

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713691-9 A2**

(22) Data de Depósito: 15/06/2007
(43) Data da Publicação: 30/10/2012
(RPI 2182)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 45/06
A61P 25/16
A61P 25/14
A61K 31/496
A61K 31/195

(54) **Título:** PREPARAÇÃO COMBINADA, USO DE UM PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE TRATAR UM DISTÚRBIO

(30) **Prioridade Unionista:** 16/06/2006 EP 06115587.5

(73) **Titular(es):** Solvay Pharmaceuticals B.V.

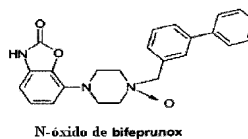
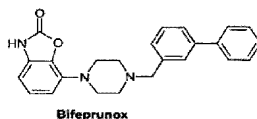
(72) **Inventor(es):** Andrew C. McCreary, Gustaaf J. M. Van Scharrenburg, Martinus Th. M. Tulp

(74) **Procurador(es):** Momsen , Leonardos & CIA

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007055956 de 15/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/144422 de 21/12/2007

(57) **Resumo:** PREPARAÇÃO COMBINADA, USO DE UMA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE TRATAR UM DISTÚRBIO. A invenção diz respeito ao uso de uma preparação combinada de bifeprunox ou seu N-óxido, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos; e L-DOPA, para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de distúrbios que requerem a recuperação de função dopaminérgica, em particular mal de Parkinson e síndrome das pernas inquietas.

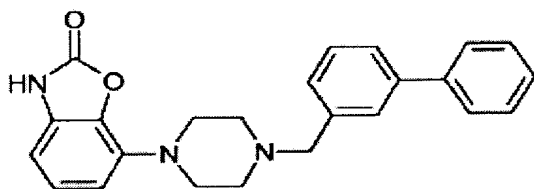


“PREPARAÇÃO COMBINADA, USO DE UM PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE TRATAR UM DISTÚRBO”

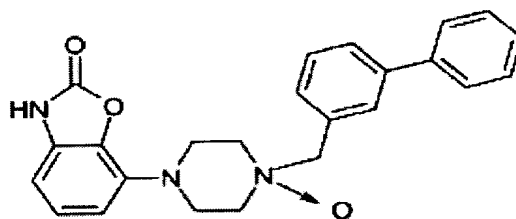
ÍNDICE	Página
Título da invenção	1
Índice	1
Sumário: campo técnico da invenção	1
Fundamentos da invenção	2
Descrição detalhada da invenção	5
Definições	7
Exemplos	10
Exemplo 1: Métodos farmacológicos	10
Exemplo 2: Resultados do teste farmacológico	12
Exemplo 3: Preparações farmacêuticas	14
Legendas para as figuras 1 – 8	16
Referências	17
Reivindicações	20
Resumo	21
Figuras 1 – 8	21

SUMÁRIO: CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

5 A invenção diz respeito ao uso de uma preparação combinada de bifeprunox ou seu N-óxido, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos:



Bifeprunox



N-óxido de bifeprunox

e L-DOPA, para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de distúrbios que requerem recuperação de função dopaminérgica, em particular mal de Parkinson e síndrome das pernas inquietas.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

5 Tremores constantes nas mãos e pernas, movimentos do corpo que gradualmente se tornam mais difíceis, mais lentos e mais fracos e expressões faciais tipo máscara, são sintomas que foram observados em toda a história da humanidade. Em 1817, James Parkinson descreveu este conjunto de sintomas como “paralysis agitans” e logo depois a doença foi nomeada
10 depois do médico que primeiramente a descreveu em detalhe. A causa patológica da mal de Parkinson envolve a destruição das células nervosas na substância negra, a parte do cérebro envolvida com movimentos musculares. Perda em torno de 80 % da dopamina estriatal na mal de Parkinson resulta em sintomas cardinais de aquinesia, rigidez e bradiquinesia (Hornykiewicz,
15 1966). Pacientes têm problemas no início do movimento e apresentam instabilidade postural e perda de coordenação.

