

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 061**

51 Int. Cl.:

A61K 31/185	(2006.01)	A61K 31/155	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01)	A61K 31/138	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/197	(2006.01)	A61K 31/4422	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)	A61K 31/64	(2006.01)
A61K 31/403	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	A61K 31/222	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01)	A61P 25/16	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2013 PCT/EP2013/068312**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14037416**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2013 E 13759492 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2892518**

54 Título: **Composiciones para tratar la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

05.09.2012 EP 12306063
05.09.2012 US 201261696992 P

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

19.11.2018

73 Titular/es:

PHARNEXT (100.0%)
11, rue des Peupliers
92130 Issy-les-Moulineaux, FR

72 Inventor/es:

COHEN, DANIEL;
NABIROCHKIN, SERGUEI y
CHUMAKOV, ILYA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 690 061 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para tratar la enfermedad de Parkinson

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Más específicamente, la presente invención se refiere a nuevas terapias combinatorias de la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados.

Antecedentes de la invención

10 El parkinsonismo o síndromes parkinsonianos son un grupo de trastornos neurodegenerativos multicéntricos progresivos cuyas características principales son el temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. La enfermedad de Parkinson (EP) es la forma más común de parkinsonismo y el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer. En los países industrializados, la prevalencia de la EP se ha estimado en aproximadamente el 0,3% de la población general, siendo los ancianos el grupo de mayor riesgo (se estima que el 4% de la población mayor de 80 años se ve afectada). La edad promedio de inicio es de alrededor de 60 años, aunque puede aparecer temprano (tan joven como de 20 años) [1].

15 EP a menudo se clasifica como un trastorno del movimiento. El temblor en reposo es el más común y generalmente se encuentra entre los primeros síntomas que se desarrollan. La bradicinesia también suele aparecer en etapas tempranas con dificultades para realizar tareas como escribir o vestirse. La rigidez ocurre y progresa a envaramiento y resistencia al movimiento de todo el cuerpo, lo que reduce la capacidad de movimiento. En las últimas etapas, la enfermedad progresa a la inestabilidad postural, lo que lleva a un deterioro del equilibrio y caídas frecuentes.
20 Pueden aparecer otros síntomas motores, como alteraciones en la marcha o la deglución. Si no se tratan, los síntomas motores pueden llevar al paciente a estar postrado en cama después de un promedio de diez años [2, 3].

25 En etapas posteriores de la enfermedad, la EP da lugar a muchos síntomas no motores que varían en gran medida de forma individual. La discapacidad se empeora después en gran medida por el desarrollo de alteraciones autonómicas y neuropsiquiátricas. Se desarrollarán trastornos del habla, la cognición, el estado de ánimo, el comportamiento y/o el pensamiento, lo que finalmente conducirá a la demencia. Otros síntomas comunes incluyen problemas sensoriales, del sueño y emocionales. Esos trastornos disminuyen la esperanza de vida del individuo afectado y las tasas de mortalidad son aproximadamente el doble que las de las personas sin la EP [2-4].

30 La EP es una enfermedad idiopática y su fisiopatología también sigue siendo poco comprendida [4]. Sin embargo, al menos el 5% de los casos de la EP se pueden atribuir a variaciones genéticas. Mutaciones dentro de genes como SNCA (alfa-sinucleína), PRKN (parkin), LRRK2 (repetición de quinasa 2 rica en leucina), PINK1 (quinasa putativa 1 inducida por PTEN), DJ-1 y ATP13A2 y once loci genéticos (PARK1-PARK11) se han asociado con la EP familiar [5]. Además de los factores genéticos, se han propuesto muchos factores de riesgo ambientales para el inicio de la EP, pero ninguno con evidencia indiscutible. El factor de riesgo más frecuentemente replicado es la exposición a pesticidas o herbicidas como el Agente Naranja. Por otro lado, fumar y el consumo de cafeína parecen proteger a las
35 personas de la EP [1].

La fisiopatología de la EP se caracteriza por tres aspectos [4]:

40 (i) Una sinucleinopatía caracterizada por la acumulación anormal de proteína alfa-sinucleína en inclusiones llamadas cuerpos de Lewy en el cerebro. La distribución de los cuerpos de Lewy en todo el cerebro varía de un individuo a otro, pero a menudo se asocia directamente con la expresión y el grado de los síntomas clínicos.

(ii) Una deficiencia de la actividad dopaminérgica debido a la muerte de las células que genera la dopamina en la sustancia nigra, una región del cerebro medio. Esto origina una pérdida de movimiento muscular y de control del tono, lo que lleva a los síntomas motores de la EP.

45 (iii) La degeneración de neuronas NANC (no adrenérgicas, no colinérgicas), serotoninérgicas y colinérgicas también se produce en etapas posteriores de la enfermedad, lo que conduce a los síntomas no motores de la EP. Como no hay pruebas biológicas disponibles, el diagnóstico de la EP se basa principalmente en la observación de los síntomas clínicos y la exclusión de otros trastornos con características clínicas similares [3]. La confirmación post mortem es necesaria para un diagnóstico definitivo. El examen neurológico mediante neuroimagen puede ser útil para detectar cambios en las neuronas dopaminérgicas y descartar otras enfermedades. La respuesta terapéutica positiva a la levodopa es otro criterio de diagnóstico. Una vez realizado el diagnóstico, se evalúa la progresión y la gravedad de la enfermedad usando una escala de etapas como la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson.
50

55 El tratamiento más ampliamente utilizado, especialmente en las etapas tempranas, es la levodopa, precursora de la dopamina (L-DOPA) [6]. El fármaco trae el neurotransmisor que falta a las neuronas dopaminérgicas, disminuyendo así los síntomas motores. Sin embargo, la mayor parte del fármaco se metaboliza antes de alcanzar la barrera hematoencefálica, lo que causa una variedad de efectos secundarios, especialmente discinesia [7]. Para prevenir

este fenómeno, L-DOPA por lo general se administra en combinación con carbidopa o benserazida (inhibidores de la dopa descarboxilasa periférica) y, a menudo también con inhibidores de la catecol-O-metil transferasa, como la entacapona. Estos fármacos aspiran a prevenir el metabolismo de L-DOPA antes de llegar al cerebro, mejorando la actividad del fármaco [6]. Aunque menos efectivos para mejorar los síntomas motores, los agonistas de dopamina como pergolida, cabergolina, apomorfina o lisurida y los inhibidores de la monoaminoxidasa B (implicados en la descomposición catabólica de la dopamina) como la selegilina o la rasagilina se usan comúnmente en etapas tempranas de la enfermedad. Aunque son menos efectivos, pueden ser útiles para retrasar el uso de levodopa y, por lo tanto, la aparición de discinesia [7].

Otros fármacos, tales como los anticolinérgicos y el receptor de acetilcolina nicotínico pueden ser útiles pero su eficacia en la EP permanece sin confirmarse [7]. La investigación actual también se focaliza en tratamientos neuroprotectores, pero ninguno de ellos ha proporcionado evidencia de una degeneración mejorada. Tienen como objetivo la apoptosis (omigapil, CEP-1347), receptores de glutamato, receptor de adenosina A2A, canales de calcio (isradipina), factores de crecimiento (GDNF), alfa-sinucleína y la inflamación [8]. La investigación farmacéutica en curso ha mostrado un creciente interés en la terapia génica y el trasplante de neuronas [8]. El documento de patente de Estados Unidos US 2009/076019 propone el uso de (i) agentes que inhiben la proliferación y/o diferenciación celular, en el tratamiento de los cánceres del SNC o del cerebro, o (ii) agentes que activan la proliferación y/o diferenciación celular, en el tratamiento de trastornos no cancerosos incluyendo la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, ningún agente activador está ejemplarizado o probado en el documento de patente de Estados Unidos US2009/076019 en ningún modelo de enfermedad no cancerosa, notablemente no en la enfermedad de Parkinson. La EP permanece hasta el momento como una enfermedad incurable y no se ha descubierto todavía ningún tratamiento eficaz que modifique la enfermedad. Por lo tanto, los tratamientos actuales apuntan a aliviar los síntomas y a aliviar la lenta progresión de la enfermedad.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados.

La invención se refiere a composiciones y usos como se define en las reivindicaciones.

Cualesquiera referencias en la descripción para métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la invención presente para uso en un método para el tratamiento del cuerpo de un ser humano (o animal) mediante terapia.

El objeto de la presente invención se refiere a una composición que comprende carbetapentano, o una sal, o una formulación de liberación sostenida del mismo, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o una enfermedad relacionada seleccionada del temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, trastorno de la marcha, anosmia, y anormalidad del sueño, en un sujeto con necesidad de la misma.

Otro objeto de esta invención se refiere a una composición que comprende carbetapentano en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en rilmenidina, acamprosato, baclofeno, bufenina, carvedilol, cimetidina, cinacalcet, ciprofibrato, dexbromfeniramina, ifenprodil, metformina, mexiletina, moxonidina, nitrendipina, torasemida y triamtereno, o sal(es), o formulación(es) de liberación sostenida de los mismos, para la administración simultánea, separada o secuencial a un sujeto con necesidad de la misma.

La composición anterior puede ser usada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) o un trastorno relacionado seleccionado del temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, trastorno de la marcha, anosmia, y anormalidades del sueño, en un sujeto con necesidad de la misma.

También se describe en este documento una composición para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o un trastorno relacionado, que comprende al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en carbetapentano, rilmenidina, acamprosato, baclofeno, bufenina, carvedilol, cimetidina, cinacalcet, ciprofibrato, dexbromfeniramina, ifenprodil, metformina, mexiletina, moxonidina, nitrendipina, torasemida y triamtereno, o una sal, profármaco o formulación de liberación sostenida de los mismos, para la administración simultánea, separada o secuencial.

Preferiblemente, la composición comprende

a) al menos un compuesto seleccionado de baclofeno y mexiletina; y

b) al menos un compuesto seleccionado de acamprosato, cinacalcet y torasemida.

Las composiciones de la invención pueden comprender además agentes activos adicionales, preferiblemente seleccionados de amilorida, amlexanox, bezafibrato, carbamazepina, gabapentina, ibudilast, leflunomida, losartan, metimazol, naproxeno, nicardipina, nicergolina, perhexilina, pirimetamina, sulodexida y telmisartán, o sales o profármacos o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.

