AIM de ratas LID en ningún momento.
No se encontraron efectos secundarios de conducta obvios para ninguno de los compuestos de ensayo durante el periodo de estudio.

Ejemplo XV

El presente estudio describe la evaluación de 6-OH-Busp en la prueba de pasos para los efectos sobre los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

La prueba de pasos (Schallert et al., 1992) se realizó como se describe por Kirik et al., 2001 con pocas modificaciones. En resumen, la rata se sostuvo por el experimentador fijando sus extremidades posteriores con una mano y la extremidad delantera que no se controlará con la otra, mientras la pata frontal no restringida estaba tocando la mesa. El número de etapas de ajuste se contó, mientras la rata se movía a los lados a lo largo de la superficie de la mesa (90 cm en 5 s) en la dirección de la mano frontal y mano posterior, para ambas extremidades frontales, y se considera el promedio de los pasos en las dos direcciones.

Se usaron 30 ratas macho modelo PD para la prueba de pasos de ajuste con los siguientes grupos:

1. Vehículo 1 + Vehículo 2 (n = 7)
2. Vehículo 1 + L-DOPA (10 mg/kg, sc) (n = 7)
3. 6-OH-Busp (3 mg/kg, sc) + Vehículo 2 (n = 8)
4. 6-OH-Busp (3 mg/kg, sc) + L-DOPA (10 mg/kg, sc)

Las ratas PD se manipularon durante 3 días consecutivos. El vehículo 1 o 6-OH-Busp se dosificaron s.c. 61 min antes de la prueba de pasos de ajuste. El vehículo 2 o L-DOPA/Benserazida se dosificaron 60 minutos antes de la prueba de pasos de ajuste. El día de la prueba, las ratas se sujetaron por las extremidades posteriores y la pata delantera no probada. La pata delantera de ensayo se colocó en una superficie plana y se arrastró en la dirección de la derecha durante 90 cm de distancia durante 5 s. Se contó el número de pasos de ajuste para ambas patas en las direcciones de movimiento de revés y derecha. La puntuación del porcentaje de pasos intactos se obtuvo al tomar la suma de los pasos totales con la pata delantera lesionada dividiendo ese número por los pasos totales con la pata delantera no lesionada y multiplicando el resultado por 100. Los datos se analizaron y se representaron en gráficos por Graph Pad Prism 6.

Los datos muestran que L-DOPA (10 mg/kg, sc) aumentó el número de pasos de ajuste que sostienen un efecto anti-enfermedad Parkinson. No hubo un efecto diferente significativo de la adición de 6-OH-Busp (3 mg/kg, sc) a L-DOPA (10 mg/kg, sc) lo que sugiere que 6-OH-Busp no altera la eficacia de L-DOPA.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende 6-hidroxibustirona (6-OH-Busp), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de discinesia.

2. Una composición farmacéutica que comprende 6-hidroxibustirona (6-OH-Busp), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un procedimiento para reducir movimientos involuntarios anormales en trastornos del movimiento.

3. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anterior, donde dicha 6-OH-Busp se selecciona del grupo que consiste en el racemato de 6-OH-Busp, la forma S de 6-OH-Busp y la forma R de 6-OH-Busp.

4. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha 6-OH-Busp es el racemato de 6-OH-Busp.

5. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, donde dicho trastorno del movimiento es discinesia.

6. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-5, donde dicha discinesia es discinesia tardía.

7. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-5, donde dicha discinesia es discinesia inducida por L-DOPA (LID).

8. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, donde el trastorno del movimiento se selecciona del grupo de que consiste en:

a. Enfermedad de Parkinson; bradicinesia, acinesia y discinesia; discinesia inducida por L-DOPA (LID); discinesia tardía y acatisia;
b. un trastorno del movimiento seleccionado del grupo que consiste en: ataxia, distonía, temblor esencial, enfermedad de Huntington, mioclono, síndrome de Rett, síndrome de Tourette, enfermedad de Wilson, corea, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de piernas inquietas, tortícolis espasmódica y geniospasmo o trastornos del movimiento asociados con los mismos;
c. un trastorno del movimiento causado por la terapia farmacológica incluyendo fármacos neurolépticos, antipsicóticos, antidepresivos y antieméticos;
d. un trastorno del movimiento causado por la retirada de fármacos, incluyendo opiáceos, barbitúricos, cocaína, benzodiazepinas, alcohol y anfetaminas; o
e. un trastorno del movimiento causado por una enfermedad idiopática, disfunciones genéticas o infección.

9. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, donde dicha composición se va a administrar a un individuo que padece un trastorno del movimiento o un individuo que está en riesgo de padecer un trastorno del movimiento.

