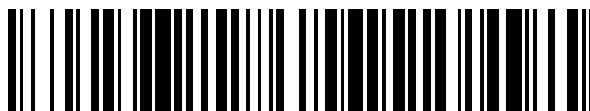


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 200**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2013 PCT/US2013/044509**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13188210**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2013 E 13805005 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2858649**

54 Título: **Tratamiento de efectos secundarios de trastornos motores y de movimiento asociados a tratamientos de la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

**11.06.2012 US 201261658401 P**

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

**08.06.2020**

73 Titular/es:

**PSYCHOGENICS INC. (100.0%)  
765 Old Saw Mill River Road  
Tarrytown, New York 10591, US**

72 Inventor/es:

**LEAHY, EMER y  
SHANKAR, BAVANI**

74 Agente/Representante:

**RIZZO , Sergio**

ES 2 765 200 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

Tratamiento de efectos secundarios de trastornos motores y de movimiento asociados a tratamientos de la enfermedad de Parkinson

## CAMPO DE LA INVENCION

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere generalmente a la administración de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma a pacientes humanos adultos que lo necesitan con el fin de prevenir, atenuar y/o tratar trastornos de movimiento o efectos secundarios de trastornos motores asociados a la administración de levodopa (L-DOPA) o un fármaco relacionado con la dopamina a un paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson. En concreto, la invención se refiere a la prevención y el tratamiento de discinesia inducida por L-DOPA (LID, por sus siglas en inglés) mediante la administración de eltoprazina, ya sea sola o en combinación con otros compuestos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 **[0002]** La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo crónico, progresivo e hipocinético caracterizado por la alteración del movimiento voluntario (véase Dale y Federman (eds.), WebMD Scientific American Medicine, NY: WebMD Corporation, Capítulo 11, Sección 15, pp. 1-21,2001; Lang y Lozano, N Engl J Med, 339: 1044, 1998; y Lang y Lozano, N Engl J Med, 339: 1130, 1998). La enfermedad de Parkinson se produce al menos como resultado de la muerte de neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra del mesencéfalo. La dopamina es un neurotransmisor, o mensajero químico, que transporta señales a las partes del cerebro que controlan el inicio del movimiento y la coordinación. La pérdida de dopamina en el cerebro está asociada a múltiples síntomas primarios, incluyendo, por ejemplo, temblor de manos, brazos, piernas, mandíbula y cara; rigidez o endurecimiento de extremidades y tronco; bradicinesia o lentitud de movimiento; discinesia; e inestabilidad postural o equilibrio y coordinación deteriorados. La enfermedad también se relaciona con demencia, alteraciones del sueño y confusión cognitiva.

- 25 **[0003]** La enfermedad de Parkinson afecta a más de un millón de personas solo en Estados Unidos (Lang y Lozano, *supra*, 1998), con aproximadamente 50 000 casos nuevos diagnosticados cada año. Por lo general, se trata de una enfermedad del final de la edad madura, cuya aparición se suele producir en torno a los 60 años de edad. No obstante, aproximadamente el cinco por ciento de los pacientes presentan una enfermedad de aparición temprana y tienen menos de 40 años cuando comienzan los síntomas.

- 30 **[0004]** La mayoría de estrategias de tratamiento que se conocen para la EP se centran en controlar los síntomas a través de uno o varios de entre medicación, cirugía y fisioterapia. La administración del precursor de dopamina, L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina; levodopa), se considera el tratamiento más efectivo y el que se utiliza con más frecuencia para la EP, ya que revierte las deficiencias motrices asociadas a la EP mejor que los agonistas de la dopamina (Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 11.<sup>a</sup> edición, L. Brunton editor, The McGraw Hill Company, 2006). Desafortunadamente, la L-DOPA puede provocar efectos secundarios debilitantes (LeWitt y Nyholm, Neurology, 62:S9-S16, 2004), incluyendo náuseas intensas, vómitos y psicosis. Además, con un uso prolongado, los pacientes suelen experimentar otros efectos secundarios, como discinesia, o movimientos anormales y excesivos en muchos pacientes, lo cual puede interferir en la gestión de la EP (véase, p. ej., Baldessarini R.J., Am. J. Psychiatry, 137: 1163-72 (1980); Samii *et al.*, Lancet, 363(9423): 1783-93(2004)).

- 40 **[0005]** Se sabe que las neuronas de serotonina desempeñan una función en el desarrollo de discinesia inducida por L-DOPA (LID) y, en concreto, se cree que los receptores 5-HT<sub>1a</sub> y 5-HT<sub>1b</sub> están implicados (véase, p. ej., Carta *et al.*, Brain, 130(7): 1819-33 (2007); y la solicitud estadounidense publicada 2007/0249621). En ratas, se informó de que la activación de los receptores 5-HT<sub>1a</sub> y 5-HT<sub>1b</sub>, ya sea por separado o juntos, reduce la LID (Carta *et al.*, 2007). Cuando se administraron juntos en ciertas dosis bajas, se indicó que los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1a</sub> y 5-HT<sub>1b</sub> bloquean la LID en ratas (Carta *et al.*, 2007). Los documentos WO2010/063486 de Merz *et al.*, WO 2009/156380 de Bjorklund *et al.*; la publicación de patente estadounidense 2007/0249621 de Wolf *et al.*; la publicación de patente estadounidense 2010/0179171 de Wolf *et al.*; y la solicitud de patente europea n.º 2193794 de Valastro *et al.* se refieren al uso de eltoprazina para tratar la LID en ratas.

- 50 **[0006]** El perfil de unión de la eltoprazina, según indica Sijbesma (Sijbesma, H. *et al.*, European Journal of Pharmacology, 187(2): 209-223, (1990)), expone que el compuesto es un ligando selectivo de 5-HT<sub>1</sub> (selectivo con respecto a todos los receptores distintos de 5-HT<sub>1</sub>) y similar a la serotonina en muchos aspectos, excepto por una menor afinidad por el receptor 5-HT<sub>1d</sub>. En la literatura se indica que la eltoprazina actúa como una mezcla de agonista del receptor 5-HT<sub>1a</sub>/5-HT<sub>1b</sub> con una afinidad prácticamente equivalente por cada uno de estos receptores (Schipper *et al.*, Drug Metabol Drug Interact, 8(1-2):85-114, (1990)). La eltoprazina no posee una afinidad relevante por los receptores de dopamina. Entre los receptores 5-HT, el receptor 5-HT<sub>1b</sub> se localiza como un autorreceptor en los terminales de los axones y es responsable de inhibir la liberación de neurotransmisores, mientras que también se localiza postsinápticamente como un heterorreceptor en axones y terminales de neuronas no serotoninérgicas que inhiben su actividad (Clark y Neumaier, Psychopharmacol Bul, 35(4):170-85, (2001)).

[0007] Resulta necesario desarrollar tratamientos no invasivos que puedan prevenir, atenuar, controlar y tratar de manera efectiva los efectos secundarios de trastornos motores o trastornos de movimiento asociados a tratamientos farmacológicos para la EP. Resulta necesario prevenir, atenuar y tratar la discinesia inducida por L-DOPA (LID), así como prevenir, atenuar y tratar la enfermedad de Parkinson (EP). En concreto, resulta necesario desarrollar estrategias dirigidas a los receptores de serotonina, incluyendo los receptores 5-HT<sub>1a</sub> y 5-HT<sub>1b</sub>, ya sean combinados o por separado, para la prevención, la atenuación y el tratamiento de trastornos de movimiento, como discinesia inducida por L-DOPA, asociados a tratamientos de la enfermedad de Parkinson. También resulta necesario desarrollar estrategias de tratamiento para controlar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos de movimiento, así como compuestos farmacéuticos y dosis efectivas para tratar estos síntomas. Además, resultan necesarias pautas terapéuticas específicas que maximicen la eficacia y reduzcan los efectos secundarios de los medicamentos existentes para la enfermedad de Parkinson.

### SUMARIO DE LA INVENCION

[0008] La presente invención contempla eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de prevención, atenuación y/o tratamiento de un efecto secundario de un trastorno motor o un trastorno de movimiento asociado a la administración de levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina a un paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson; comprendiendo el método la administración de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma a dicho paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson y necesita tratamiento en un rango de dosis de 5 mg/día a 7,5 mg/día. Los inventores han determinado que ciertas dosis de eltoprazina resultan eficaces para reducir la LID en pacientes humanos adultos, concretamente cuando se administra eltoprazina a pacientes con Parkinson, en dosis de 5 mg/día a 7,5 mg/día, especialmente 5 mg/día, 7 mg/día y 7,5 mg/día. La administración de eltoprazina no afectó a la eficacia del tratamiento con levodopa, y no se relacionó con ningún efecto adverso grave.

[0009] En otra forma de realización, se proporciona eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de prevención, atenuación y/o tratamiento de discinesia inducida por levodopa (LID), comprendiendo el método la administración de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson y necesita tratamiento, en un rango de dosis de 5 mg/día a 7,5 mg/día.

[0010] Los fármacos relacionados con la dopamina abarcados en la invención incluyen fármacos que incrementan la actividad del receptor de dopamina, incluyendo agonistas parciales y agonistas de dopamina, tanto si actúan directamente como indirectamente, así como precursores de dopamina, como L-DOPA. En formas de realización preferidas, la invención abarca la prevención, la atenuación y/o el tratamiento de efectos secundarios de trastornos motores, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, discinesia, que están asociados a la terapia con L-DOPA en pacientes con la enfermedad de Parkinson (discinesia inducida por L-DOPA, LID). Los métodos de la invención comprenden la administración, a un paciente humano adulto que necesita tratamiento, de una dosis terapéutica de un compuesto que presenta actividad agonista, tanto en el receptor 5-HT<sub>1a</sub> como en el 5-HT<sub>1b</sub> (eltoprazina).