Las composiciones más preferidas de la invención comprenden al menos una de las siguientes combinaciones de compuestos:

- 5
- carbetapentano y rilmenidina,
 - carbetapentano y carvedilol o
 - baclofeno y acamprosato y carbetapentano

También se divulga en este documento composiciones que comprenden al menos una de las siguientes combinaciones de compuestos:

- 10
- baclofeno y acamprosato
 - mexiletina y cinacalcet,
 - torasemida y baclofeno,
 - cimetidina y rilmenidina,
 - rilmenidina y metformina,
 - rilmenidina y nitrendipina,
 - 15
 - metformina y nitrendipina,
 - baclofeno y acamprosato y rilmenidina,
 - baclofeno y acamprosato y nitrendipina,
 - baclofeno y acamprosato y leflunomida,
 - carbetapentano y rilmenidina y levodopa,
 - 20
 - cimetidina y rilmenidina y levodopa,
 - rilmenidina y metformina y levodopa,
 - rilmenidina y nitrendipina y levodopa,
 - metformina y nitrendipina y levodopa,
 - mexiletina y cinacalcet y levodopa,
 - 25
 - torasemida y baclofeno y levodopa,
 - baclofeno y acamprosato y leflunomida,
 - baclofeno y acamprosato y leflunomida y levodopa,
 - baclofeno y acamprosato y levodopa, o
 - baclofeno y acamprosato y rilmenidina y levodopa.

30 Un objeto adicional de la invención reside en un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson o un trastorno relacionado en un sujeto mamífero con necesidad del mismo, comprendiendo el método administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente a un sujeto una cantidad eficaz de una composición como se ha definido anteriormente.

35 La invención también divulga composiciones farmacéuticas per se que comprenden combinaciones de fármacos como se divulga en la presente solicitud.

Las composiciones de la invención pueden usarse en cualquier sujeto mamífero, en particular en sujetos humanos, con necesidad de las mismas. La invención puede usarse en un tratamiento curativo, o en un régimen preventivo, especialmente en sujetos con riesgo de la EP o un trastorno relacionado.

Descripción detallada de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. La invención divulga un nuevo uso de fármacos y nuevas combinaciones de fármacos, que permiten una corrección eficaz de tales enfermedades y pueden usarse en cualquier sujeto mamífero.

La EP es un trastorno neurodegenerativo que conduce a manifestaciones motoras y no motoras y se caracteriza por una degeneración extensa de neuronas dopaminérgicas en el sistema nigroestriatal. Varios procesos biológicos como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación están implicados en la acumulación de alfa-sinucleína agregada que conduce a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas.

Los inventores fueron capaces de establecer una red subyacente de agregación de alfa-sinucleína que es una red funcional principal afectada en la enfermedad de Parkinson. Los inventores han identificado módulos funcionales compuestos por varias proteínas diana, dentro de la red de agregación de alfa-sinucleína. Tales proteínas son funcionalmente relevantes para la génesis y el control de la enfermedad de Parkinson, y representan dianas valiosas para terapias y particularmente terapias de combinación. Por consiguiente, los inventores descubrieron fármacos que pueden modular eficazmente la red de agregación de alfa-sinucleína a través de la interacción con dichas familias de proteínas relevantes.

Por lo tanto, la invención se refiere al uso de fármacos específicos que, solos, pero preferentemente en combinaciones, modulan las vías anteriores y puede ser utilizados para tratar dicha enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados.

En una forma de realización particular, la presente invención se refiere más específicamente a composiciones que usan una combinación de fármacos que inhibe la actividad de al menos dos proteínas distintas que participan en la red de agregación de alfa-sinucleína. Por lo tanto, los enfoques terapéuticos de la invención son eficaces para la protección de células neuronales particularmente para la protección de neuronas dopaminérgicas en el cerebro medio y más particularmente en la sustancia nigra.

Las manifestaciones motoras de la EP son atribuibles a la degeneración de neuronas dopaminérgicas dentro de la sustancia nigra. Incluyen el temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, trastorno de la marcha y trastornos de la deglución. Los síntomas no motores incluyen alteraciones autonómicas y neuropsiquiátricas tales como la anosmia o anomalías del sueño.

La invención es particularmente adecuada para el tratamiento de la EP y trastornos relacionados. En el contexto de esta invención, el término "trastorno relacionado" incluye el temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, trastorno de la marcha, anosmia, y anomalías del sueño.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" incluye la terapia, prevención, profilaxis, retraso o reducción de los síntomas provocados por o de las causas de la enfermedad de Parkinson. El término tratamiento incluye, en particular, el control de la progresión de la enfermedad y los síntomas motores y no motores asociados. El término tratamiento incluye particularmente i) una protección contra la toxicidad causada por la alfa-sinucleína, o una reducción o retraso de dicha toxicidad, y/o ii) una protección de las neuronas dopaminérgicas contra la toxicidad resultante del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial o la neuroinflamación, o una reducción o retraso de dicha toxicidad, en los sujetos tratados.

En el contexto de esta invención, la designación de un fármaco o compuesto específico pretende incluir no sólo la molécula específicamente nombrada, sino también cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El término "tratamiento/terapia de combinación o combinatoria" designa un tratamiento en donde al menos dos o más fármacos se coadministran a un sujeto para provocar un efecto biológico. En una terapia combinatoria según esta invención, los al menos dos fármacos se pueden administrar juntos o por separado, al mismo tiempo o secuencialmente. Además, los al menos dos fármacos pueden administrarse a través de diferentes rutas y protocolos. Como resultado, aunque pueden formularse juntos, los fármacos de una combinación también pueden formularse por separado.

El término "profármaco" como se usa en este documento se refiere a cualquiera de los derivados funcionales (o precursores) de un compuesto de la presente invención, que, cuando se administra a un sistema biológico, genera dicho compuesto como resultado de, por ejemplo, una(s) reacción(es) química(s) espontánea(s), una(s) reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzima(s) y/o una(s) reacción(es) química(s) metabólica(s). Los profármacos generalmente son inactivos o menos activos que el fármaco resultante y se pueden usar, por ejemplo, para mejorar las propiedades fisicoquímicas del fármaco, dirigir el fármaco a un tejido específico, mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco y/o para reducir los efectos secundarios indeseables. Algunos de los grupos funcionales comunes que son susceptibles de diseño del profármaco incluyen, pero sin limitación, los grupos carboxílico, hidroxilo, amina, fosfato/fosfonato y carbonilo. Los profármacos producidos típicamente a través de la modificación de estos grupos incluyen, pero no están limitados a, ésteres, carbonatos, carbamatos, amidas y fosfatos. La orientación técnica específica para la selección de profármacos adecuados es de conocimiento general

(29-33). Además, la preparación de profármacos se puede realizar por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos que pueden usarse para sintetizar otros profármacos se describen en numerosas revisiones sobre el tema (9; 14-20). Por ejemplo, arbaclofen placarbil figura en la base de datos ChemID plus Advance (sitio web: chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/) y arbaclofen placarbil es un profármaco muy conocido de baclofeno (21-22). Ejemplos específicos de profármacos de baclofeno se dan en Hanafi et al., 2011 (26), particularmente ésteres de baclofeno y carbamatos de éster de baclofeno, que son de particular interés para dirigir al SNC. Por lo tanto, tales profármacos son particularmente adecuados para las composiciones de esta invención. Baclofen placarbil como se mencionó anteriormente también es un profármaco bien conocido y, por lo tanto, se puede usar en lugar de baclofeno en las composiciones de la invención. Se pueden encontrar otros profármacos de baclofeno en los siguientes documentos de solicitud de patentes internacionales y de los Estados Unidos: WO2010102071, US2009197958, WO2009096985, WO2009061934, WO2008086492, US2009216037, WO2005066122, US2011021571, WO2003077902, WO2010120370.

Los profármacos útiles para acamprosato tales como los ésteres de sulfonilneopentilo del éster de ácido pantoico, ésteres de sulfonil neopentilo profármacos o carboxilato enmascarado de éster de sulfonil neopentilo profármacos de acamprosato están notablemente enumerados en los documentos de patente internacional y de Estados Unidos WO2009033069, WO2009033061, WO2009033054, WO2009052191, WO2009033079, US 2009/0099253, US 2009/0069419, US 2009/0082464, US 2009/0082440 y US 2009/0076147.

El término "derivado" de un compuesto incluye cualquier molécula que está funcionalmente y/o estructuralmente relacionada con dicho compuesto, tal como un ácido, amida, éster, éter, variante acetilada, variante hidroxilada, o variante alquilada (C1-C6) de tal compuesto. El término derivado también incluye un compuesto estructuralmente relacionado que ha perdido uno o más sustituyentes como se mencionó anteriormente. Por ejemplo, la homotaurina es un derivado desacetilado de acamprosato. Los derivados preferidos de un compuesto son moléculas que tienen un grado sustancial de similitud con dicho compuesto, según se determina por métodos conocidos. Se pueden encontrar compuestos similares junto con su índice de similitud a una molécula original en numerosas bases de datos, como PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>) o DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>). En una forma de realización más preferida, los derivados deberían tener un índice de similitud de Tanimoto mayor que 0,4, preferiblemente mayor que 0,5, más preferiblemente mayor que 0,6, incluso más preferiblemente mayor que 0,7 con el fármaco original. El índice de similitud de Tanimoto se usa ampliamente para medir el grado de similitud estructural entre dos moléculas. El índice de similitud de Tanimoto se puede calcular mediante un software como el Small Molecule Subgraph Detector (23-24) disponible en línea (<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/SMSD/>). Los derivados preferidos deben estar estructuralmente y funcionalmente relacionados con el compuesto parental, es decir, también deben retener al menos parte de la actividad del fármaco original, más preferiblemente deben tener la actividad protectora sobre las neuronas dopaminérgicas y más preferiblemente contra la toxicidad de la alfa-sinucleína.