10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición debe administrarse a un individuo que padece discinesia o un individuo que está en riesgo de padecer discinesia.

11. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, donde dicho individuo es un individuo que se trata, o se va a tratar, con un profármaco de dopamina tal como L-DOPA (por ejemplo, levodopa).

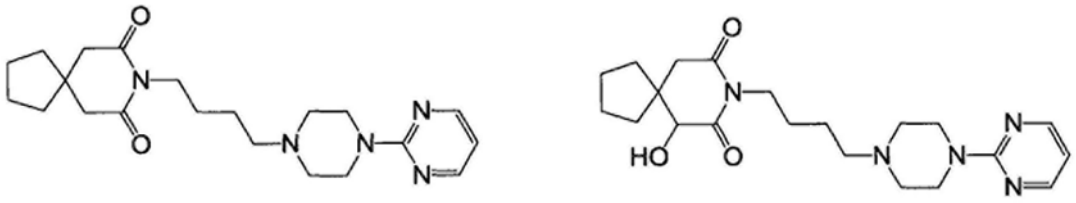
12. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un segundo principio farmacéutico activo.

13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicho segundo principio farmacéutico activo debe administrarse por separado, secuencial o simultáneamente de dicha composición farmacéutica.

14. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el segundo principio farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste en:

a. un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F, tal como un triptano, tal como un triptano seleccionado del grupo que consiste en: zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán, avitriptán, alniditán y eletriptán;
b. un agonista selectivo del receptor 5-HT1B, un agonista selectivo del receptor 5-HT1D, un agonista selectivo del receptor 5-HT1E y un agonista selectivo del receptor 5-HT1F;
c. un modulador de la neurotransmisión de glutamato;
d. un antagonista del receptor de glutamato; un antagonista del receptor NMDA, un antagonista del receptor AMPA, un antagonista del receptor de kainita, un antagonista del receptor AMPAR/kainita, un antagonista de mGluR del Grupo 1, un agonista de mGluR del Grupo 2 y un agonista de mGluR del Grupo 3;
e. un inhibidor de la liberación de glutamato;
f. un antagonista de los canales iónicos; tal como un antagonista de los canales de calcio, un antagonista de los canales de calcio de tipo T, un antagonista de los canales de calcio de tipo L, un antagonista de los canales de K^+ y/o un antagonista de los canales de Na^+; y
g. un modulador de canal KCNQ.

15. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más principios farmacéuticos activos adicionales, donde dichos uno o más principios farmacéuticos activos adicionales se deben administrar por separado, secuencial o simultáneamente de dicha composición farmacéutica, donde dicho principio farmacéutico activo adicional se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en: agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica; agentes que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; dopamina; profármacos de dopamina tales como L-DOPA o levodopa; agonistas del receptor de dopamina tales como bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina, lisurida; inhibidores de descarboxilasa tales como carbidopa o benserazida; inhibidores de COMT tales como tolcapona, entacapona y nitecapona; inhibidores de MAO-B tales como selegilina y rasagilina; moduladores del receptor de serotonina; agonistas de receptores opioides kappa tal como TRK-820; moduladores GABA; y moduladores de canales de potasio neuronales tales como flupirtina y retigabina; o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Buspirona 6-OH Buspirona