[0011] La invención abarca muchas pautas posibles de administración y dosificación, con estrategias de administración que incluyen, aunque sin carácter limitativo, la administración de eltoprazina antes o después del inicio de la administración de L-DOPA u otro fármaco relacionado con la dopamina, y la administración de eltoprazina antes o después del desarrollo de efectos secundarios de trastornos motores. Las estrategias de dosificación incluyen dosis terapéuticas y dosis subterapéuticas de L-DOPA o de otro fármaco relacionado con la dopamina. En algunas formas de realización, la presente invención abarca una reducción de la dosis de L-DOPA o de otro fármaco relacionado con la dopamina tras la administración de eltoprazina. Las dosis especialmente preferidas de eltoprazina, en humanos, son 5 mg/día y 7,5 mg/día. Los esquemas de administración también se pueden modificar para conseguir una concentración terapéuticamente efectiva de compuesto para tratar el trastorno o los síntomas descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, por ejemplo, el compuesto se puede administrar 1 vez al día, 2 veces al día, 3 veces al día, 4 veces al día, 5 veces al día, 7 veces al día o 10 veces al día.

[0012] La invención descrita en el presente documento también abarca kits que comprenden uno o varios de los siguientes: eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, compuestos adicionales, L-DOPA u otro fármaco relacionado con la dopamina e instrucciones para la administración. Entre los ejemplos no limitativos de dichos kits se incluye un kit que comprende eltoprazina y un kit que comprende eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, L-DOPA, un inhibidor DDCI y/o un inhibidor COMT y, opcionalmente, cualquier otro compuesto descrito en el presente documento, además de instrucciones para la administración.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

#### [0013]

**Figura 1:** muestra la eficacia de la eltoprazina para tratar pacientes con discinesia inducida por levodopa (población por protocolo), medida utilizando escalas de evaluación de discinesias clínicas (CDRS).

**Figura 2:** muestra que no existe un cambio significativo en las escalas unificadas de evaluación de la enfermedad de Parkinson III (UPDRS-III) de síntomas parkinsonianos tras la administración de eltoprazina, lo cual indica que la eltoprazina no interfiere negativamente en la eficacia de la levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson.

## 5 DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0014]** La presente invención abarca la prevención, la atenuación y/o el tratamiento de efectos secundarios de trastornos motores en un paciente humano adulto con EP, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, la discinesia u otros efectos secundarios de trastornos motores o trastornos de movimiento, que están asociados a fármacos relacionados con la dopamina, además de la prevención, la atenuación y/o el tratamiento de EP. El método de la invención comprende la administración de una dosis terapéutica de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente humano adulto que lo necesita. Opcionalmente, en combinación con la identificación de los receptores 5-HT<sub>1a</sub> y 5-HT<sub>1b</sub>, la invención abarca la administración, al paciente humano adulto que lo necesite, de un compuesto que identifica una vía de medicamentos igual, similar o distinta, una que resulte útil para tratar la discinesia inducida por L-DOPA (LID) u otros efectos secundarios de trastorno motor o trastornos de movimiento asociados a fármacos relacionados con la dopamina, una que resulte útil para tratar la EP, o una que resulte útil tanto para tratar la LID como para tratar otros trastornos de movimiento, o efectos secundarios de trastorno motor asociados a fármacos relacionados con la dopamina y la EP. Este compuesto adicional también puede resultar útil para que se reduzca la dosis efectiva necesaria de L-DOPA o de otro fármaco relacionado con la dopamina para tratar la EP. En algunas formas de realización, la invención contempla la administración, al paciente humano adulto que lo necesite, de L-DOPA, además de un compuesto que identifica una vía de medicamentos igual, similar o distinta, una que resulte útil para tratar la discinesia inducida por L-DOPA (LID), una que resulte útil para tratar la EP, o una que resulte útil tanto para tratar la LID como para tratar otros efectos secundarios de trastornos motores o trastornos de movimiento asociados a fármacos relacionados con la dopamina y la EP.

**[0015]** Los fármacos relacionados con la dopamina abarcados en la invención incluyen fármacos que incrementan la actividad del receptor de dopamina, incluyendo agonistas parciales y agonistas de dopamina, tanto si actúan directamente como indirectamente, así como precursores de dopamina, como L-DOPA. En una forma de realización preferida, el tratamiento con fármaco relacionado con la dopamina es una terapia con L-DOPA.

**[0016]** En otras formas de realización, el fármaco relacionado con la dopamina puede ser un agonista del receptor de dopamina, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, bromocriptina, pergolida, cabergolina, apomorfina y lisurida, o un agonista de la dopamina no ergolínic, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, ropinirol o pramipexol.

**[0017]** En todavía otras formas de realización, los métodos de la invención abarcan la prevención, atenuación y/o tratamiento de cualquiera de los efectos secundarios de trastorno motor descritos en el presente documento, asociados a una combinación de tratamientos con fármacos relacionados con la dopamina, como una combinación de precursores de dopamina, una combinación de agonistas o agonistas parciales de dopamina, y una combinación de uno o varios precursores de dopamina y uno o varios agonistas o agonistas parciales de dopamina.

**[0018]** Los precursores de dopamina, como L-DOPA, se administran a menudo con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (DDCI), también conocidos como inhibidores de la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AAADI). Entre los ejemplos no limitativos de dichos compuestos contemplados en la invención se incluyen la benserazida (Madopar, Prolopa, Modopar, Madopark, Neodopasol y EC-Doparyl); la carbidopa (Lodosyn, Sinemet, Parcopa y Atamet); y la metildopa (Aldomet, Aldoril, Dopamet y Dopegyt).

**[0019]** Además de los DDCI, a menudo se administra también L-DOPA u otros precursores de dopamina con compuestos que inhiben la acción de la catecol O-metiltransferasa (inhibidores COMT). Ejemplos no limitativos de inhibidores COMT contemplados en la invención son la entacapona, la tolcapona y la nitecapona.

**[0020]** Por consiguiente, los métodos de la invención abarcan la prevención, la atenuación y/o el tratamiento de cualquier efecto secundario de trastorno motor descrito en el presente documento, asociado al tratamiento con L-DOPA o al tratamiento con otro fármaco relacionado con la dopamina, tratamiento con L-DOPA o tratamiento con otro fármaco relacionado con la dopamina en combinación con el tratamiento con DDCI (AAADI), tratamiento con L-DOPA o tratamiento con otro fármaco relacionado con la dopamina en combinación con inhibidores COMT, y tratamiento con L-DOPA o tratamiento con otro fármaco relacionado con la dopamina en combinación con tratamiento con DDCI (AAADI) e inhibidores COMT.

**[0021]** En una forma de realización, los métodos de la invención abarcan la prevención, la atenuación y/o el tratamiento de cualquier efecto secundario de trastorno motor descrito en el presente documento, asociado a la administración de la combinación de carbidopa, levodopa y entacapona. En una forma de realización, la combinación de carbidopa, levodopa y entacapona se administra como Stalevo.

**[0022]** En otra forma de realización, los métodos de la invención abarcan la prevención, atenuación y/o tratamiento de la propia EP, incluyendo los trastornos de movimiento asociados a la EP.

**[0023]** El compuesto que presenta actividad agonista tanto con el receptor 5-HT<sub>1a</sub> como con el receptor 5-HT<sub>1b</sub> es eltoprazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 **[0024]** En una forma de realización, la presente invención da a conocer un método de prevención, atenuación y/o tratamiento de efectos secundarios de trastorno motor, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, la discinesia, que estén asociados a la terapia con L-DOPA u otros fármacos relacionados con la dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson, que comprende la administración de una dosis terapéutica de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente humano adulto que lo necesite.

10 **[0025]** En una forma de realización preferida, la invención expone un método de prevención, atenuación y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende la administración, a un paciente humano adulto que lo necesite, de un fármaco relacionado con la dopamina y, más preferiblemente, L-DOPA, junto con una dosis terapéutica de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 **[0026]** En algunas formas de realización, la invención da a conocer métodos para tratar uno o varios síntomas de la enfermedad de Parkinson. Entre los ejemplos de dichos síntomas se incluye, aunque sin carácter limitativo, discinesia, hiperkinesia, cambios en el habla, pérdida de expresión facial, disfunción cognitiva, cambios de humor, labilidad emocional, euforia, síndrome bipolar, ansiedad, afasia, disfasia, o alteraciones, demencia o confusión, depresión, miedo, ansiedad, dificultades de memoria, pensamiento ralentizado, disfunción sexual, fatiga, dolor y pérdida de energía.

20 **[0027]** Para todas las afecciones descritas en el presente documento, un experto en la materia podrá apreciar cómo determinar la presencia o la ausencia de síntomas característicos y también cómo diagnosticar estas afecciones. Existe una serie de criterios para diagnosticar enfermedades que resultan útiles para caracterizar estas condiciones, como, por ejemplo, los criterios NINCDS-ADRDA (McKhann *et al.*, 1984), los criterios ICD-IO (Organización Mundial de la Salud, 1992), y/o los criterios DSM-IV (Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 1994). Otros manuales útiles para diagnosticar las afecciones descritas en el presente documento incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, Oppenheimer's Diagnostic Neuropathology: A Practice Manual (Esiri y Perl, 2006, Hodder Arnold, Londres.); Harrison's Principles of Internal Medicine (Ed. Kasper *et al.*, 16.<sup>a</sup> Ed. 2005 McGraw Hill, Columbus, Ohio); Goetz: Textbook of Clinical Neurology (Eds. Goetz, Pappert, 2.<sup>a</sup> Ed. 2003, W.B. Saunders, Filadelfia, Pensilvania). Un experto en la materia conocerá otros manuales de este tipo usados habitualmente en la técnica para diagnosticar estas afecciones.

30 **[0028]** La eltoprazina (1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxanil-5-il) piperazina) se utiliza con la presente invención, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y preferiblemente HCl. La presente invención incluye también el uso de profármacos de los compuestos de las fórmulas expuestas, concretamente derivados de los compuestos de las fórmulas que son inactivos pero se transforman en una forma activa en el organismo tras su administración.