El término derivado también incluye metabolitos de un fármaco, es decir, una molécula que resulta de la(s) modificación(es) (bioquímicas) o la transformación de dicho fármaco después de la administración a un organismo, normalmente a través de sistemas enzimáticos especializados, y que muestra o retiene una actividad biológica del fármaco. Se han divulgado metabolitos que son responsables de gran parte de la acción terapéutica del fármaco original. En una forma de realización específica, un "metabolito" como se usa en el presente documento designa un fármaco modificado o procesado que conserva al menos parte de la actividad del fármaco original, preferiblemente que tiene una actividad protectora sobre neuronas dopaminérgicas y más preferiblemente contra la toxicidad de la alfa-sinucleína. Por ejemplo, la teriflunomida es un metabolito activo muy conocido de la leflunomida. Por lo tanto, dicho metabolito es particularmente adecuado para las composiciones de la invención.

El término "sal" se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de adición de un ácido relativamente no tóxico, inorgánico u orgánico de un compuesto de la presente invención. La formación de una sal farmacéutica consiste en emparejar una molécula de fármaco ácida, básica o zwitteriónica con un contraión para crear una versión salina del fármaco. Se puede usar una amplia variedad de especies químicas en la reacción de neutralización. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen así las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales del ácido acético, ácido nítrico, ácido tartárico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico o ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o de colina. Aunque la mayoría de las sales de un principio activo dado son bioequivalentes, algunas pueden tener, entre otras, propiedades de solubilidad o biodisponibilidad incrementadas. La selección de la sal es ahora una operación estándar común en el proceso de desarrollo de fármacos como lo enseñaron H. Stahl y C. G Wermuth en su manual (25).

En una forma de realización más preferida, la designación de un compuesto está destinado a designar el compuesto como designado específicamente per se, así como cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización particular, se utiliza una formulación de liberación sostenida del compuesto.

- Como se divulga en los ejemplos, las moléculas de la invención tienen un efecto fuerte, inesperado, en los procesos biológicos implicados en la enfermedad de Parkinson y representan nuevos enfoques terapéuticos de la patología. En particular, las composiciones de la invención tienen un efecto fuerte e inesperado sobre la expresión, acumulación y agregación de alfa-sinucleína y, por lo tanto, representan nuevos enfoques terapéuticos de la EP.
- 5 Además, los fármacos y combinaciones de fármacos de la invención, in vitro, aumentan la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas o protegen su longitud de neuritas frente al estrés oxidativo e, in vivo, inducen un efecto protector sobre los síntomas motores y no motores de la EP. Por lo tanto, los enfoques terapéuticos de la invención son eficaces para la protección de células neuronales particularmente para la protección de neuronas dopaminérgicas en el cerebro medio y más particularmente en la sustancia nigra.
- 10 A este respecto, se divulga en este documento una composición para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en amilorida, amlexanox, bezafibrato, carbamazepina, gabapentina, ibudilast leflunomida, losartán, metimazol, naproxeno, nicardipina, nicergolina, perhexilina, pirimetamina, sulodexida, telmisartán, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida de los mismos.
- 15 Por ejemplo, la composición para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acamprosato, baclofeno, bufenina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dextromfeniramina, ifenprodil, metformina, moxonidina, mexiletina, nitrendipina, rilmenidina, torasemida y triamtereno, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida de los mismos.
- 20 Se proporciona un número CAS ilustrativo para cada uno de estos compuestos en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Nombre del fármaco	Número CAS
acamprosato	77337-76-9; 77337-73-6; 107-35-7; 3687-18-1
amilorida	2609-46-3; 2016-88-8; 17440-83-4
amlexanox	68302-57-8
baclofeno	1134-47-0; 66514-99-6; 69308-37-8; 70206-22-3; 63701-56-4; 63701-55-3; 847353-30-4
bezafibrato	41859-67-0
bufenina	447-41-6; 849-55-8
carbamazepina	298-46-4
carbetapentano	77-23-6; 1406-98-0; 23142-01-0; 1045-21-2
carvedilol	1196658-85-1; 610309-89-2; 374779-41-6; 72956-09-3
cimetidina	51481-61-9; 70059-30-2; 104057-02-5
cinacalcet	226256-56-0; 364782-34-3
ciprofibrato	52214-84-3
dextromfeniramina	132-21-8; 2391-03-9;
bromfeniramina	86-22-6; 980-71-2
gabapentina	60142-96-3; 478296-72-9
ibudilast	50847-11-5
ifenprodil	23210-56-2; 23210-58-4
leflunomida	75706-12-6
losartán	114798-26-4; 124750-99-8
metformina	1115-70-4; 657-24-9

Nombre del fármaco	Número CAS
metimazol	60-56-0
mexiletina	31828-71-4; 5370-01-4
moxonidina	75438-57-2; 75438-58-3
naproxeno	22204-53-1; 26159-34-2
nicardipina	55985-32-5; 54527-84-3
nicergolina	27848-84-6
nitrendipina	39562-70-4
perhexilina	6621-47-2; 6724-53-4
pirimetamina	58-14-0
rilmendina	54187-04-1; 85409-38-7
sulodexida	57821-29-1
telmisartán	144701-48-4
torasemida	56211-40-6; 72810-59-4
triamtereno	1226-52-4; 396-01-0

Teniendo en cuenta la red funcional de agregación de alfa-sinucleína establecida por los inventores, varias proteínas están involucradas en la agregación de alfa-sinucleína y, posteriormente, en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, de modo que las combinaciones de estos fármacos son particularmente ventajosas.

- 5 A este respecto, en una forma de realización particular, la presente invención se refiere más específicamente a composiciones que usan una combinación de fármacos que modulan la actividad de al menos dos proteínas distintas que participan en la red de agregación de alfa-sinucleína.

10 Las terapias combinatorias de la invención son eficaces para corregir las rutas moleculares de agregación de alfa-sinucleína. Por lo tanto, conducen a una mejora de la EP a través de su acción sobre los síntomas motores así como no motores de la enfermedad. Los enfoques terapéuticos de la invención proporcionan una protección neuronal eficaz, particularmente de las neuronas dopaminérgicas, contra la disfunción mitocondrial, daños por excitotoxicidad, neuroinflamación o apoptosis. Más particularmente, pueden proporcionar una protección de las neuronas de la sustancia nigra contra la toxicidad de la alfa-sinucleína agregada para reducir la tasa o el grado de pérdida de células dopaminérgicas y, por lo tanto, afectar el curso de la progresión de la enfermedad.

15 A este respecto, se divulga en este documento una composición que comprende una combinación de al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dexbromfeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmendina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados.

20 También se divulga en este documento una composición que comprende una combinación de al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, baclofeno, bufenina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dexbromfeniramina, ifenprodil, metformina, moxonidina, mexiletina, nitrendipina, rilmendina, torasemida y triamtereno, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados.

25 Por ejemplo, la composición comprende una combinación de al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, baclofeno, cinacalcet, mexiletina y torasemida, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados.

30 También se divulga en este documento una composición que comprende una combinación de al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato,

5 bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, desbromfeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartan, torasemida y triamtereno, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, para administración simultánea, separada o secuencial.

10 Más preferiblemente, la composición comprende una combinación de al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en carbetapentano, rilmenidina, acamprosato, baclofeno, bufenina, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dextromfeniramina, ifenprodil, metformina, moxonidina, mexiletina, nitrendipina, torasemida y triamtereno, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, para administración simultánea, separada o secuencial.

También se describe en este documento una composición que comprende una combinación de al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, baclofeno, cinacalcet, mexiletina y torasemida, o sales o profármacos o derivados de cualquiera pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, para administración simultánea, separada o secuencial.

15 Los inventores descubrieron además que la combinación de al menos una combinación de fármacos seleccionada del grupo que consiste en baclofeno y acamprosato, mexiletina y cinacalcet, o torasemida y baclofeno con fármaco(s) o combinación(es) de fármaco(s) descritos anteriormente puede potenciar su efecto terapéutico y conducir a composiciones aún más eficaces para su uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados.

20 Más preferiblemente, las composiciones de fármacos de la invención pueden comprender 1, 2, 3, 4 o 5 fármacos distintos, incluso más preferiblemente 2, 3 o 4 fármacos diferentes para el tratamiento combinatorio de la enfermedad de Parkinson (EP) o un trastorno relacionado en un sujeto con necesidad del mismo. En una forma de realización preferida, los fármacos de la invención se usan en combinación(es) para administración combinada, separada o secuencial, para proporcionar el efecto más eficaz.

25 En una forma de realización más preferida, las composiciones de esta invención, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados, comprenden al menos una de las siguientes combinaciones de fármacos, para la administración combinada, separada o secuencial:

- carbetapentano y rilmenidina,
- carbetapentano y carvedilol, o
- baclofeno y acamprosato y carbetapentano

30 También se divulga en este documento composiciones que comprenden al menos una de las siguientes combinaciones de fármacos, para la administración combinada, separada o secuencial:

- baclofeno y acamprosato
- mexiletina y cinacalcet,
- torasemida y baclofeno

35 - cimetidina y rilmenidina
 - rilmenidina y metformina,
 - rilmenidina y nitrendipina
 - metformina y nitrendipina

40 - baclofeno y acamprosato y rilmenidina,
 - baclofeno y acamprosato y nitrendipina o
 - baclofeno y acamprosato y leflunomida

45 También se divulga en este documento una composición que comprende al menos una de las siguientes combinaciones de fármacos, o sales o profármacos, derivados o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, los fármacos de cada una de dichas combinaciones son para administración simultánea, separada o secuencial

- baclofeno y acamprosato
- mexiletina y cinacalcet,

- torasemida y baclofeno,
 - carbetapentano y carvedilol,
 - cimetidina y rilmenidina,
 - rilmenidina y metformina,
- 5
- rilmenidina y nitrendipina,
 - metformina y nitrendipina,
 - baclofeno y acamprosato y rilmenidina
 - baclofeno y acamprosato y nitrendipina, o
 - baclofeno y acamprosato y leflunomida.
- 10
- Esta invención también divulga el uso de una composición como se definió anteriormente para la manufactura de un medicamento para tratar la EP o un trastorno relacionado.
- Como se indicó anteriormente, en una terapia de combinación de esta invención, los compuestos o fármacos pueden formularse juntos o por separado, y administrarse juntos, por separado o secuencialmente.
- 15
- Las composiciones de la invención típicamente comprenden uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, para uso en la presente invención, los fármacos o compuestos se mezclan usualmente con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- A este respecto, también se divulga en este documento un método para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el método mezclar los compuestos o combinaciones de compuestos anteriores con un excipiente o vehículo apropiado.
- 20
- A este respecto, también se divulga en este documento una composición, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados que comprende al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dexbromfeniramine, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina,
- 25
- pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto diferente seleccionado del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dexbromfeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina,
- 30
- micaxetina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida del mismo.
- También se divulga en este documento una composición, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados que comprende al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato,
- 35
- baclofeno, cinacalcet, mexiletina y torasemida, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto diferente seleccionado del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dexbromfeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina,
- 40
- nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida de los mismos.
- Por ejemplo, la composición, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados comprende baclofeno y acamprosato o sales, profármacos, derivados o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en amilorida, amlexanox, bezafibrato,
- 45
- bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dexbromfeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida de los mismos.
- 50
- También se describe en este documento una composición, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados que comprende mexiletina y cinacalcet o sales, profármacos, derivados o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol,

cimetidina, ciprofibrato, dextrófeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida de los mismos.