Figura 1

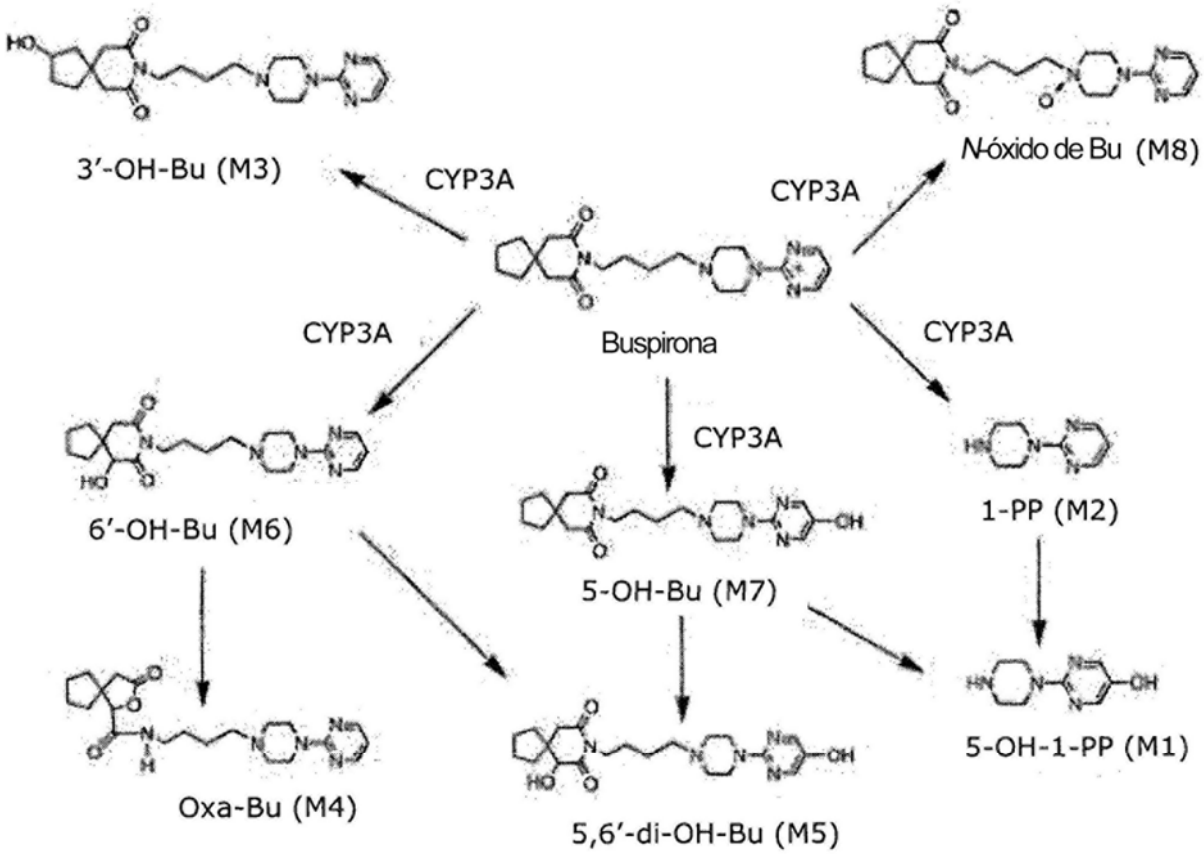


Figura 2

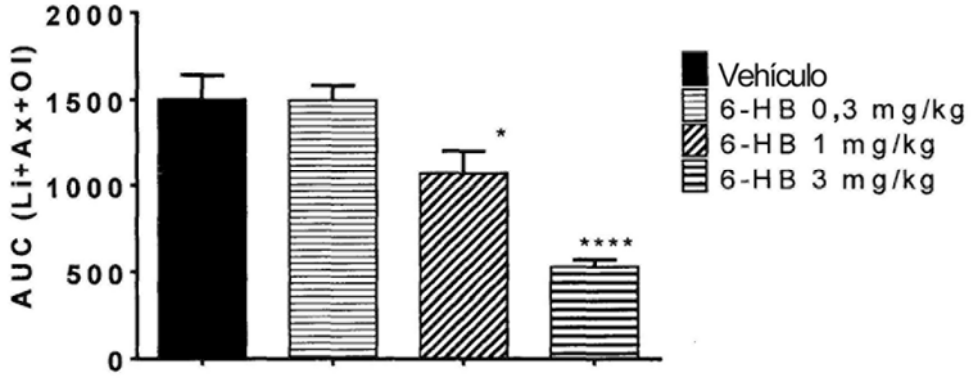


Figura 3

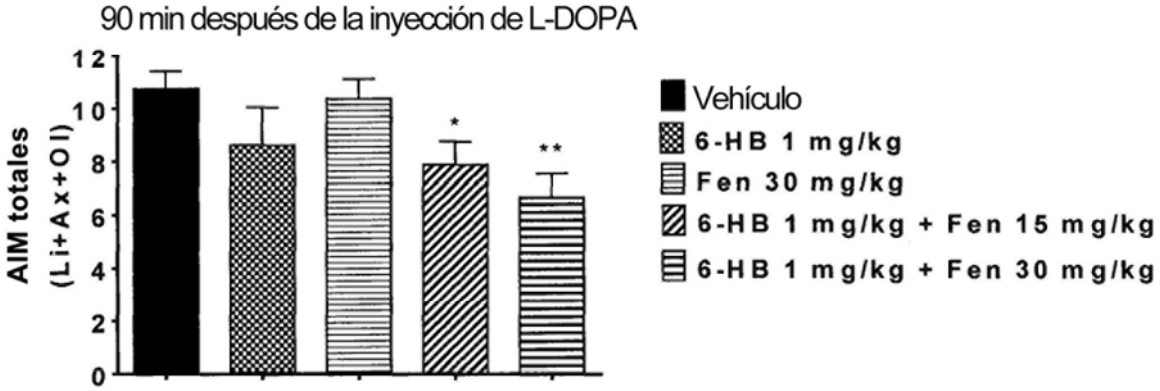


Figura 4