**[0029]** En la técnica se conoce la eltoprazina y procesos para su síntesis, según se describe en la patente estadounidense n.º 4,833,142; la patente estadounidense n.º 5,424,313; la patente europea n.º 189,612; y la patente europea n.º 138,280. La eltoprazina se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, a través de Tocris Bioscience (Ellisville, Misuri).

40 **[0030]** En una forma de realización, la eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma se administra junto con uno o varios compuesto(s) adicional(es). El/los compuesto(s) adicional(es) puede(n) presentar acciones que sean similares, sinérgicas o distintas a la eltoprazina y/o a su(s) compuesto(s) relacionado(s). Entre los ejemplos no limitativos de compuestos adicionales se incluyen inhibidores (mTORC1) del complejo 1 (mTOR) (p. ej., rapamicina), agonistas 5-HT<sub>1a</sub> (p. ej., buspirona, gepirona, tandospirona, flesinoxano, ziprasidona y EMD128130 (sarizotán), antagonistas 5-HT<sub>1a/2a/alfa-2</sub> (p. ej., mirtazapina), agonistas inversos 5-HT<sub>2a</sub> (p. ej., ACP103 (pimavanserina), nelotanserina, eplivanserina, AC-90179 (clorhidrato de [2-(4-metoxifenil)-N-(4-metil-bencil)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida]), antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2a</sub> (p. ej., KW-6002 (istradefilina), SYN-115 (4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(4-morfolinil)-2-benzotiazolil]-4-metil-1-piperidinacarboxamida, Synosia Therapeutics), SCH420814 (preladenante), ZM-241,385 (4-(2-[7-amino-2-(2-furil) [1,2,4]-triazolo[2,3-a][1,3,5]triazin-5-il amino]etil) fenol), VER-7835 (2-amino-6-(furan-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-9H-purina-9- carboxamida), MSX-3 (3-(3-hidroxipropil)-7-metil-8-(m-metoxiestiril)-1-propargilxantina), ST-1535 (2-butyl-9-metil-8-(2H-1,2,3-triazol 2-il)-9 H-purina-6-ilamina)), antagonistas del adrenoceptor alfa(1) (p. ej., HEAT (2-[[beta-(-4-hidroxifenil)etil]aminometil]-1-tetralona), alfuzosina, doxazosina, moxisilita, prazosina, trimazosina), antagonistas del receptor adrenérgico alfa-2 (p. ej., idazoxano, JP1730 (fipamezol), atipamezol, mianserina, fentolamina, tolazolina), antagonistas AMPA (p. ej., E2007 (perampanel)), antagonistas AMPA/kainato (p. ej., LY300164 [7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo(4,5H)-2,3-benzodiacepina]), anticonvulsivos (p. ej., primidona, zonisamida, levetiracetam, mesuximida, acetato de eslicarbazepina, pregabalina), antagonistas beta-2 (p. ej., propranolol, alprenolol, carteolol, nadolol, sotalol, timolol), agonistas CB (p. ej., nabilona y WIN55,212-2 ((R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-il]-1-naftalenilmetanona mesilato)), agonistas D2 (p. ej., cabergolina, bromocriptina, quinpirol, tergurida, lisurida),

antagonistas D2/5-HT2A+ (p. ej., clozapina y quetiapina), agonistas DA (p. ej., pergolida, bromocriptina, quinpirol, apomorfina), agonistas de dopamina (p. ej., pramipexol, ropinirol, cabergolina, rotigotina), estabilizadores dopaminérgicos (p. ej., ACR325, aripiprazol, pridopidina), agonistas de dopamina no ergolínicos (p. ej., ropinirol, pramipexol), potenciadores de función dopaminérgica/inhibidores de liberación de glutamato (p. ej., safinamida),  
 5 inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), incluyendo inhibidores de MAO-A y MAO-B (p. ej., rasagilina, selegilina, safinamida, EVT-302 (Evotec AG)), combinaciones de inhibidores de MAO-B e inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., ladostigil (TV-3326)), inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., donepezilo), un inhibidor de la colinesterasa que inhiba tanto butirilcolinesterasa como acetilcolinesterasa (p. ej., rivastigmina),  
 10 antagonistas H2 (p. ej., famotidina, cimetidina, burimamida, ranitidina, metiamida), inhibidores de la hidroxilasa quinurénica (p. ej., Ro 61-8048 (3,4-dimetoxi-N-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil]benceno sulfonamida), FCE 28833 [(R,S)-2-amino-4-oxo-4-(3',4'-diclorofenil) ácido butanoico]), antagonistas de Ca<sup>2+</sup> de tipo L, incluyendo bloqueadores de los canales de calcio de tipo L (p. ej., isradipino, amlodipino, azelnidipino, cilnidipino, lacidipino, nimodipino, nilvadipino, topiramato, antagonistas mGluR5 (p. ej., AFQ056, 6-metil-2-(feniletinil)piridina),  
 15 inhibidores de la captación de monoaminas (p. ej., NS2330 (tesofensina), bicifadina, DOV-102,677 [(5R)-5-(3,4-diclorofenil)bicyclo[3.1.0]hexano]), agonistas del receptor opioide mu, nicotina (p. ej., NP002), agonistas o agonistas parciales nicotínicos (p. ej., nicotina, acetilcolina, colina, epibatidina, lobelina, vareniclina, sazetidina-A, DMXB-A (GTS-21, 3-2,4 dimetoxibencilideno), SIB-1508Y (3-etinil-5-[(2S)-1-metil-2-pirrolidinil]piridina)), antagonistas nicotínicos (p. ej., clorisondamina, d-tubocurarina, mecamilamina, bupropión), inhibidores de la óxido nítrico sintasa (p. ej., 7-nitroindazol y NG-nitro-L-arginina), antagonistas de los receptores NMDA (p. ej., remacemida, amantadina, memantina, roliciclidina, ketamina, aptiganel), moduladores de NMDA (p. ej., Neu-120), antagonistas de NMDA/Sigma-1 (p. ej., dextrometorfano), compuestos nootrópicos (p. ej., levetiracetam), antagonistas NR1A/2B de NMDA (p. ej., CI-1041 (5-[2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etil]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona)), antagonistas selectivos NR2B de NMDA (p. ej., MK0657, CP-101,606 (traxoprodil), eliprodil, Ro 25-6981 ((±)-(R\*,S\*)-α-(4-hidroxifenil)-β-metil-4-(fenilmetil)-1-piperidina propanol), EVT-101 (Evotec AG), EVT-103 (Evotec AG), ácidos grasos omega-3 (p. ej., ácido docosahexaenoico), antagonistas opiáceos (p. ej., naltrexona), anticolinérgicos (p. ej., amantadina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, tiotropio),  
 20 agonistas opiáceos kappa selectivos (p. ej., TRK820 (clorhidrato de morfina 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil) acrilamido]) y U50,488 (2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-[(1R,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil]acetamida)), ISRS (p. ej., fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina), AP09004, KW6500 (apomorfina), inhibidores de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) (p. ej., SYN-118, Synosia Therapeutics), e inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), incluyendo al menos inhibidores de la PDE4 (p. ej., ronmilast, roflumilast, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, cilomilast, tofomilast (9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo(3,4-c)-1,2,4-triazolo(4,3-a)piridina), tipelukast, ibudilast, apremilast ((S)-N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il] acetamida, Celgene Corporation), CC-1088 (un inhibidor de análogo de talidomida de PDE4, Celgene Corporation), 8-biarilnaftiridinonas como MK-0952 (Merck), DC-AT-46 (7-bencilamino-6-cloro-2 piperazino-4-pirrolidino-pteridina), HT-0712 ((3R,5R)-5-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-3-(3-metilbencil)piperidin-2-ona, Helicon Therapeutics, Inc.), MEM-1414 (Roche), MEM-1917 (Roche), MEM-1018 (Roche), MEM-1091 (Roche), DG071 (decode Genetics) e inhibidores de la PDE2 (p. ej., BAY 60-7550).

40 **[0031]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con uno o varios compuesto(s) adicional(es) listado(s) anteriormente, para la prevención, atenuación y/o tratamiento de discinesia u otro efecto secundario de trastorno motor asociado a la terapia con L-DOPA o con otros fármacos relacionados con la dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson. En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma opcionalmente en combinación con uno o varios compuesto(s) adicional(es) listado(s) anteriormente para la prevención, atenuación y/o tratamiento de la EP.

50 **[0032]** En todavía otra forma de realización, se administra L-DOPA a un paciente humano adulto con EP que lo necesita y, tras esta administración, mediante los métodos descritos en el presente documento, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con uno o varios compuesto(s) adicional(es) listado(s) anteriormente para la prevención, atenuación y/o tratamiento de discinesia asociada a la terapia con L-DOPA. En todavía otra forma de realización, se administra L-DOPA a un paciente humano adulto con EP que lo necesita tras la administración de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con uno o varios compuesto(s) adicional(es) listado(s) anteriormente para la prevención, atenuación y/o tratamiento de discinesia asociada a la terapia con L-DOPA.

60 **[0033]** En todavía otra forma de realización, se administra L-DOPA a un paciente humano adulto con EP que lo necesita y, tras esta administración, mediante los métodos descritos en el presente documento, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma tras desarrollar efectos secundarios motores, opcionalmente en combinación con uno o varios compuesto(s) adicional(es) listado(s) anteriormente para la prevención, atenuación y/o tratamiento de discinesia que está asociada a la terapia con L-DOPA.