5 También se describe en este documento una composición, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados que comprende torasemida y baclofeno o sales, profármacos, derivados o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dextrófeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán y triamtereno, o una sal, profármaco, derivado de cualquier pureza química, o formulación de liberación sostenida de los mismos.

15 Aunque son muy efectivos in vitro e in vivo, dependiendo del sujeto o condición específica, los métodos, composiciones o terapias de combinación anteriores pueden usarse además en conjunción o asociación o combinación con fármacos o tratamientos adicionales.

20 Las terapias adicionales utilizadas en conjunción con fármaco(s) o combinación(es) de fármaco(s) según la presente invención, pueden comprender uno o más fármaco(s) que mejoren los síntomas de la enfermedad de Parkinson, uno o más fármaco(s) que podrían usarse para el tratamiento paliativo de la enfermedad de Parkinson o uno o más fármaco(s) actualmente evaluados en el marco de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Por lo tanto, las composiciones de la invención se pueden combinar con fármacos dopaminérgicos tales como los precursores de la dopamina (preferiblemente levodopa), agonistas del receptor de dopamina (preferiblemente pergolida, cabergolina, lisurida, pramipexol, ropinirol o apomorfina) o inhibidores de enzimas que metabolizan la dopamina (preferiblemente selegilina, rasagilina, tolcapona o entacapona).

25 Las composiciones de la invención también se pueden combinar con el tratamiento de los síntomas no motores de la EP, preferiblemente con la clozapina, desipramina, citalopram, nortriptilina, paroxetina, atomoxetina, venlafaxina, amantadina, donepezilo, rivastigmina o memantina.

30 A este respecto, un objeto adicional de esta invención se refiere a una composición, para uso en el tratamiento de la EP o trastornos relacionados, que comprende una composición como se definió anteriormente, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en levodopa, pergolida, cabergolina, lisurida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, selegilina, rasagilina, tolcapona, entacapona, clozapina, desipramina, citalopram, nortriptilina, paroxetina, atomoxetina, venlafaxina, amantadina, donepezilo, rivastigmina y memantina, o sales o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.

35 También se divulga en este documento una composición para uso en el tratamiento de la EP y trastornos relacionados, que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dextrófeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno o sal(es), profármaco(s), derivado(s) de cualquier pureza química, o formulación(es) de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en levodopa, pergolida, cabergolina, lisurida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, selegilina, rasagilina, tolcapona, entacapona, clozapina, desipramina, citalopram, nortriptilina, paroxetina, atomoxetina, venlafaxina, amantadina, donepezilo, rivastigmina y memantina, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.

45 También se divulga en este documento una composición para uso en el tratamiento de la EP y trastornos relacionados, que comprende al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dextrófeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno o sal(es), profármaco(s), derivado(s) de cualquier pureza química, o formulación(es) de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en levodopa, pergolida, cabergolina, lisurida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, selegilina, rasagilina, tolcapona, entacapona, clozapina, desipramina, citalopram, nortriptilina, paroxetina, atomoxetina, venlafaxina, amantadina, donepezilo, rivastigmina y memantina, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.

También se divulga en este documento una composición para uso en el tratamiento de la EP y trastornos relacionados, que comprende al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, baclofeno, bufenina, carbetapentano, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dextrófeniramina, ifenprodil,

5 metformina, moxonidina, mexiletina, nitrendipina, rilmenidina, torasemida y triamtereno, o sal(es), profármaco(s), derivado(s) de cualquier pureza química o formulación(es) de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en levodopa, pergolida, cabergolina, lisurida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, selegilina, rasagilina, tolcapona, entacapona, clozapina, desipramina, citalopram, nortriptilina, paroxetina, atomoxetina, venlafaxina, amantadina, donepezil, rivastigmina y memantina, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.

10 También se divulga en este documento una composición para uso en el tratamiento de la EP y trastornos relacionados, que comprende al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en acamprosato, baclofeno, cinacalcet, mexiletina y torasemida, o sal(es), profármaco(s), derivado(s) de cualquier pureza química, o formulación(es) de liberación sostenida de los mismos, en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en levodopa, pergolida, cabergolina, lisurida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, selegilina, rasagilina, tolcapona, entacapona, clozapina, desipramina, citalopram, nortriptilina, paroxetina, atomoxetina, venlafaxina, amantadina, donepezilo, rivastigmina y memantina, o sales o profármacos o derivados de cualquier pureza o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.

15 Por ejemplo, las composiciones divulgadas para uso en el tratamiento de la EP o de trastornos relacionados, comprenden al menos una de las siguientes combinaciones de fármacos, para la administración combinada, separada o secuencial:

- carbetapentano y rilmenidina y levodopa,
- cimetidina y rilmenidina y levodopa,
- 20 - rilmenidina y metformina y levodopa,
- rilmenidina y nitrendipina y levodopa,
- metformina y nitrendipina y levodopa,
- baclofeno y acamprosato y levodopa,
- mexiletina y cinacalcet y levodopa,
- 25 - torasemida y baclofeno y levodopa,
- baclofeno y acamprosato y leflunomida y levodopa,
- baclofeno y acamprosato y rilmenidina y levodopa.

30 La invención también se refiere a una composición que comprende al menos la siguiente combinación de fármacos, o sales, o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, los fármacos en cada una de dicha combinación son para la administración simultánea, separada o secuencial:

- carbetapentano y rilmenidina y levodopa.

También se divulga en este documento composiciones que comprenden al menos una de las siguientes combinaciones de fármacos, o sales, profármacos, derivados o formulaciones de liberación sostenida de los mismos: [

- 35 - cimetidina y rilmenidina y levodopa,
- rilmenidina y metformina y levodopa,
- rilmenidina y nitrendipina y levodopa,
- metformina y nitrendipina y levodopa,
- baclofeno y acamprosato y levodopa,
- 40 - mexiletina y cinacalcet y levodopa,
- torasemida y baclofeno y levodopa,
- baclofeno y acamprosato y leflunomida y levodopa,
- baclofeno y acamprosato y rilmenidina y levodopa.

45 En una forma de realización específica, cuando las composiciones o terapias de combinación de la invención comprenden el precursor de la dopamina, se pueden combinar además con al menos un compuesto seleccionado

de inhibidores de la dopa descarboxilasa periférica o inhibidores de la catecol-O-metil transferasa. Más particularmente, cuando las composiciones o terapias de combinación de la invención comprenden un precursor de dopamina, se pueden combinar además con al menos un compuesto seleccionado de carbidopa, benserazida o entacapona.

5 En otra forma de realización, las composiciones o terapias de combinación de la invención se pueden usar junto con la terapia quirúrgica para la enfermedad de Parkinson, tal como la estimulación cerebral profunda. Más particularmente, las terapias quirúrgicas son la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o del globo pálido interno.

10 A este respecto, la invención se refiere a una composición que comprende carbetapentano en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acamprosato, amilorida, amlexanox, baclofeno, bezafibrato, bufenina, carbamazepina, carvedilol, cimetidina, ciprofibrato, cinacalcet, dexbromfeniramina, gabapentina, ibudilast, ifenprodil, leflunomida, losartán, metformina, metimazol, moxonidina, mexiletina, naproxeno, nicardipina, nicergolina, nitrendipina, perhexilina, pirimetamina, rilmenidina, sulodexida, telmisartán, torasemida y triamtereno, o sal(es), o formulación(es) de liberación sostenida de la misma, para uso en combinación con la
15 estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o del globo pálido interno, en el tratamiento de la EP y trastornos relacionados.

Los síntomas motores de la EP pueden desarrollarse tarde cuando la denervación dopaminérgica del estriado y la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra ya se están produciendo ampliamente. Por lo tanto, el
20 tratamiento de la EP antes de la aparición de los síntomas motores y como prevención es esencial para alterar la progresión y el curso de la enfermedad.

A este respecto, en una forma de realización preferida, las composiciones o terapias de combinación anteriores se pueden usar para la prevención, profilaxis o retraso de los síntomas provocados por o de las causas de la enfermedad de Parkinson.

25 La combinación de la detección temprana de los síntomas no motores, más particularmente la anosmia, con técnicas de imagen (tecnología de emisión de un solo fotón por ordenador, Tomografía por Emisión de Positrones) para evaluar cambios en el transportador de dopamina estriatal puede ser un enfoque adecuado para identificar a pacientes en riesgo de la EP antes de la aparición de los síntomas motores, lo que permite el inicio temprano de la terapia neuroprotectora.

30 Algunos casos de la EP pueden atribuirse a mutaciones dentro de genes tales como SNCA (alfa-sinucleína), PRKN (parkin), LRRK2 (repetición de quinasa 2 rica en leucina), PINK1 (quinasa putativa 1 inducida por PTEN), DJ-1 y ATP13A2 y once loci génicos (PARK1-PARK11). A este respecto, en una forma de realización específica, la invención se refiere al uso de los métodos, composiciones o terapias de combinación anteriores para el tratamiento de la EP en un sujeto que tiene una mutación en al menos uno de los siguientes genes: SNCA, PRKN, LRRK2, PINK1, DJ-1, ATP13A2 y PARK1 a PARK11.