- 5 **[0034]** En todavía otra forma de realización, se administra L-DOPA a un paciente humano adulto con EP que lo necesita y, tras esta administración, mediante los métodos descritos en el presente documento, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma antes de desarrollar efectos secundarios motores, opcionalmente en combinación con uno o varios compuesto(s) adicional(es) listado(s) anteriormente para la prevención, atenuación y/o tratamiento de discinesia asociada a la terapia con L-DOPA.
- 10 **[0035]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma junto con al menos un anticonvulsivo. En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con primidona. En todavía otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con zonisamida.
- 15 **[0036]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un antagonista mGluR5. En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con AFQ056.
- 20 **[0037]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un bloqueador de los canales de calcio de tipo L. En otras formas de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con isradipino, nimodipino o nilvadipino.
- 25 **[0038]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un antagonista de los receptores NMDA. En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con remacemida. En todavía otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con amantadina.
- 30 **[0039]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un antagonista del receptor NMDA 2B.
- 35 **[0040]** En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con Ro 25-6981.
- 40 **[0041]** En todavía otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con EVT-101 o EVT-103.
- 45 **[0042]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un antagonista del receptor de adenosina A<sub>2a</sub>. En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con KW-6002 (istradefilina). En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con SCH420814 (preladenante).
- 50 **[0043]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un antagonista del receptor adrenérgico alfa-2. En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con JP1730 (fipamezol). En otra forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con SYN-115 (4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(4-morfolinil)-2-benzotiazolil]-4-metil-1-piperidinacarboxamida, Synosia Therapeutics).
- 55 **[0044]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un inhibidor de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD). En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con SYN-118 (Synosia Therapeutics).
- [0045]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un inhibidor de MAO-B. En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con safinamida, rasagilina, selegilina o ladostigil.
- [0046]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un modulador de receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR). Los moduladores de nAChR incluyen cualquier compuesto que module el efecto del nAChR, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, agonistas de nAChR selectivos o no selectivos, agonistas parciales selectivos o no selectivos, antagonistas competitivos y no competitivos. En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con nicotina, acetilcolina, colina, epibatidina, lobelina, vareniclina o sazetidina A.

**[0047]** En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), incluyendo al menos inhibidores de PDE4 y/o inhibidores de PDE2. En una forma de realización, se administra eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con romilast.

5 **[0048]** En una forma de realización, la invención no se utiliza para la prevención, atenuación y/o tratamiento del deterioro cognitivo asociado en la EP. En otra forma de realización, la invención no se utiliza para la prevención, atenuación y/o tratamiento de cualquiera o cualesquiera de los siguientes: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Cushing, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, ataque cerebrovascular, trastornos adictivos, trastorno pervasivo del desarrollo, síndrome X frágil, trastornos de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos depresivos, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, demencia o síndrome confusional agudo.

**[0049]** En una forma de realización, los métodos de la invención abarcan la prevención, atenuación y/o tratamiento de un efecto secundario motor asociado a un fármaco relacionado con la dopamina para el tratamiento de EP, que no es L-DOPA.

15 **[0050]** En algunas formas de realización, la invención abarca la prevención, atenuación y/o tratamiento en pacientes humanos adultos con EP, trastornos de movimiento o efectos secundarios de trastorno motor asociados a fármacos relacionados con la dopamina, además de la prevención, atenuación y/o tratamiento de EP mediante la administración, a un paciente humano adulto que lo necesita, de una dosis terapéutica de eltoprazina, en combinación con la estimulación cerebral profunda según se ha llevado a cabo en un procedimiento quirúrgico, o en combinación con estimulación magnética cerebral, tal como estimulación magnética transcraneal.

20 **[0051]** En una forma de realización, la invención abarca la prevención, atenuación y/o tratamiento en pacientes humanos adultos con EP de trastornos de movimiento, o efectos secundarios de trastorno motor asociados a fármacos relacionados con la dopamina, además de la prevención, atenuación y/o tratamiento de EP mediante la administración, a un paciente humano adulto que lo necesita, de una dosis terapéutica de eltoprazina, en combinación con estimulación cerebral profunda y/o estimulación magnética transcraneal y, opcionalmente, en combinación con cualquier otro compuesto descrito en el presente documento. La invención contempla cualquier orden de tratamiento que resulte beneficioso. Por ejemplo, la estimulación cerebral profunda y/o la estimulación magnética transcraneal pueden preceder al tratamiento con fármacos relacionados con la dopamina, puede seguir al tratamiento con fármacos relacionados con la dopamina, puede preceder al tratamiento con eltoprazina, o puede seguir al tratamiento con eltoprazina.

25 **[0052]** Las dosis de los compuestos utilizados para tratar los trastornos descritos en el presente documento según la presente invención variarán con respecto a la forma habitual según la gravedad del trastorno, el peso, la salud metabólica del individuo que necesita tratamiento. Las dosis iniciales preferidas para la población general de pacientes se determinarán mediante estudios rutinarios de rango de dosis, según se llevan a cabo, por ejemplo, durante ensayos clínicos. Se pueden determinar dosis terapéuticamente efectivas para pacientes individuales, mediante la titulación de la cantidad de fármaco proporcionada al individuo para conseguir el efecto terapéutico o profiláctico deseado, al mismo tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

30 **[0053]** Las dosis útiles de eltoprazina van de 5 mg/día a 7,5 mg/día. En algunas formas de realización, la dosis diaria de eltoprazina y/o compuestos relacionados es de aproximadamente 5 mg, 7 mg o 7,5 mg/día. Los esquemas de administración también se pueden modificar para conseguir una concentración terapéuticamente efectiva de compuesto para tratar el trastorno o los síntomas descritos en el presente documento.

35 **[0054]** Los inventores han descubierto que las dosis especialmente preferidas y eficaces de eltoprazina para reducir y/o tratar discinesia inducida por levodopa en pacientes humanos adultos con enfermedad de Parkinson son de 5 mg/día y 7,5 mg/día, según se muestra en el ejemplo 1 y en la figura 1. Además, los inventores han demostrado que la administración de eltoprazina a pacientes humanos adultos con enfermedad de Parkinson que ya están en tratamiento con levodopa y que posteriormente reciben eltoprazina no muestran una reducción de la eficacia de la terapia con levodopa para tratar la EP, según se muestra en el ejemplo 1 y en la figura 2. Además, la eltoprazina se toleró bien, y no se produjeron efectos adversos graves a raíz de su administración.

40 **[0055]** En algunas formas de realización, se puede administrar eltoprazina y/o compuestos relacionados 1 vez al día, 2 veces al día, 3 veces al día, 4 veces al día, 5 veces al día, 7 veces al día o 10 veces al día. En una forma de realización preferida, se administra eltoprazina una vez al día. A menudo, la dosis se divide en partes iguales a lo largo del día; sin embargo, en algunas formas de realización para tratar ciertos trastornos o síntomas, puede resultar útil adecuar el esquema de administración de dosis para que la mayor parte del tratamiento diario se administre durante la primera mitad del día. En algunas formas de realización, aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 % u 80 % de la dosis se administra durante la primera mitad del día. En otras formas de realización, puede ser más apropiado que se administre la mayor parte de la dosis durante la segunda mitad del día, de manera que aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 % u 80 % de la dosis se administre durante la segunda mitad del día.

45 **[0056]** La eltoprazina y, opcionalmente, al menos un compuesto adicional, se puede administrar antes, simultáneamente o después de la administración de L-DOPA o de otro fármaco relacionado con la dopamina. En



una forma de realización, se administra eltoprazina y, opcionalmente, al menos un compuesto adicional, antes de la administración de L-DOPA u otro fármaco relacionado con la dopamina. En una forma de realización, tras la administración de eltoprazina y, opcionalmente, al menos un compuesto adicional, se reduce la dosis de L-DOPA u otro fármaco relacionado con la dopamina.

5 **[0057]** Se puede administrar eltoprazina antes, simultáneamente o después de la administración de al menos un compuesto adicional. En una forma de realización, se administra eltoprazina simultáneamente con uno o varios de los siguientes compuestos adicionales: anticonvulsivos, antagonistas mGluR5, bloqueadores de los canales de calcio de tipo L, antagonistas de los receptores NMDA, inhibidores de MAO-B, inhibidores de HPPD, antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2a</sub> y/o antagonistas del receptor adrenérgico alfa-2.

10 **[0058]** Se puede administrar eltoprazina y, opcionalmente, al menos un compuesto adicional, antes, simultáneamente o después de la aparición de los síntomas. En una forma de realización, los síntomas incluyen un efecto secundario de trastorno motor a raíz del uso de L-DOPA u otros fármacos relacionados con la dopamina. En una forma de realización, se administra(n) agonista de eltoprazina y, opcionalmente, al menos un compuesto adicional tras desarrollar un efecto secundario de trastorno motor. En una forma de realización, se administra(n) eltoprazina y, opcionalmente, al menos un compuesto adicional, antes de desarrollar un efecto secundario de trastorno motor.

**[0059]** La administración de los compuestos de la presente invención se puede realizar mediante cualquier método utilizado para administrar sustancias terapéuticas, como, por ejemplo, administración oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal o tópica, por ejemplo, mediante el uso de un parche transdérmico.

20 **[0060]** Un experto en la materia podrá apreciar que la edad del paciente humano adulto con las afecciones descritas en el presente documento puede responder al tratamiento en distintos grados en función de factores como la dosificación o la administración o la presencia de otros factores o enfermedades comórbidas. Por consiguiente, un experto en la materia podrá apreciar que los métodos descritos en el presente documento pueden estar dirigidos a un grupo de edad concreto.

25 **[0061]** Además de comprender los compuestos terapéuticos para su uso en la presente invención, especialmente eltoprazina [1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-il) piperazina] o profármacos o sales farmacéuticamente aceptables (preferiblemente HCl en el caso de la eltoprazina) de la misma, las composiciones farmacéuticas para su uso con la presente invención pueden comprender también un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichos vehículos pueden comprender aditivos, como conservantes, excipientes, rellenos, agentes humectantes, aglutinantes, disgregantes, tampones que pueden estar presentes también en las composiciones de la invención. Aditivos adecuados pueden ser, por ejemplo, carbonatos de magnesio y calcio, carboximetilcelulosa, almidones, azúcares, resinas, estearato de magnesio o calcio, agentes colorantes o saborizantes, etc. Existe una amplia variedad de aditivos farmacéuticamente aceptables para formas de administración farmacéuticas, y la selección de aditivos apropiados es una cuestión rutinaria para los expertos en la materia de la formulación farmacéutica.

**[0062]** Las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, cápsulas, polvo, gránulos, pastillas para chupar, supositorios, polvo reconstituido o preparaciones líquidas, tales como suspensiones o soluciones orales o parenterales estériles.

40 **[0063]** Para obtener consistencia en la administración, se prefiere que una composición de la invención se encuentre en forma de dosis unitaria. Las formas de dosis unitarias para administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, etc., y pueden contener excipientes convencionales, como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; y vehículos o rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina. Los aditivos pueden incluir disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón de sodio o celulosa microcristalina; conservantes y agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, como lauril sulfato de sodio.

45 **[0064]** Además de las formas de dosis unitarias, se contempla también que se incluyan en el alcance de la invención formas de dosis múltiples. Se contemplan formas galénicas de liberación modificada o controlada para su uso en la invención, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, formas galénicas de liberación sostenida, formas galénicas de liberación prolongada, formas galénicas de liberación retardada y formas galénicas de liberación pulsátil.

50 **[0065]** Los polímeros adecuados para su uso en las formulaciones de liberación controlada de la presente invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, polímeros lineales no reticulados, incluyendo polímeros celulósicos, preferiblemente hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, metilcelulosa y etilcelulosa, y combinaciones de las mismas; polímeros insolubles reticulados covalentemente, como homopolímeros reticulados de alto peso molecular y copolímeros de ácido (met)acrílico, incluyendo resinas de carbopol, o mezclas de estos polímeros no reticulados y reticulados covalentemente. Entre otros polímeros adecuados se incluye el ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, metilacrilato de amonio, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, polímeros y copolímeros de vinilo, como polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, ftalato de acetato de polivinilo, copolímero ácido crotónico-vinilacetato y copolímeros de etilvinilacetato, por nombrar algunos. Se contemplan

también varias combinaciones de dos o más de los polímeros anteriores para su uso en las formas galénicas de la invención.

**[0066]** Se pueden preparar composiciones de liberación retardada, por ejemplo, empleando recubrimientos de liberación lenta, microencapsulación y/o polímeros de disolución lenta.

5 **[0067]** Las composiciones orales sólidas se pueden preparar mediante métodos convencionales de mezclado, llenado, elaboración de comprimidos, etc. Se pueden utilizar operaciones de repetición de mezclado para distribuir el agente activo en esas composiciones que emplean grandes cantidades de rellenos. Dichas operaciones son habituales en la técnica. Los comprimidos se pueden recubrir según métodos conocidos en la práctica farmacéutica normal, por ejemplo, con un recubrimiento entérico.

10 **[0068]** Las preparaciones líquidas orales pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitano o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado, ésteres grasos, como ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico; y, si se desea, agentes colorantes o saborizantes convencionales.

20 **[0069]** Para la administración parenteral, se preparan formas fluidas de dosis unitarias utilizando el compuesto y un vehículo estéril y, en función de la concentración utilizada, se pueden suspender o disolver en el vehículo. Para la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua o suero para su inyección y esterilizarse con filtro antes de introducirse en una ampolla o vial adecuado y sellarse. De manera ventajosa, se pueden disolver en el vehículo aditivos como un anestésico local, un conservante y un tampón. Tampones adecuados son, por ejemplo, sales de fosfato y citrato. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar tras introducirse en el vial y el agua se puede extraer al vacío. Se preparan suspensiones parenterales sustancialmente de la misma manera, excepto por el hecho de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede llevar a cabo mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar a través de medios convencionales, por ejemplo, mediante exposición a radiación o a óxido de etileno, antes de suspenderse en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

30 **[0070]** La eltoprazina y, opcionalmente, al menos un compuesto adicional, se pueden proporcionar en un kit. En una forma de realización, un kit puede comprender eltoprazina y al menos un compuesto adicional. En una forma de realización, un kit puede comprender eltoprazina, L-DOPA u otro fármaco relacionado con la dopamina y, opcionalmente, al menos un compuesto adicional. En una forma de realización, un kit puede comprender eltoprazina, L-DOPA y amantadina. En otra forma de realización, un kit puede comprender eltoprazina, L-DOPA y KW-6002 (istradefilina). En otra forma de realización, un kit como cualquiera de los descritos anteriormente puede incluir también instrucciones para la administración de los compuestos. En otra forma de realización, un kit puede comprender eltoprazina, al menos un precursor de la dopamina, al menos un DDCl e instrucciones para administrar los compuestos. En otra forma de realización, un kit puede comprender eltoprazina, al menos un precursor de la dopamina, al menos un DDCl, al menos un inhibidor COMT e instrucciones para administrar los compuestos.

45 **[0071]** Tras realizar una lectura de la descripción anterior, a un experto en la materia se le ocurrirán ciertas modificaciones y mejoras. Debe entenderse que la totalidad de dichas modificaciones y mejoras se han suprimido en el presente documento en aras de la concisión y la legibilidad, aunque se encuadran de forma adecuada en el alcance de las siguientes reivindicaciones. Se entiende que los siguientes ejemplos y formas de realización descritos en el presente documento se incluyen únicamente para fines ilustrativos, y que las diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos serán orientativos para los expertos en la materia y se deben incluir en el espíritu y el ámbito de esta solicitud y en el alcance de las reivindicaciones anexas.

#### **EJEMPLO 1**

50 **Tratamiento de efectos secundarios de trastorno motor asociados a terapia con L-DOPA utilizando eltoprazina en pacientes humanos.**

**[0072]** Este ejemplo describe un estudio de escalada de dosis aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico de eltoprazina oral en pacientes con enfermedad de Parkinson con discinesias inducidas por L-DOPA, en un ajuste de dosis de desafío de levodopa en la enfermedad de Parkinson. Un total de 22 pacientes participaron en el estudio, de los cuales 18 pacientes cumplieron el protocolo en cuanto a elegibilidad, intervenciones y evaluación de resultados.

#### ***Criterios de inclusión:***

**[0073]** Los sujetos tenían que cumplir la totalidad de los siguientes criterios para ser elegibles para el estudio:

1. Cada paciente presentaba la enfermedad de Parkinson, definida según los criterios del Banco de Cerebros de Reino Unido (UK Brain Bank) (véase Hughes *et al.*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. 55(3): p. 181-4; Lees *et al.*, *Lancet*, 2009. 373: p. 2055-66). Los síntomas de bradicinesia se combinaron con uno de entre temblor en reposo, rigidez o desequilibrio postural.
- 5 2. Cada paciente había sido tratado durante al menos 3 años con L-DOPA antes de realizar el presente estudio.
3. Cada paciente presentaba discinesias significativas tras las dosis de L-DOPA según la experiencia clínica.
4. Cada paciente presentaba discinesias significativas tras la administración de una única dosis de desafío de L-DOPA utilizando dos escalas de evaluación de discinesia. La prueba de cribado se llevó a cabo con una  
10 dosis de desafío que suponía el 150 % de la dosis normal habitual de L-DOPA. Si no se presentaban discinesias durante el primer desafío, el desafío se repetía en un día alterno (y) se anotaban las discinesias significativas en un diario autoadministrado del paciente con 3 niveles con 3 grados («inactivo», «activo sin discinesias», «activo con hipercinesias») tras haber proporcionado la dosis de desafío. Se incluía a los  
15 pacientes si una de las dos pruebas de desafío era positiva y el diario daba positivo en discinesias. Además de los tipos de discinesias observados (disonía, hipercinesias), se describió un patrón temporal como «pico de dosis», «discinesias de final de dosis» y «discinesias bifásicas». La cuantificación se llevó a cabo mediante evaluaciones de «pico de dosis» y área bajo la curva (AuC) de las puntuaciones.
5. Cada paciente tenía más de 18 años de edad.
6. Este criterio de inclusión se aplicó únicamente a mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (no esterilizadas quirúrgicamente y que se encuentren entre la menarquia y 1 año tras la menopausia). Cada  
20 paciente de sexo femenino dio negativo en la prueba del embarazo en el momento de la inscripción basándose en una prueba de embarazo en suero y accedieron a utilizar un método anticonceptivo fiable durante el estudio.
7. Cada paciente firmó el consentimiento informado.
8. Cada paciente debía ser capaz de comunicarse de manera efectiva con el investigador y el coordinador del  
25 estudio.

**Criterios de exclusión:**

[0074] La presencia de cualquiera de las siguientes condiciones excluía a un sujeto del estudio:

1. Criterios de exclusión para la enfermedad de Parkinson según los criterios del Banco de Cerebros de Reino Unido (UK Brain Bank) para la enfermedad de Parkinson.  
30
2. Cumplimiento de cualquier otro diagnóstico de parkinsonismo atípico según los criterios publicados para la atrofia multisistémica (véase Gilman, S., *et al.*, *Neurology*, 2008. 71(9): p. 670-6), parestia supranuclear progresiva (véase Litvan, I., *et al.*, *Neurology*, 1996. 47(1): p. 1-9), demencia con cuerpos de Lewy (véase McKeith, I.G., *et al.*, *Neurology*, 2005. 65(12): p. 1863-72), enfermedad corticobasal gangliónica (véase Litvan, I., *et al.*, *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996. 55(1): p. 97-105), y demencia con enfermedad de Parkinson (véase Emre, M., *et al.*, *Mov Disord*, 2007. 22(12): p. 1689-707; prueba 1837).  
35
3. Cualquier supuesto parkinsonismo secundario; parkinsonismo inducido por fármacos; parkinsonismo inducido por toxinas; parkinsonismo inducido por traumatismo; hidrocefalia de presión normal y parkinsonismo vascular.
4. Tratamiento en curso con cualquier inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o cualquier combinación de inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) 4 semanas antes del  
40 estudio.
5. Tratamiento en curso con medicamentos antiparkinsonianos (cabergolina; infusión de Duodopa; infusión de ApoGo; amantadina; memantina si se utiliza para tratar discinesias) y otro medicamento con potencial para interacciones farmacológicas.  
45
6. Depresión significativa definida como >18 en la escala de evaluación de la depresión de Montgomery Ásberg combinada con una evaluación clínica acerca de cualquier depresión clínica relevante.
7. Embarazo o lactancia materna.
8. Función renal reducida; definida como un nivel de creatinina >120 µmol/l.
9. Función hepática reducida, definida como aspartato aminotransferasa, ASAT > 1,0 µkat/l o alanina aminotransferasa, ALAT > 1,0 µkat/l o glutamil transpeptidasa, GT > 1,6 µkat/l, o bilirrubina total > 30 µmol/l o fosfatasa alcalina, ALP > 6,0 µkat/l.  
50

10. Historial de cualquier otra afección médica que se piensa que puede interferir en el estudio o en la medicación en estudio (es decir, infarto de miocardio reciente, diabetes no controlada, hipertensión no controlada (presión sanguínea sistólica > 180 mmHg), infección grave en curso.