35 La exposición a altas concentraciones de o la exposición crónica a metales tales como manganeso, cobre o plomo, o productos químicos, tales como los pesticidas (por ejemplo, paraquat, rotenona y maneb), es probable que causen la EP o trastornos relacionados. A este respecto, en una forma de realización específica, la invención se refiere al uso de los métodos, composiciones o terapias de combinación anteriores en el tratamiento de la EP o trastornos
40 relacionados, en un sujeto expuesto, que se sospecha que ha estado expuesto o en riesgo de estar expuesto, a sustancias químicas o metales que se sabe son factores de riesgo para desarrollar la EP o trastornos relacionados. En una forma de realización preferida, los métodos, composiciones o terapias de combinación anteriores pueden usarse en un sujeto que está en riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson o los síntomas asociados con la enfermedad de Parkinson.

45 La terapia según la invención se puede proporcionar en el hogar, el consultorio del médico, una clínica, el departamento ambulatorio de un hospital o un hospital, para que el médico pueda observar los efectos de la terapia de cerca y hacer los ajustes que sean necesarios.

La duración de la terapia depende de la etapa de la enfermedad que se trata, la edad y el estado del paciente, y cómo responde el paciente al tratamiento. La dosificación, la frecuencia y el modo de administración de cada
50 componente de la combinación se pueden controlar de forma independiente. Por ejemplo, un fármaco se puede administrar por vía oral, mientras que el segundo fármaco se puede administrar por vía intramuscular. La terapia combinada se puede administrar en ciclos intermitentes que incluyen periodos de descanso para que el cuerpo del paciente tenga la oportunidad de recuperarse de cualquier efecto secundario aún imprevisto. Los fármacos también se pueden formular juntos de manera que una administración administre todos los fármacos.

55 La administración de cada fármaco de la combinación puede ser mediante cualquier medio adecuado que produzca una concentración del fármaco que, combinado con el otro componente, es capaz de mejorar la condición del paciente o de manera eficiente tratar la enfermedad o trastorno.

Si bien es posible que la combinación de fármacos se administre como los productos químicos puros, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica, también denominada en este contexto como una formulación farmacéutica. Las posibles composiciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica (que incluye la transdérmica, bucal y sublingual) o parenteral (que incluye la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

Más comúnmente estas formulaciones farmacéuticas se prescriben al paciente en "paquetes de paciente" que contienen un número de unidades de dosificación u otros medios para la administración de una dosis unitaria medida para el uso durante un periodo de tratamiento definido en un solo paquete, generalmente un envase blíster. Los paquetes de paciente tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales, en las que un farmacéutico divide el suministro de un producto farmacéutico de un paciente a partir de un suministro a granel, en que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete del paciente, que normalmente falta en las prescripciones tradicionales. La inclusión de un prospecto ha demostrado mejorar el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico. Por lo tanto, la invención incluye además una formulación farmacéutica, como se describe anteriormente en este documento, en combinación con material de envasado adecuado para dichas formulaciones. En un paquete de paciente de este tipo, el uso previsto de una formulación para el tratamiento combinado puede inferirse mediante instrucciones, instalaciones, disposiciones, adaptaciones y/o otros medios para ayudar a usar la formulación de la forma más adecuada para el tratamiento. Tales medidas hacen que el paquete de paciente sea específicamente adecuado y adaptado para su uso para el tratamiento con la combinación de la presente invención. El fármaco puede estar contenido, en cualquier cantidad apropiada, en cualquier sustancia portadora adecuada. El fármaco puede estar presente en una cantidad de hasta 99% en peso del peso total de la composición. La composición puede proporcionarse en una forma de dosificación que sea adecuada para la vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular), rectal, cutánea, nasal, vaginal, inhalante, de la piel (parche) u ocular. Por lo tanto, la composición puede estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles que incluyen hidrogeles, pastas, ungüentos, cremas, emplastos, empapadores, dispositivos de administración osmótica, supositorios, enemas, inyectables, implantes, pulverizadores o aerosoles.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular según la práctica farmacéutica convencional (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª edición), A. R. Gennaro editor, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 y la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Swarbrick y J. C. Boylan editores, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York). Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular para liberar el fármaco activo sustancialmente inmediatamente tras la administración o en cualquier periodo de tiempo o tiempo predeterminado después de la administración.

Las formulaciones de liberación controlada incluyen (i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un período de tiempo prolongado; (ii) formulaciones que después de un tiempo de retraso predeterminado crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un período de tiempo prolongado; (iii) formulaciones que mantienen la acción del fármaco durante un período de tiempo predeterminado manteniendo un nivel de fármaco relativamente constante y efectivo en el cuerpo con la minimización concomitante de los efectos secundarios indeseables asociados con las fluctuaciones en el nivel del plasma de la sustancia del fármaco activo; (iv) formulaciones que localizan la acción del fármaco mediante, por ejemplo, la colocación espacial de una composición de liberación controlada adyacente a o en el tejido u órgano enfermo; y (v) formulaciones que dirigen la acción del fármaco usando portadores o derivados químicos para administrar el fármaco a un tipo de célula diana específico.

La administración de los fármacos en forma de una formulación de liberación controlada es especialmente preferida en casos en los que el fármaco tiene (i) un índice terapéutico estrecho (es decir, la diferencia entre la concentración plasmática que conduce a efectos secundarios nocivos o reacciones tóxicas y la concentración plasmática que conduce a un efecto terapéutico es pequeña, en general, el índice terapéutico, IT, se define como la relación entre la mediana de la dosis letal (DL50) y la mediana de la dosis eficaz (ED50)); (ii) una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal; o (iii) una semivida biológica muy corta, por lo que se requiere una dosificación frecuente durante el día para mantener el nivel plasmático a un nivel terapéutico.

Cualquiera de un número de estrategias puede llevarse a cabo con el fin de obtener una liberación controlada en la que la tasa de liberación es mayor que la tasa de metabolismo del fármaco en cuestión. La liberación controlada se puede obtener mediante la selección apropiada de diversos parámetros e ingredientes de formulación, que incluyen, por ejemplo, diversos tipos de composiciones y recubrimientos de liberación controlada. Por lo tanto, el fármaco se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, tras la administración, libera el fármaco de forma controlada (composiciones de comprimidos o cápsulas de una o múltiples unidades, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches, y liposomas).

Formas de dosificación sólidas para uso oral

Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen la composición de la invención en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, la sacarosa, celulosa microcristalina, almidones que incluyen el almidón de patata,

5 carbonato de calcio, cloruro de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes de granulación y disgregación (por ejemplo, derivados de celulosa que incluyen la celulosa microcristalina, almidones que incluyen el almidón de patata, croscarmelosa de sodio, alginatos o ácido algínico); aglutinantes (por ejemplo, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, ácido esteárico, sílices o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, y agentes tamponantes.

10 Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. El recubrimiento puede adaptarse para liberar la sustancia activa del fármaco en un patrón predeterminado (por ejemplo, para lograr una formulación de liberación controlada) o puede adaptarse para no liberar la sustancia del fármaco activo hasta después del paso del estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (por ejemplo, basado en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (por ejemplo, basado en un copolímero de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, goma laca y/o etilcelulosa). Se puede emplear un material de retraso tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

20 Las composiciones de comprimidos sólidos pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos indeseados (por ejemplo, degradación química previa a la liberación de la sustancia farmacológica activa). El recubrimiento puede aplicarse sobre la forma de dosificación sólida de una manera similar a la descrita en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

25 Los fármacos se pueden mezclar juntos en el comprimido, o se pueden dividir. Por ejemplo, un primer fármaco está contenido en el interior del comprimido, y un segundo fármaco está en el exterior, de manera que una porción sustancial del segundo fármaco se libera antes de la liberación del primer fármaco.

30 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como comprimidos masticables, o como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, almidón de patata, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, parafina líquida o aceite de oliva. Los polvos y granulados se pueden preparar usando los ingredientes mencionados anteriormente bajo comprimidos y cápsulas de una manera convencional.

Las composiciones de liberación controlada para uso oral pueden, por ejemplo, construirse para liberar el fármaco activo controlando la disolución y/o la difusión de la sustancia activa del fármaco.

35 La liberación controlada por disolución o difusión se puede lograr mediante el recubrimiento apropiado de un comprimido, cápsula, pelet o formulación granulada de los fármacos, o incorporando el fármaco en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente y/o, por ejemplo, goma laca, cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-poliláctico, acetato-butirato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, etilenglicol metacrilato, y/o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triestearato de glicerilo, metacrilato de metilo y acrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno y/o fluorocarbonos halogenados.

40 Una composición de liberación controlada que contiene uno o más de los fármacos de las combinaciones reivindicadas puede estar también en la forma de un comprimido o cápsula flotante (es decir, un comprimido o cápsula que, tras administración oral, flota en la parte superior del contenido gástrico por un cierto período de tiempo). Se puede preparar una formulación de comprimido flotante del(de los) medicamento(s) mediante la granulación de una mezcla del(de los) fármaco(s) con excipientes y 20-75% p/p de hidrocoloides, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Los gránulos obtenidos pueden después comprimirse en comprimidos. En contacto con el jugo gástrico, el comprimido forma una barrera de gel sustancialmente impermeable al agua alrededor de su superficie. Esta barrera de gel participa en el mantenimiento de una densidad de menos de uno, lo que permite que el comprimido permanezca flotante en el jugo gástrico.

55 Líquidos para administración oral

Los polvos, polvos dispersables o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua son formas de dosificación convenientes para la administración oral. La formulación en forma de suspensión proporciona el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de

suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, y alginato de sodio.