5 11. Recepción de un fármaco experimental en un plazo de 30 días o 5 semividas del fármaco, si este período fuera superior, antes de comenzar este estudio.

12. Cualquier alergia conocida a la eltoprazina o a los componentes de la medicación en estudio y a las cápsulas de placebo.

13. Cualquier indicación de que los pacientes no resultan adecuados de cualquier otra forma para participar en este estudio, según la opinión del investigador.

10 **[0075]** Este estudio evaluó también la seguridad y tolerabilidad de la eltoprazina en adultos con enfermedad de Parkinson utilizando las siguientes medidas: a) valores medios de la población para el cambio en evaluaciones de discinesia entre el placebo y los valores de referencia de cribado y cualquiera de las dosis de eltoprazina utilizadas, calculados como el efecto máximo en CDRS de cualquier medicamento en estudio; b) valores medios de la población para el cambio en evaluaciones de discinesia entre el placebo y los valores de referencia de cribado y cualquiera de las dosis de eltoprazina utilizadas, calculados como la AuC en DRS Rush de cualquier medicamento en estudio; c) cualquier cambio en la puntuación total de UPDRS-III; d) cualquier cambio en el conjunto de datos del diario, entre la referencia y el placebo y cualquiera de las tres pruebas de medicación en estudio; e) cualquier empeoramiento de las puntuaciones de HADS tras la medicación en estudio en comparación con el placebo; f) cualquier desarrollo de depresión en el transcurso del período de estudio, determinada mediante la escala de evaluación de la depresión de Montgomery Åsberg (MADRS) y juicio clínico; g) comparación entre los efectos en el área bajo la curva (AuC) y el pico de efectos de dosis de la escala de evaluación de discinesia Rush (DRS) y la escala de evaluación de discinesia clínica (CDRS) para las tres dosis de medicamento en estudio.

25 **[0076]** El estudio consistió en 7 visitas, descritas a continuación: una visita de cribado, cinco visitas de tratamiento y una visita de fin del estudio.

*Período de cribado (visita 1)*

30 **[0077]** Durante la primera visita, los pacientes se sometieron a un cribado de los criterios de inclusión/exclusión y a evaluaciones de seguridad. Se evaluaron los síntomas de parkinsonismo, depresión y ansiedad, y se llevó a cabo un cribado de discinesias significativas de L-DOPA utilizando una dosis de desafío (150 %) de L-DOPA. Se exigió a los sujetos que estaban tomando una medicación prohibida que completasen un período de lavado de una duración apropiada, según lo determinado por el investigador. Todos los pacientes recibieron dosis de desafío (150 % - hasta un máximo de 250 mg) de L-DOPA durante el cribado y en cada visita de tratamiento. Se administró L-DOPA como Sinemet (L-DOPA combinada con carbidopa en una relación fija de 4:1, a no ser que un paciente presente una alergia o intolerancia conocida a este fármaco). Si un paciente es intolerante a Sinemet, se podría utilizar una dosis equivalente de Madopar Quick. Hubo un período de observación de 3 horas (6 x 30 min, o 180 minutos) después de la administración de la dosis.

*Período de tratamiento doble ciego (visitas 2-6)*

40 **[0078]** Durante cada una de las cinco visitas, y tras un ayuno de dos horas, cada paciente recibió una dosis de desafío (150 % - hasta un máximo de 250 mg) de levodopa. Además, durante cada una de las cinco visitas de tratamiento, los pacientes se trataron también con tratamientos de dosis única de cápsulas orales de tres dosis de fármaco activo en estudio (2,5 mg, 5 mg o 7,5 mg de eltoprazina) o dos dosis de placebo. Se grabó a los pacientes periódicamente durante 180 minutos tras el tratamiento, y los vídeos se evaluaron de manera ciega.

**[0079]** La visita 2 se produjo en un plazo de 30 días desde la visita 1, y las visitas 3-6 se produjeron con una separación de una semana entre cada una de ellas.

45 *Visita final o visita de finalización temprana*

50 **[0080]** Durante la visita final o la visita de finalización temprana, se evaluaron los síntomas de parkinsonismo, depresión, ansiedad y discinesias por L-DOPA, con el objetivo de captar cualquier efecto del tratamiento relacionado con la eltoprazina en el grado de parkinsonismo y cualquier cambio en los síntomas relacionados con el estado de ánimo. También se llevaron a cabo evaluaciones de seguridad. Se utilizó un diario del paciente completo antes y después del período de estudio para evaluar cualquier cambio en las discinesias percibidas por los pacientes. Cada paciente rellenó un diario de dos-tres días con 3 líneas sintomáticas: «inactivo», «activo (normal)», «activo con discinesias» entre las visitas de cribado e inicio y entre las visitas 2 y 6 para evaluar cualquier cambio en la discinesia percibida por los pacientes.

55 **[0081]** La visita final, 7, se programó 4 días después de la visita 6. Todas las visitas de estudio se produjeron dentro de una ventana de  $\pm 5$  días de los puntos de tiempo indicados anteriormente.

**[0082]** Tras el cribado, cada paciente participó en el estudio durante aproximadamente 6-10 semanas. La duración del estudio fue de aproximadamente 30 semanas. Las evaluaciones de seguridad se basaron en

informes de efectos adversos, terapia concomitante, resultados de laboratorio clínico, historial médico, examen físico y signos vitales. Los vídeos de pacientes se utilizaron para evaluar la eficacia. Las escalas de evaluación incluyen UPDRS, CDRS y DRS Rush. Además, se utilizaron los diarios del paciente para una autoevaluación de discinesia.

5 **Escalas de evaluación**

[0083] El término «escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson III» y «UPDRS-III» hace referencia a una herramienta normalizada que se utiliza para medir la gravedad de la enfermedad de Parkinson, según describen Fahn *et al.*, en *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Fahn *et al.* (eds.) Plurham Park, N.J.: Macmillan Healthcare Information, 2:153-163,1987.

10 [0084] El término «escala de evaluación de discinesia clínica» y «CDRS» se refiere a una escala modificada de movimientos involuntarios anormales (AIMS) que permite la evaluación independiente de extremidades, tronco, cabeza/cuello y cara durante los movimientos de UPDRS. Esta escala puede evaluar de manera simultánea la distonía y las discinesias, según describen Goetz *et al.*, en *Movement Disorders*, Vol. 9, N.º 4, 1994, 390-394.

15 [0085] El término «escala de evaluación de discinesias de Rush» y «DRS de Rush» hace referencia a una escala de evaluación basada en la observación en función de los movimientos fijos. Las partes numéricas de la DRS de Rush se registran de manera separada con respecto a las partes descriptivas, según describen Goetz *et al.*, en *Movement Disorders*, Vol. 9, N.º 4, 1994, 390-394.

20 [0086] El término «escala hospitalaria de ansiedad y depresión» y «HADS» hace referencia a escalas de evaluación utilizadas habitualmente por doctores para determinar los niveles de ansiedad y depresión que experimenta un paciente, según describen Zigmond *et al.*, en *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67 (6): 361-370.

[0087] El término «escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Åsberg» y «MADRS» se refiere a un cuestionario de diagnóstico de diez artículos basado en la observación utilizado por psiquiatras para medir la gravedad de los episodios depresivos en pacientes con trastornos del estado de ánimo, según describen Montgomery *et al.*, en *British Journal of Psychiatry* 134 (4): 382-89.

25 [0088] Los pacientes que presenten clínicamente efectos secundarios de trastorno motor asociados a la terapia con L-DOPA, incluyendo discinesia, se evaluaron utilizando la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson III (*Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol. 2, Fahn *et al.* editores, Macmillan Publishing Co. Inc, 1987), una escala de gravedad de discinesia reconocida en la técnica (Marconi *et al.*, *Mov Disord*, 9:2-12, (1994)). En resumen, la escala de gravedad de discinesia califica los movimientos anormales de 0 (nada) a 4 (grave con notable deterioro de función) en seis partes distintas del cuerpo (cara, cuello y tronco, y cuatro extremidades).

30

**Evaluaciones de eficacia**

*Grabación*

35 [0089] La grabación se produjo 30 minutos antes, y cada 30 minutos hasta 180 minutos después, de una prueba de desafío de L-DOPA y la medicación en estudio. Se realizó una grabación de vídeo de aproximadamente 5 minutos de duración cada vez. Se realizaron los «movimientos UPDRS» en la escala UPDRS (brazos en posiciones diferentes, repeticiones de pronaciones-supinaciones de las muñecas, golpeteo con dedos de opuestos, apertura y cierre de puños, patadas en el suelo, levantamiento de la silla, paseo con un giro y prueba de equilibrio). Cada paciente realizó también tareas para las «escalas de evaluación de discinesia». Las mismas secuencias se repitieron con anterioridad a cualquier dosis de desafío, y después de cada 30 minutos hasta 180 minutos después de la ingesta de los medicamentos, durante un total de 7 secuencias. Cada secuencia fue evaluada por dos calificadores ciegos independientes utilizando UPDRS, CDRS y DRS Rush. Las grabaciones en vídeo de cada secuencia fueron evaluadas por calificadores cualificados individuales separados en cada uno de los dos centros clínicos.

40

45 *Diario del paciente*

[0090] Durante el cribado, se pidió a los pacientes que llevaran a cabo una evaluación autoadministrada de sus discinesias mediante el uso de un diario con 3 niveles con 3 grados («inactivo», «activo sin hipercinesias» y «activo con hipercinesias»). En los días posteriores al cribado, los pacientes autoevaluaron sus síntomas durante tres días. Los pacientes rellenaron un diario de dos días con 3 líneas sintomáticas («inactivo», «activo», «activo con discinesias») entre las visitas de cribado y de inicio y entre las visitas 2 y 6 (un día antes de la dosis y un día después de la dosis).

50

**Análisis de eficacia**

[0091] Los análisis se realizaron tanto en la población con intención de tratar (ITT) como en la población por protocolo (PP), si procede. El cambio entre sesiones de prueba de la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson III (UPDRS) más elevada observada en cada sesión se calculará entre la sesión de prueba aleatorizada con placebo y cada sesión de prueba activa y se analizará con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon en la población ITT.

55

5 **[0092]** El cambio en la  $AUC_{0-3 \text{ horas}}$  media de evaluaciones CDRS se analizará entre la sesión de prueba aleatorizada con placebo y cada sesión de prueba activa con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon en la población ITT. Se analizaron los cambios en todas las variables secundarias entre la sesión de prueba aleatorizada con placebo y cada sesión de prueba activa utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon tanto en la población ITT como en la población PP.

**Resultados**

10 **[0093]** Los análisis estadísticos demostraron que la eltoprazina administrada a pacientes con enfermedad de Parkinson con discinesia inducida por levodopa (LID) redujo de manera estadísticamente significativa la LID tanto con la dosis de 5 mg ( $p = 0,0007$ ) como con la dosis de 7,5 mg ( $p = 0,0467$ ), en comparación con el placebo, al medirse mediante la escala CDRS (véase la figura 1). Además, la administración de eltoprazina con estas dosis no afectó a la eficacia de L-DOPA, medida mediante la puntuación de UPDRS (véase la figura 2); tanto la dosis de 5 mg como la de 7,5 mg era estadísticamente significativa en comparación con el placebo. Con la dosis de 5 mg, la eltoprazina redujo la LID en pacientes con EP de manera estadísticamente significativa, medida mediante la AUC de la escala Rush.

15 **[0094]** Además, la eltoprazina se toleró bien en este estudio, ya que no se produjeron efectos adversos graves.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de prevención, atenuación y/o tratamiento de un efecto secundario de un trastorno de movimiento o de un trastorno motor asociado a la administración de levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina a un paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson; comprendiendo el método la administración de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma a dicho paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson y necesita tratamiento en un rango de dosis de 5 mg/día a 7,5 mg/día.
- 10 2. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 1, donde dicho efecto secundario de trastorno de movimiento o de trastorno motor es discinesia, hipercinesia o discinesia inducida por levodopa (LID).
- 15 3. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de prevención, atenuación y/o tratamiento de discinesia inducida por levodopa (LID), comprendiendo el método la administración de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson y necesita tratamiento en un rango de dosis de 5 mg/día a 7,5 mg/día.
- 20 4. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo el método la administración a dicho paciente de una dosis de levodopa y una dosis de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, donde dicha eltoprazina se administra en un rango de dosis de 5 mg/día a 7,5 mg/día.
- 25 5. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 4, donde dicha eltoprazina y dicha levodopa están activas simultáneamente en dicho humano.
- 30 6. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, donde dicha eltoprazina se administra al humano antes de que dicho humano desarrolle discinesia asociada a dicha administración de levodopa.
- 35 7. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, donde dicha eltoprazina se administra a dicho humano después de que dicho humano desarrolle discinesia asociada a dicha administración de levodopa.
- 40 8. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde dicha eltoprazina se administra al humano antes de la administración de dicha levodopa.
- 45 9. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha eltoprazina se administra en combinación con al menos un ingrediente activo adicional, donde el al menos un ingrediente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en:
- un inhibidor (mTORCI) del complejo 1 (mTOR);
  - un antagonista 5-HT1a/2a/alfa-2;
  - un agonista inverso 5-HT2a;
  - 40 un antagonista del receptor de adenosina A2a;
  - un antagonista del adrenoceptor alfa-1;
  - un antagonista del receptor adrenérgico alfa-2;
  - un antagonista AMPA;
  - un antagonista AMPA/kainato;
  - 45 un anticonvulsivo;
  - un antagonista beta-2;
  - un agonista CB;
  - un antagonista D2/5-HT2A+;
  - un estabilizador dopaminérgico;
  - 50 un potenciador de función dopaminérgica/inhibidor de liberación de glutamato;
  - una combinación de un inhibidor de MAO-B y un inhibidor de la acetilcolinesterasa;

- un inhibidor de la acetilcolinesterasa;
- un inhibidor de la colinesterasa que inhibe tanto butirilcolinesterasa como acetilcolinesterasa;
- un antagonista H2;
- 5 un inhibidor de la hidroxilasa quinurénica;
- un antagonista de Ca<sup>2+</sup> de tipo L o un bloqueador de los canales de calcio de tipo L;
- un antagonista mGluR5;
- un inhibidor de la recaptación de monoaminas;
- un agonista del receptor opioide mu;
- 10 un modulador del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR);
- un inhibidor de la óxido nítrico sintasa;
- un compuesto nootrópico;
- un antagonista NR1A/2B del NMDA;
- un antagonista selectivo NR2B del NMDA;
- 15 un ácido graso omega-3;
- un antagonista opiáceo;
- un anticolinérgico;
- un ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina);
- un inhibidor de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD);
- 20 un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), como un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) o un inhibidor de la fosfodiesterasa 2 (PDE2); y
- carbidopa.
- 10.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9,
- 25 donde el inhibidor (mTORC1) del complejo 1 (mTOR) es rapamicina;
- donde el antagonista 5-HT<sub>1A/2a</sub>/alfa-2 es mirtazapina;
- donde el agonista inverso 5-HT<sub>2a</sub> se selecciona de entre ACP103 (pimavanserina), nelotanserina, eplivanserina o AC-90179 [2-(4-metoxifenil)-N-(4-metil-bencil)-N-(1-metil-piperidina-4-il)-acetamida clorhidrato];
- 30 donde el antagonista del receptor de adenosina A<sub>2a</sub> se selecciona de entre istradefilina (KW-6002), SYN-115 (4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(4-morfolinil)-2-benzotiazolil]-4-metil-1-piperidinacarboxamida, (Synosia Therapeutics), preladenante (SCH420814), ZM-241,385 (4-(2-[7-amino-2-(2-furil) [1,2,4]-triazolo[2,3-a][1,3,5]triazin-5-il amino]etil) fenol), VER-7835 (2-amino-6-(furan-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-9H-purina-9-carboxamida), MSX-3 (3-(3-hidroxiopropil)-7-metil-8-(m-metoxistiril)-1-propargilxantina), o ST-1535 (2-butyl-9-metil-8-(2H-1,2,3-triazol 2-il)-9 H-purina-6-ilamina));
- 35 donde el antagonista del adrenoceptor alfa-1 se selecciona de entre HEAT (2-[[beta-(4-hidroxifenil)etil]aminometil]-1-tetralona), alfuzosina, doxazosina, moxisilita, prazosina o trimazosina;
- donde el antagonista del receptor adrenérgico alfa-2 se selecciona de entre idazoxán, fipamezol (JP1730), atipamezol, mianserina, fentolamina o tolazolina;
- 40 donde el antagonista AMPA es E2007 (perampanel);
- donde el antagonista AMPA/kainato es LY300164 [7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo(4,5H)-2,3-benzodiacepina];
- donde el anticonvulsivo se selecciona de entre primidona, zonisamida, levetiracetam, mesuximida, acetato de eslicarbazepina, o pregabalina;
- 45 donde el antagonista beta-2 se selecciona de entre propranolol, alprenolol, carteolol, nadolol, sotalol o timolol;