Composiciones parenterales

5 La composición farmacéutica se puede administrar también parenteralmente mediante inyección, infusión o implantación (intravenosa, intramuscular, subcutánea, o similares) en formas de dosificación, formulaciones, o mediante dispositivos o implantes de liberación adecuados que contienen portadores y adyuvantes convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. La formulación y preparación de tales composiciones es bien conocida por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Las composiciones para uso parenteral se pueden proporcionar en formas de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas de dosis única), o en viales que contienen varias dosis y a los que se puede añadir un conservante adecuado (véase a continuación). La composición puede estar en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de administración para la implantación o puede presentarse como un polvo seco para ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Además del(los) fármaco(s) activo(s), la composición puede incluir vehículos y/o excipientes adecuados parenteralmente aceptables. El(los) fármaco(s) activo(s) se pueden incorporar en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o similares para liberación controlada. La composición puede incluir agentes de suspensión, solubilización, estabilización, ajuste del pH y/o de dispersión.

10 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar en la forma adecuada para la inyección estéril. Para preparar dicha composición, el(los) fármaco(s) activo(s) adecuado(s) se disuelven o suspenden en un vehículo líquido parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, agua ajustada a un pH adecuado mediante la adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido sódico o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. La formulación acuosa también puede contener uno o más conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo). En los casos en que uno de los fármacos es escasa o ligeramente soluble en agua, se puede añadir un agente de solubilización o mejora de la disolución, o el disolvente puede incluir de 10-60% p/p de propilenglicol o similares. Las composiciones parenterales de liberación controlada pueden estar en forma de suspensiones acuosas, microesferas, microcápsulas, microesferas magnéticas, soluciones oleosas, suspensiones oleosas o emulsiones. Alternativamente, el(los) fármaco(s) activo(s) pueden incorporarse en vehículos, liposomas, nanopartículas, implantes o dispositivos de infusión biocompatibles. Los materiales para uso en la preparación de microesferas y/o microcápsulas son, por ejemplo, polímeros biodegradables/bioerosionables tales como poligalactina, poli(cianoacrilato de isobutilo), y poli(2-hidroxiethyl-L-glutamina). Los vehículos biocompatibles que pueden usarse cuando se formula una formulación parenteral de liberación controlada son carbohidratos (por ejemplo, dextranos), proteínas (por ejemplo, albúmina), lipoproteínas o anticuerpos. Los materiales para uso en implantes pueden ser no biodegradables (por ejemplo, polidimetil siloxano) o biodegradables (por ejemplo, poli(caprolactona), poli(ácido glicólico) o poli(orto ésteres)).

35 Rutas alternativas

Aunque menos preferidas y menos convenientes, se pueden contemplar otras rutas de administración, y por lo tanto otras formulaciones. A este respecto, para la aplicación rectal, formas de dosificación adecuadas para una composición incluyen supositorios (tipo emulsión o suspensión), y cápsulas de gelatina rectal (soluciones o suspensiones). En una formulación de supositorio típica, el(los) fármaco(s) activo(s) se combinan con una base de supositorio farmacéuticamente aceptable apropiada tal como manteca de cacao, ácidos grasos esterificados, gelatina glicerina y diversas bases solubles o dispersables en agua como polietilenglicoles. Se pueden incorporar diversos aditivos, potenciadores o tensioactivos.

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar también tópicamente sobre la piel para la absorción percutánea en formas de dosificación o formulaciones que contienen vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, convencionales, no tóxicos, incluyendo microesferas y liposomas. Las formulaciones incluyen cremas, ungüentos, lociones, linimentos, geles, hidrogeles, soluciones, suspensiones, barras, aerosoles, pastas, emplastos y otros tipos de sistemas de administración transdérmica de fármacos. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes tamponantes, conservantes, humectantes, potenciadores de la penetración, agentes quelantes, agentes formadores de geles, bases de ungüentos, perfumes y agentes protectores de la piel. Los conservantes, humectantes, y potenciadores de la penetración pueden ser parabenos, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, y cloruro de benzalconio, glicerina, propilenglicol, urea, etc. Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para la administración tópica en la piel pueden ser también utilizadas en conexión con la administración tópica sobre o cerca de la parte del cuerpo que se va a tratar. Las composiciones se pueden adaptar para aplicación directa o para aplicación por medio de dispositivos especiales de administración de fármacos tales como vendajes o alternativamente yesos, almohadillas, esponjas, tiras u otras formas de material flexible adecuado.

Dosis y duración del tratamiento

Se apreciará que los fármacos de la combinación se pueden administrar de forma concomitante, ya sea en la misma o diferente formulación farmacéutica o secuencialmente. Si hay administración secuencial, el retraso en la

- 5 administración del segundo ingrediente activo (o adicional) no debe ser tal que se pierda el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. Un requisito mínimo para una combinación según esta descripción es que la combinación debe ser para uso combinado con el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. El uso previsto de una combinación puede inferirse por las instalaciones, disposiciones, adaptaciones y/o otros medios para ayudar a usar la combinación según la invención.
- Las cantidades terapéuticamente eficaces de los fármacos en una combinación de esta invención incluyen, por ejemplo, cantidades que son eficaces para reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson, detener o retrasar la progresión de la enfermedad una vez que se ha convertido en clínicamente manifestada, o prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad
- 10 Aunque los fármacos activos de la presente invención se pueden administrar en dosis divididas, por ejemplo, dos o tres veces al día, se prefiere una dosis diaria única de cada fármaco en la combinación, con una sola dosis diaria de todos los medicamentos en una única composición farmacéutica (forma de dosificación unitaria) siendo la más preferida.
- 15 La administración puede ser de una a varias veces al día durante varios días a varios años, e incluso puede ser durante la vida del paciente. La administración crónica o al menos periódicamente repetida a largo plazo está indicada en la mayoría de los casos.
- El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades discretas físicamente (tales como cápsulas, comprimidos, o cilindros de jeringa cargada) adecuadas como dosis unitarias para seres humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo o materiales calculados para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido.
- 20 La cantidad de cada fármaco en una composición de dosificación unitaria preferida depende de varios factores, incluyendo el método de administración, el peso corporal y la edad del paciente, el estadio de la enfermedad, y el riesgo de efectos secundarios potenciales teniendo en cuenta el estado de salud general de la persona a ser tratada. Además, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo sobre el perfil farmacocinético, farmacodinámico o de eficacia terapéutica) sobre un paciente en particular puede afectar la dosificación utilizada.
- 25 Excepto cuando se responde a casos especialmente deteriorados, donde pueden requerirse dosis más altas, la dosis preferida de cada fármaco en la combinación generalmente estará dentro del intervalo de dosis no superiores a la dosis generalmente prescrita para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo o comprobada como segura en estudios clínicos de fase 3.
- 30 Una notable ventaja de la invención es que cada compuesto puede ser utilizado a dosis bajas en una terapia de combinación, mientras que produce, en combinación, un beneficio clínico sustancial para el paciente. La terapia de combinación puede de hecho ser eficaz a dosis en las que los compuestos tienen un efecto individual bajo o nulo. Por consiguiente, una ventaja particular de la invención radica en la capacidad de usar dosis subóptimas de cada compuesto, es decir, dosis que son inferiores a las dosis terapéuticas generalmente prescritas, preferiblemente 1/2
- 35 de dosis terapéuticas, más preferiblemente 1/3, 1/4, 1/5, o incluso más preferiblemente 1/10 de las dosis terapéuticas. En ejemplos particulares, se usan dosis tan bajas como 1/20, 1/30, 1/50, 1/100, o incluso menores, de las dosis terapéuticas.
- A dichas dosis subterapéuticas, los compuestos no mostrarían ningún efecto secundario, mientras que la(s) combinación(es) según la invención son completamente eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 40 La dosificación más preferida corresponde a cantidades desde 1% hasta 50% de las habitualmente prescritas para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.
- La dosificación más preferida puede corresponder a cantidades del 1% hasta el 10% de las habitualmente prescritas para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.
- 45 Ejemplos específicos de las dosis de fármacos (cantidad equivalente a molécula activa) para uso en la invención se proporcionan a continuación:
- acamprosato por vía oral de aproximadamente 1 mg a 500 mg por día,
 - amilorida por vía oral de aproximadamente 25 µg a 2 mg por día,
 - amlexanox por vía oral de aproximadamente 0,75 mg a 15 mg por día,
 - baclofeno por vía oral de aproximadamente 0,01 mg a 150 mg por día,
 - 50 - bezafibrato por vía oral de aproximadamente 2 mg a 60 mg por día,
 - bufenina por vía oral de aproximadamente 0,12 mg a 4,8 mg por día,
 - carbamazepina por vía oral de aproximadamente 0,6 mg a 600 mg por día,

- carbetapentano por vía oral de aproximadamente 0,6 mg a 18 mg por día,
- carvedilol por vía oral de aproximadamente 62,5 µg a 5 mg por día,
- cimetidina por vía oral de aproximadamente 4 mg a 160 mg por día,
- cinacalcet por vía oral de aproximadamente 0,3 mg a 36 mg por día,
- 5 - ciprofibrato por vía oral de aproximadamente 1 mg a 10 mg por día,
- dexbromfeniramina por vía oral de aproximadamente 0,06 mg a 1,2 mg por día,
- gabapentina por vía oral de aproximadamente 3 mg a 360 mg por día,
- ibudilast por vía oral de aproximadamente 0,2 mg a 3 mg por día,
- ifenprodil por vía oral de aproximadamente 0,4 mg a 6 mg por día,
- 10 - leflunomida por vía oral de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg por día,
- losartán por vía oral de aproximadamente 0,125 mg a 10 mg por día,
- metformina por vía oral de aproximadamente 5 mg a 300 mg por día,
- metimazol por vía oral de aproximadamente 0,05 mg a 6 mg por día,
- mexiletina por vía oral de aproximadamente 6 a 120 mg por día,
- 15 - moxonidina por vía oral de aproximadamente 2 µg a 60 µg por día,
- naproxeno por vía oral de aproximadamente 5 mg a 150 mg por día
- nifedipina por vía oral de aproximadamente 6 mg a 12 mg por día,
- nicergolina por vía oral de aproximadamente 0,6 mg a 6 mg por día,
- nitrendipina por vía oral de aproximadamente 1 mg a 4 mg por día,
- 20 - perhexilina por vía oral de aproximadamente 1 mg a 40 mg por día,
- pirimetamina por vía oral de aproximadamente 0,75 mg a 7,5 mg por día,
- rilmenidina por vía oral de aproximadamente 10 µg a 200 µg por día,
- sulodexida por vía oral de aproximadamente 0,05 mg a 40 mg por día,
- telmisartan por vía oral de aproximadamente 4 mg a 8 mg por día,
- 25 - torasemida por vía oral de aproximadamente 0,05 a 4 mg por día,
- triamtereno por vía oral de aproximadamente 1,5 mg a 25 mg por día.