- donde el agonista CB se selecciona de entre nabilona o WIN55,212-2 ((R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-il]-1-naftalenilmetanona mesilato);
- donde el antagonista D2/5-HT2A+ es clozapina o quetiapina;
- donde el estabilizador dopaminérgico se selecciona de entre ACR325, aripiprazol o pridopidina;
- 5 donde el potenciador de función dopaminérgica/inhibidor de liberación de glutamato es safinamida;
- donde la combinación del inhibidor de MAO-B y el inhibidor de la acetilcolinesterasa se selecciona de entre rasagilina, selegilina, safinamida o EVT-302 (Evotec AG) junto con ladostigil (TV-3326);
- donde el inhibidor de la acetilcolinesterasa es donepezilo;
- 10 donde el inhibidor de la colinesterasa que inhibe tanto la butirilcolinesterasa como la acetilcolinesterasa es rivastigmina;
- donde el antagonista H2 se selecciona de entre famotidina, cimetidina, burimamida, ranitidina o metiamida;
- donde el inhibidor de la hidroxilasa quinurénica se selecciona de entre Ro 61-8048 (3,4-dimetoxi-N-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil]benceno sulfonamida o FCE 28833 [(R,S)-2-amino-4-oxo-4-(3',4'-diclorofenil) ácido butanoico];
- 15 donde el antagonista de Ca<sup>2+</sup> de tipo L o el bloqueador de los canales de calcio de tipo L se selecciona de entre isradipino, amlodipino, azelnidipino, cilnidipino, lacidipino, nomidipino, nilvadipino o topiramato;
- donde el antagonista mGluR5 es AFQ056 (6-metil-2-(feniletinil)piridina);
- donde el inhibidor de la recaptación de monoaminas se selecciona de entre NS2330 (tesofensina), bicifadina o DOV-102,677 [(5R)-5-(3,4-diclorofenil)biciclo[3.1.0]hexano];
- 20 donde el modulador del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) se selecciona de entre un agonista nAChR selectivo o no selectivo; un agonista parcial nAChR selectivo o no selectivo; un antagonista competitivo nAChR; un antagonista no competitivo nAChR; nicotina (NP002); acetilcolina; colina; epibatidina; lobelina; vareniclina; sazetidina-A; DMXB-A (GTS-21, 3-2,4 dimetoxibencilideno); o SIB-1508Y (3-etinil-5-[(2S)-1-metil-2-pirrolidinil]piridina);
- 25 donde el antagonista nicotínico se selecciona de entre clorisondamina, d-tubocurarina, mecamilamina o bupropión;
- donde el inhibidor de la óxido nítrico sintasa se selecciona de entre 7-nitroindazol o NG-nitro-L-arginina;
- donde el compuesto nootrópico es levetiracetam;
- 30 donde el antagonista NR1A/2B del NMDA es CI-1041 (5-[2-[4-(4-fluorobencil)piperidina-1-il]etilsulfinil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona));
- donde el antagonista selectivo NR2B del NMDA se selecciona de entre MK0657, CP-101,606 (traxoprodil), eliprodil, Ro 25-6981 ((±)-(R\*,S\*)-α-(4-hidroxifenil)-β-metil-4-(fenilmetil)-1-piperidina propanol), EVT-101 (Evotec AG) o EVT-103 (Evotec donde el ácido graso omega-3 es ácido docosahexaenoico);
- donde el antagonista opiáceo es naltrexona;
- 35 donde el anticolinérgico se selecciona de entre amantadina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, o tiotropio;
- donde el ISRS se selecciona de entre fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram, citalopram o fluvoxamina;
- donde el inhibidor de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) es SYN-118 (Synosia Therapeutics);
- 40 donde el inhibidor de PDE4 se selecciona de entre ronomilast, roflumilast, mesembrina, rolipram, ibudilast, piclamilast, luteolina, cilomilast, tofimilast (9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo(3,4-c)-1,2,4-triazolo(4,3-a)piridina), tipelukast, ibudilast, apremilast ((S)-N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il] acetamida, Celgene Corporation), CC-1088 (un inhibidor análogo de talidomida de PDE4, Celgene Corporation), 8-biarilnaftiridinonas, como MK-0952 (Merck), DC-AT-46 (7-bencilamino-6-cloro-2 piperazino-4-pirrolidino-pteridina), HT-0712 ((3R,5R)-5-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-3-(3-metilbencil)piperidina-2-ona, Helicon Therapeutics, Inc.), MEM-1414 (Roche), MEM-1917 (Roche), MEM-1018 (Roche), MEM-1091 (Roche) o DG071 (decode Genetics); y
- 45 donde el inhibidor de PDE2 es BAY 60-7550.
11. Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido
- 50

farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con al menos un anticonvulsivo que, opcionalmente, se selecciona de entre primidona o zonisamida.

5 **12.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con al menos un antagonista mGluR5 que, opcionalmente, es AFQ056.

10 **13.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con al menos un bloqueador de los canales de calcio de tipo L que, opcionalmente, se selecciona de entre isradipino, nimodipino o nilvadipino.

**14.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con al menos un antagonista selectivo NR2B del NMDA que, opcionalmente, se selecciona de entre Ro 25-6981, EVT-101 o EVT-103.

15 **15.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con (i) al menos un antagonista del receptor de adenosina A2a que, opcionalmente, se selecciona de entre istradefilina (KW-6002), SYN-115 (4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(4-morfolinil)-2-benzotiazolil]-4-metil-1-piperidinacarboxamida o preladenante (SCH420814); o (ii) al menos un antagonista del receptor adrenérgico alfa-2 que, opcionalmente, se selecciona de entre fipamezol (JP1730) o idazoxano.

20 **16.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con al menos un inhibidor de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) que, opcionalmente, es SYN-118.

30 **17.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con al menos un modulador del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) que, opcionalmente, se selecciona de entre un agonista nAChR selectivo o no selectivo; un agonista parcial nAChR selectivo o no selectivo; un antagonista competitivo nAChR; un antagonista no competitivo nAChR; nicotina (NP002); acetilcolina; colina; epibatidina; lobelina; vareniclina; o sazetidina A.

35 **18.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con al menos un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) que, opcionalmente, es un inhibidor de fosfodiesterasa 2 (PDE2) o un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4).

**19.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18, donde dicha eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho al menos un ingrediente activo adicional se administran a dicho paciente con un modo de administración seleccionado de entre:

40 (i) administración de una combinación de dicha eltoprazina y dicho al menos un ingrediente activo adicional a dicho paciente que lo necesita antes de que dicho paciente desarrolle un trastorno de movimiento, un efecto secundario de un trastorno motor asociado a la administración de levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina a un paciente humano adulto que presente la enfermedad de Parkinson; o

45 (ii) administración de una combinación de dicha eltoprazina y dicho al menos un ingrediente activo adicional a dicho paciente que lo necesita después de que dicho paciente desarrolle un trastorno de movimiento, un efecto secundario de un trastorno motor asociado a la administración de levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina a un paciente humano adulto que presente la enfermedad de Parkinson.

50 **20.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 19, donde dicha eltoprazina se administra al paciente con una pauta posológica seleccionada de entre:

(i) administración de dicha eltoprazina al paciente antes de que se administre dicho al menos un agente activo adicional;

(ii) administración de dicha eltoprazina al paciente después de que se administre dicho al menos un agente activo adicional;

55 (iii) administración de dicha eltoprazina al paciente simultáneamente a la administración de dicho al menos un agente activo adicional.

- 21.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1 en combinación con estimulación cerebral profunda y/o estimulación magnética transcraneal.
- 22.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 21, donde el orden de dicho tratamiento comprende una pauta posológica seleccionada de entre:
- 5 (i) dicha estimulación cerebral profunda y/o estimulación magnética transcraneal es anterior al tratamiento del paciente con levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina;
- (ii) dicha estimulación cerebral profunda y/o estimulación magnética transcraneal es posterior al tratamiento del paciente con levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina;
- 10 (iii) dicha estimulación cerebral profunda y/o estimulación magnética transcraneal es anterior a dicho tratamiento del paciente con eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- (iv) dicha estimulación cerebral profunda y/o estimulación magnética transcraneal es posterior a dicho tratamiento del paciente con eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 **23.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde dicho fármaco relacionado con la dopamina se selecciona de entre un agonista del receptor de dopamina que, opcionalmente, es bromocriptina, pergolida, cabergolina, apomorfina o lisurida; o un agonista de la dopamina no ergolínicico que, opcionalmente, es ropinirol o pramipexol.
- 20 **24.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el método la administración a dicho paciente de una dosis de levodopa, una dosis de carbidopa y una dosis de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 **25.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método de prevención, atenuación y/o tratamiento de un efecto secundario de un trastorno motor asociado a la administración de levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina a un paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el método la administración a dicho paciente de una dosis de levodopa, una dosis de carbidopa, una dosis de entacapona y una dosis de eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 **26.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina, para su uso en un método de prevención, atenuación y/o tratamiento de un paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson; comprendiendo el método la administración, a dicho paciente humano adulto que presenta la enfermedad de Parkinson y necesita tratamiento, de levodopa o un fármaco relacionado con la dopamina y eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma en un rango de dosis de 5 mg/día a 7,5 mg/día.
- 35 **27.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde dicha eltoprazina se administra en una dosis de 5 mg/día.
- 28.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde dicha eltoprazina se administra en una dosis de 7 mg/día.
- 40 **29.** Eltoprazina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde dicha eltoprazina se administra en una dosis de 7,5 mg/día.

Eficacia de discinesia (población PP) – Escalas CDRS

Variable	Diferencia (población PP)		
	2,5 mg - Sesión de prueba 1 Placebo	5 mg - Sesión de prueba 1 Placebo	7,5 mg - Sesión de prueba 1 Placebo
<b>Análisis primario</b>			
CDRS – AUC <sub>(0-3 h)</sub> media	-0,766 (1,679)	-1,27 (1,36)	-0,641 (1,405)
	p=0,0898	p=0,0007	p=0,0467
<b>Análisis secundario</b>			
CDRS más elevada observada tras la medicación en estudio	-0,417 (2,053)	-0,611 (1,451)	-0,194 (1,582)
	p=0,4946	p=0,1040	p=0,5126
Escala de discinesia Rush AUC <sub>(0-3 h)</sub> media	-0,049 (0,302)	-0,201 (0,277)	-0,079 (0,248)
	p=0,5355	p=0,0085	p=0,1632
Calificación media de DRS Rush tras la medicación en estudio	-0,074 (0,329)	-0,222 (0,308)	-0,109 (0,270)
	p=0,4323	p=0,0094	p=0,1287

Media (SD)

**FIG. 1**

Síntomas parkinsonianos – Escala UPDRS III

Variable	Diferencia		
	2,5 mg - Sesión de prueba 1	5 mg - Sesión de prueba 1	7,5 mg - Sesión de prueba 1
<b>Análisis primario</b>			
Cambio de la UPDRS más elevada observada en la sesión de prueba de antes a después del estudio	-2,66 (6,96)	0,127 (5,730)	1,49 (7,56)
	p=0,1941	p=0,5868	p=0,2576
UPDRS antes de la medicación en estudio	1,42 (10,13)	1,17 (10,77)	-1,78 (8,64)
	p=0,6029	p=0,7377	p=0,3633
UPDRS más elevada observada tras la medicación en estudio	-1,24 (7,03)	1,29 (8,80)	-0,290 (7,822)
	p=0,2278	p=0,7926	p=0,9172
<b>Análisis secundario</b>			
AUC <sub>(0-3 h)</sub> media de UPDRS	-0,223 (3,802)	-0,218 (4,469)	-0,171 (4,006)
	p=0,4616	p=0,5226	p=0,9661

**FIG. 2**