EJEMPLOS

30 Todos los procedimientos con animales se han llevado a cabo de conformidad con la legislación y regulaciones existentes (Decreto N° 87-848 del 19 de octubre de 1987: implementado en abril de 1988, se incorporó la Directiva 86/609/EC a la legislación francesa, modificada por el Decreto N° 2001-464 de 29 de mayo de 2001 y mediante Decisión del 20 de junio de 2001).

I. Efecto de la acumulación de alfa-sinucleína en un cultivo mesencefálico

I.1. Cultivos primarios de neuronas dopaminérgicas

35 Las neuronas dopaminérgicas de rata se cultivan como se describe por Widmer et al., 2000 (29). Brevemente, los fetos de rata en el estado de día embrionario (15 días de gestación) se sacan de las ratas hembras muertas por dislocación cervical. Las áreas ventrales mesencefálicas se diseccionan en medio de Eagle modificado de Dulbecco frío (DMEM; GIBCO), y las suspensiones celulares se preparan según los procedimientos publicados. En resumen, las piezas de tejido se lavan dos veces en DMEM y luego se disocian mecánicamente en 2 ml de medio de cultivo pipeteando suavemente a través de una pipeta estéril de 1 ml. Inmediatamente después de esta trituración, se
40 añaden aproximadamente 10 ml de medio y las piezas de tejido no dispersas se dejan sedimentar. La mayor parte del sobrenadante, que contenía las células individuales, se transfiere luego a un segundo tubo. Se dejan

aproximadamente 1,5 ml de medio en el tubo para una segunda trituración. Las células se centrifugan y resuspenden en 2 ml de DMEM. Las células se siembran a una densidad de 35000 células/pocillo en placas de 96 pocillos (los pocillos se recubren previamente con poli-L-lisina).

5 Las neuronas se cultivan en medio de cultivo que contiene 55% de DMEM, 32,5% de solución salina equilibrada de Hanks, 1,5% de glucosa, 10% de suero de ternera fetal, y 1% de Hepes 0,01 M. Los antibióticos están presentes durante los primeros 4 días. Las células se incuban a 37° C en una atmósfera humidificada de 95% de aire/5% de CO2. El medio se cambia 24 horas después de la siembra y, posteriormente, cada dos días.

I.2. Intoxicación con 6OHDA y doble tinción

10 En resumen, en el día 6 de cultivo, se retira el medio y se añade medio fresco con o sin 6OHDA (20 µM). 6OHDA (oxidopamina o 6-hidroxidopamina) es una neurotoxina que mata selectivamente a las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas.

Los compuestos de prueba se añaden al mismo tiempo que 6OHDA y se dejan durante 48 horas.

15 Después de 48 horas de intoxicación, las células se fijan mediante una solución de paraformaldehído al 4% durante 30 minutos. Después de un lavado con PBS, los cultivos se incuban en un tampón de bloqueo (suero de cabra normal al 5%, Triton X-100 al 0,05% en PBS) durante 30 minutos. A continuación, los cultivos se incuban durante la noche con anticuerpo anti-α-sinucleína de ratón diluido en tampón de bloqueo. Después del lavado, los cultivos se incuban con anticuerpo de cabra anti-ratón biotinilado durante 2 horas seguido de incubación con estreptavidina con rojo Texas durante 1 hora. Para la inmunotinción fluorescente doble, los cultivos se incuban adicionalmente con anticuerpo de conejo anti-tirosina hidroxilasa (TH) durante la noche, seguido de anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con FITC durante 1 hora.

20

I.3. Resultados

Los ensayos in vitro se llevan a cabo con varios fármacos y combinaciones de fármacos. Los fármacos y combinaciones de fármacos de la invención inducen una reducción de la acumulación de alfa-sinucleína en las células inducida por 6-OHDA en comparación con las condiciones de control.

25

Reducción de la acumulación de alfa-sinucleína en las células	
No tratadas	-
acamprosato	+
baclofeno	+
bufenina	+
carbetapentano	+
carvedilol	+
cimetidina	+
cinacalcet	+
ciprofibrato	+
dexbromfeniramina	+
ifenprodil	+
leflunomida	+
metformina	+
mexiletina	+
moxonidina	+
nitrendipina	+
rilmenidina	+

Reducción de la acumulación de alfa-sinucleína en las células

torasemida	+
triamtereno	+

II. Efecto sobre la supervivencia de neuronas dopaminérgicas y la longitud de neurita

II.1. Cultivos primarios de neuronas dopaminérgicas

Las neuronas dopaminérgicas se cultivan como se describió previamente (I.1).

5 II.2. Métodos de inmunotinción de neuronas dopaminérgicas y análisis

En resumen, en el día 5 de cultivo, el medio se retira y se sustituye por medio fresco suplementado con o sin 6OHDA a 60 µM.

Los compuestos de ensayo se añaden al mismo tiempo que el 6OHDA y se dejan durante 48 horas.

10 Después de 48 horas de intoxicación, las células se fijan mediante una solución de paraformaldehído al 4% durante 30 minutos a temperatura ambiente.

15 Las células mesencefálicas fijas en cubreobjetos se lavan con PBS antes de la inmunotinción, y son tratadas previamente con peróxido de hidrógeno al 1% durante 15 minutos para eliminar la actividad peroxidasa endógena. A continuación, se incuban con anticuerpo de conejo anti-tirosina hidroxilasa (TH) (dilución 1:2000) durante la noche a 25° C en presencia de Triton X-100 al 0,3% y suero de cabra normal. Se incuban con una IgG anti-conejo biotinilada (dilución 1:200) durante 90 minutos, y con ABC (Complejo Avidina-Biotina-Peroxidasa) (dilución 1:100) durante 1 hora a temperatura ambiente. La actividad de la peroxidasa se visualiza incubando secciones con DAB (3,3'-diaminobencidina) en solución salina tamponada con tris 0,05 M (pH 7,6). Después de varios enjuagues con PBS, las muestras se montan en rodajas recubiertas de gelatina, se deshidratan y se cubren con cubreobjetos en medio histomount. La cuantificación de células dopaminérgicas mesencefálicas viables primarias se realiza contando el número de células inmunorreactivas TH en cada cubreobjetos. Los datos se expresan en porcentaje de las condiciones de control.

20 II.3. Resultados

25 Los ensayos in vitro se llevan a cabo con varios fármacos y combinaciones de fármacos. Los fármacos y las combinaciones de fármacos de la invención inducen un aumento de la supervivencia neuronal y una protección de la longitud de las neuritas en el cultivo mesencefálico tratado con 6OHDA en comparación con las condiciones de control. Las combinaciones enumeradas en la siguiente tabla tienen un efecto protector particular.

Aumento de la supervivencia neuronal

carbetapentano y rilmenidina	+
baclofeno y acamprosato	+
mexiletina y cinacalcet	+
torasemida y baclofeno	+
carbetapentano y carvedilol	+
cimetidina y rilmenidina	+
rilmenidina y metformina	+
rilmenidina y nitrendipina	+
metformina y nitrendipina	+

III. Efecto sobre la pérdida dopaminérgica in vivo y síntomas motores

30 III.1. Animales y procedimiento quirúrgico

Los experimentos se realizan como se describe en Decressac et al., 2012 (27). Brevemente, ratas hembras adultas, de 225-250 g en el momento de la cirugía, se alojan de dos a tres por jaula con acceso ad libitum a comida y agua durante un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

5 Todos los procedimientos quirúrgicos se realizan bajo anestesia general usando una mezcla 20:1 de citrato de fentanilo (fentanilo) e hipoclorito de medetomidin (Dormitor) inyectada i.p. Las ratas se colocan en un marco estereotáxico y se inyecta 6-OHDA utilizando una jeringa Hamilton de 10 µl equipada con un capilar de vidrio (diámetro exterior de 250 µm).

10 Se obtiene una lesión parcial de la vía nigro-estriatal por inyección de 2×7 µg de 6-OHDA en el estriado en las siguientes coordenadas: antero-posterior: +1,2 mm, medio-lateral: -2,5 mm, dorso-ventral: -5,0 mm y antero-posterior: +0,2 mm, medio-lateral: -3,8 mm, dorso-ventral: -5,0 mm (7 µg/3 µl por lugar; 0,2 µl/min).

III.2. Tratamiento con fármaco(s)

En el día -1, es decir, 24 horas antes de la inyección de 6-OHDA, se administran fármacos, combinaciones de fármacos o la solución del vehículo por vía oral por sonda nasogástrica dos veces al día (a las 8:00 de la mañana. y 6:00 de la tarde).

15 Entre el día 0 y el día 18, los fármacos, combinaciones de fármacos o la solución del vehículo se administran por vía oral por sonda una o dos veces al día (a las 8:00 de la mañana. y 6:00 de la tarde). Los fármacos se solubilizan en agua y se preparan recién justo antes de cada administración por sonda nasogástrica.

III.3. Pruebas de conducta

20 La evaluación de la función de conducta se realiza 1 semana antes, y 3 y 8 semanas después de la inyección de 6-OHDA usando cuatro pruebas diferentes. Las pruebas se realizan en el siguiente orden:

Prueba del cilindro: las ratas se prueban para la asimetría de uso de la extremidad anterior mediante la prueba de cilindro y para el comportamiento de rotación inducido por la anfetamina, como se ha descrito previamente (30). Para la prueba del cilindro, las ratas se colocan en un cilindro de vidrio, se cuentan un total de 20 toques de las patas delanteras y se determina el porcentaje de toques de la pata izquierda.

25 Prueba de escalonamiento: los animales se prueban para la acinesia de la extremidad anterior usando la prueba de escalonamiento como se ha descrito anteriormente (28). En los 2 días anteriores a la prueba, los animales son manejados por el experimentador para familiarizarlos con el procedimiento de prueba. La prueba se realiza en tres días consecutivos por un experimentador que desconoce la identidad grupal de las ratas evaluadas. Brevemente, la rata es sostenida por el experimentador que fija ambas extremidades traseras con una mano y la extremidad anterior no para ser monitorizada con la otra, mientras que la pata delantera libre está tocando la mesa. El número de pasos de ajuste se cuenta mientras la rata se mueve hacia los lados a lo largo de la superficie de la mesa (90 cm en 5 segundos), en la dirección de la derecha. Este procedimiento se repite dos veces para cada extremidad anterior. El promedio de los datos obtenidos en tres días de prueba constituyó la variable dependiente final.

35 Prueba de evitación pasiva: el aparato es una caja de dos compartimentos (15 × 20 × 15 cm de altura) con uno iluminado con paredes de cloruro de polivinilo blanco y el otro oscurecido con paredes de cloruro de polivinilo negro y un suelo de rejilla. Una puerta de guillotina separa cada compartimento. Una lámpara de 60 W colocada a 40 cm por encima del aparato ilumina el compartimento blanco durante el experimento. Descargas plantares desordenadas (0,3 mA durante 3 segundos) pueden ser entregadas al piso de la rejilla usando un codificador de generador de choque (Lafayette Instruments, Lafayette, Estados Unidos). La puerta de guillotina se cierra inicialmente durante la sesión de entrenamiento. Cada ratón se coloca en el compartimento blanco. Después de 5 segundos, la puerta se levanta. Cuando el ratón entra en el compartimento oscurecido y coloca todas sus patas en el suelo de rejilla, la puerta se cierra y la descarga plantar se libera durante 3 segundos. Se registra la latencia paso a paso, es decir, la latencia utilizada para ingresar al compartimento oscurecido y el número de vocalizaciones. La prueba de retención se lleva a cabo 24 horas después del entrenamiento. Cada ratón se coloca nuevamente en el compartimento blanco. 40 Después de 5 segundos, las puertas se elevan, la latencia paso a paso y la latencia de escape, es decir, el tiempo dedicado a regresar al compartimento blanco, se graban hasta 300 segundos.

II.4. Resultados

50 Los ensayos in vivo se llevaron a cabo con fármacos o combinaciones de fármacos. Los fármacos y las combinaciones de fármacos de la invención inducen una mejora en los síntomas motores y no motores de la EP en comparación con las ratas no tratadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Lau, L.M. y M.M. Breteler, Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006. 5(6): páginas 525-35.
2. Samii, A., J.G. Nutt, y B.R. Ransom, Parkinson's disease. *Lancet*, 2004. 363(9423): páginas 1783-93.
- 5 3. Savitt, J.M., V.L. Dawson y T.M. Dawson, Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest*, 2006. 116(7): páginas 1744-54.
4. Schapira, A.H. y P. Jenner, Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011. 26(6): páginas 1049-55.
5. Gao, H.M. y J.S. Hong, Gene-environment interactions: key to unraveling the mystery of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 2011. 94(1): páginas 1-19.
- 10 6. Abbott, A., levodopa: the story so far. *Nature*, 2010. 466(7310): páginas S6-7.
7. Rascol, O., et al., Milestones in Parkinson's disease therapeutics. *Mov Disord*, 2011. 26(6): páginas 1072-82.
8. Obeso, J.A., et al., Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med*, 2010. 16(6): páginas 653-61.
9. Etmayer, P., Amidon, G.L., Clement, B. & Testa, B. Lessons learned from marketed and investigational prodrugs. *J. Med Chem.* 47, 2393-2404 (2004).
- 15 10. Beaumont, K., Webster, R., Gardner, I. y Dack, K. Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: challenges to the discovery scientist. *Curr. Drug Metab.* 4, 461-485 (2003).
11. Heimbach, T. et al. Enzyme-mediated precipitation of parent drugs from their phosphate prodrugs. *Int. J. Pharm.* 261, 81-92 (2003).
- 20 12. Yang, C.Y., Dantzig, A.H. y Pidgeon, C. Intestinal peptide transport systems and oral drug availability. *Pharm. Res.* 16, 1331-1343 (1999).
13. Steffansen, B. et al. Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 3-16 (2004).
14. Stella, V. et al. Prodrugs: Challenges and Rewards (AAPS, Nueva York, 2007).
- 25 15. Wermuth, CG. *The Practice of Medicinal Chemistry* (Hardbound, 2003). Parte VI, Capítulo 33: Designing prodrugs and bioprecursors.
16. Pezron, I. et al. Prodrug strategies in nasal drug delivery. *Expert Opin. Ther. Pat.*, Vol. 12, Nº. 3, 331-340 (2002).
17. Stella, V. J. Prodrugs as therapeutics. *Expert Opin. Ther. Pat.* 14, 277-280 (2004).
18. Stella, V. J. y Nti-Addae, K. W. Prodrug strategies to overcome poor water solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 677-694 (2007).
- 30 39. Higuchi, T.; Stella, V. editores. *Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems*. Serie de Simposios de ACS. American Chemical Society: Washington, DC (1975). 31.
20. Roche, E. B. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs. American Pharmaceutical Association: Washington, DC (1977).
- 35 21. Lal, R., et al., Arbaclofen placarbil, a novel R-baclofen prodrug: improved absorption, distribution, metabolism, and elimination properties compared with R-baclofen. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009. 330(3): páginas 911-21.
22. Feng Xu, Ge Peng, Thu Phan, Usha Dilip, Jian Lu Chen, Tania Chernov-Rogan, Xuexiang Zhang, Kent Grindstaff, Thamil Annamalai, Kerry Koller, Mark A. Gallop, David J. Wustrow, Discovery of a novel potent GABAB receptor agonist; *Bioorg Med Chem Lett.* 2011 Nov 1; 21 (21): 6582-5.)
23. Andrew R. Leach, Valerie J. Gillet. *An Introduction to Chemoinformatics*. Springer 2007.
- 40 24. S. Asad Rahman, M. Bashton, G. L. Holliday, R. Schrader y J. M. Thornton: Small Molecule Subgraph Detector (SMSD) Toolkit, *Journal of Cheminformatics* 2009, 1:12 doi: 10.1186/1758-2946-1-12
25. Stahl H., Wermuth C. G. (editores). *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*. Wiley-VCH; 2ª edición (29 de marzo de 2011).

26. Hanafi R, Mosad S, Abouzid K, Niess R, Spahn-Langguth H Baclofen ester and carbamate prodrug candidates: a simultaneous chromatographic assay, resolution optimized with DryLab. . . J Pharm Biomed Anal. 2011 1 de noviembre; 56(3): 569-76. Epub 2011 1 de Julio.
- 5 27. Decressac, M.; Mattsson, B.; Bjorklund, A., Comparison of the behavioural and histological characteristics of the 6-OHDA and alpha-synuclein rat models of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2012, 235, (1), 306-15.
28. Kirik, D.; Georgievska, B.; Rosenblad, C.; Bjorklund, A., Delayed infusion of GDNF promotes recovery of motor function in the partial lesion model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2001, 13, (8), 1589-99.
- 10 29. Widmer, H. R.; Schaller, B.; Meyer, M.; Seiler, R. W., Glial cell line-derived neurotrophic factor stimulates the morphological differentiation of cultured ventral mesencephalic calbindin- and calretinin-expressing neurons. *Exp Neurol* 2000, 164, (1), 71-81.
30. Winkler, C.; Kirik, D.; Bjorklund, A.; Dunnett, S.B., Transplantation in the rat model of Parkinson's disease: ectopic versus homotopic graft placement. *Prog Brain Res* 2000, 127, 233-65.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende carbetapentano, o una sal o una formulación de liberación sostenida del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) o un trastorno relacionado seleccionado del temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, trastorno de la marcha, anosmia, y anomalías del sueño en un sujeto con necesidad de la misma.
- 10 2. Una composición que comprende carbetapentano en combinación con al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en, rilmenidina, acamprosato, baclofeno, bufenina, carvedilol, cimetidina, cinacalcet, ciprofibrato, dextbromfeniramina, ifenprodil, metformina, mexiletina, moxonidina, nitrendipina, torasemida y triamtereno, o sal(es), o formulación(es) de liberación sostenida de los mismos, para administración simultánea, separada o secuencial a un sujeto con necesidad de la misma.
- 15 3. La composición de la reivindicación 2, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o un trastorno relacionado seleccionado del temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, trastorno de la marcha, anosmia, y anomalías del sueño en un sujeto con necesidad de la misma.
- 15 4. La composición o uso de la reivindicación 2 o 3, en donde dicha composición comprende al menos una de las siguientes combinaciones de compuestos:
- carbetapentano y rilmenidina
- carbetapentano y carvedilol, o
- baclofeno y acamprosato y carbetapentano.
- 20 5. La composición o uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en amilorida, amlexanox, bezafibrato, carbamazepina, gabapentina, ibudilast, leflunomida, losartán, metimazol, naproxeno, nicardipina, nicergolina, perhexilina, pirimetamina, sulodexida, y telmisartán, o sales o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.
- 25 6. La composición o uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en levodopa, pergolida, cabergolina, lisurida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, selegilina, rasagilina, tolcapona, entacapona, clozapina, desipramina, citalopram, nortriptilina, paroxetina, atomoxetina, venlafaxina, amantadina, donepezil, rivastigmina y memantina, o sales o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.
- 30 7. La composición o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende además la siguiente combinación de compuestos:
- carbetapentano y rilmenidina y levodopa.
- 35 8. La composición o uso según la reivindicación 7, que comprende además un compuesto seleccionado de carbidopa y benserazida, o sales o formulaciones de liberación sostenida de los mismos.
9. La composición o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en donde los compuestos en dicha composición se formulan o administran juntos, separados o secuencialmente.
11. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 10, en donde dicha composición se administra de forma repetida al sujeto.
- 40 12. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 11, en donde el dicho sujeto con necesidad de la misma es también tratado con estimulación profunda del cerebro del núcleo subtalámico o del globo pálido interno.
- 45 13. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 11, en donde el dicho sujeto con necesidad de la misma está en riesgo de la EP o un trastorno relacionado seleccionado del temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, trastorno de la marcha, anosmia, y anomalías del sueño.