A farmacoterapia atual para mal de Parkinson é baseada na recuperação de função dopaminérgica (Blandini, 2000; LledO, 2000). Dopamina não cruza a barreira cerebral do sangue e não pode, desta forma,
20 ser usada para tratar mal de Parkinson, seu precursor imediato, L-DOPA (o enantiômero levorrotatório de 3,4-diidroxifenilalanina, também referida como levodopa) é usado em vez dela, em virtude de penetrar no cérebro onde ele é descarboxilado a dopamina. Mas levodopa é descarboxilada nos tecidos periféricos também. Assim, somente uma pequena porção de levodopa
25 administrada é transportada para o cérebro. Carbidopa inibe a descarboxilação de levodopa periférica, mas não pode em si cruzar a barreira cerebral do sangue e não tem nenhum efeito no metabolismo de levodopa no cérebro. A combinação de carbidopa e levodopa é considerada o tratamento mais efetivo para sintomas de mal de Parkinson. No entanto, certas limitações se tornam

aparentes em dois a cinco anos depois do início da terapia. A medida em que a doença progride, o benefício de cada dose se torna menor (“o enfraquecimento do efeito”) e alguns pacientes flutuam imprevisivelmente entre mobilidade e imobilidade (“o efeito ativo-inativo”). Períodos “ativo” são normalmente associados a altas concentrações de levodopa plasmática e freqüentemente incluem movimentos involuntários anormais, isto é, disquinesias. Períodos “inativo” foram correlacionados a baixa levodopa plasmática e episódios de bradicinética (Jankovic, 1993; Rascol, 2000). Isto sugeriu aos médicos atrasar o início do tratamento com L-DOPA pelo tratamento anterior com agonistas dopaminérgicos.

Entretanto, o uso de agonistas do receptor de dopamina completos, tais como apomorfina, bromocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol ou ropinirol, também tem suas limitações: Eles iniciam disquinesias, induzem sintomas tipo psicóticos incluindo alucinações, hipotensão ortostática, sonolência e outros efeitos colaterais (Lozano, 1998; Bennett, 1999). Sugeriu-se que isto pode ser sobreposto usando agonistas do receptor $D_{2/3}$ de dopamina parciais (isto é compostos que não estimulam maximamente os receptores $D_{2/3}$ de dopamina) (Jenner 2002). Tais compostos hipoteticamente seriam capazes de estimular receptores $D_{2/3}$ de dopamina quando o tônus dopaminérgico é baixo, embora seja capaz de contrapor-se ao estímulo excessivo do receptor D_2 de dopamina quando o tônus dopaminérgico é alto, resultando assim em “estabilização” da transmissão dopaminérgica no cérebro (Jenner, 2002).

Agonistas do receptor $5-HT_{1A}$ podem aliviar a indução de disquinesia, uma vez que o agonista do receptor $5-HT_{1A}$ tandospirona reduziu disquinesia em pacientes de mal de Parkinson tratados com L-DOPA (Kannari, 2002) e efeitos colaterais extrapiramidais induzidos por haloperidol em primatas (Christoffersen, 1998). Mais recentemente sugeriu-se que sarizotan, um agonista do receptor $5-HT_{1A}$ e ligante do receptor de dopamina,

podem aliviar sintomas discinéticos (Olanow, 2004; Bara-Jimenez, 2005; Bibbiani, 2001). A presença de agonista do receptor 5-HT_{1A} pode ser benéfica aos efeitos terapêuticos de um agonista do receptor D2/3 parcial (Johnston, 2003).

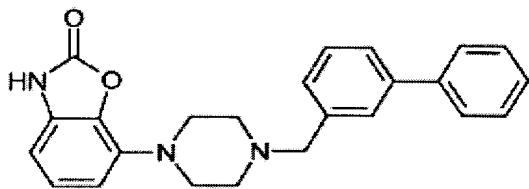
5 Recentemente, diferentes preparações de combinação contendo L-DOPA e um ou mais outros inibidores enzimáticos foram introduzidos. Bem conhecidas são as combinações L-DOPA/carbidopa (por exemplo, Sinemet[®]), L-DOPA/benserazida (por exemplo, Madopar[®]) e L-DOPA/carbidopa/entacapona (por exemplo, Stalevo[®], (Jost, 2005)). Mais
10 recentemente, inibidores de atecolamina-O-metiltransferase (COMT) , tais como tolcapona e entacapona foram propostos como terapia adjuntiva a L-DOPA. Estes compostos estendem a meia-vida plasmática de L-DOPA, sem significativamente aumentar C_{max}. Assim, eles diminuem a duração do enfraquecimento, mas tendem a aumentar a intensidade dos efeitos colaterais
15 na dose de pico incluindo disquinesias de dose de pico. Tolcapone parece induzir significativa toxicidade no fígado em uma pequena porcentagem de pacientes. Uma outra estratégia dirigida para o abaixamento do metabolismo da dopamina é o uso de inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B) em combinação com L-DOPA. A administração de inibidores da MAO,
20 entretanto, é associada a inúmeros efeitos colaterais debilitantes que limitam seu uso. Estes efeitos incluem, por exemplo, náusea, vertigem, tontura, desmaio, dor abdominal, confusão, alucinações, boca seca, sonhos intensos, disquinesias e dor de cabeça. Características para a preparações de combinação é que elas existem em muitas diferentes combinações de dose,
25 em virtude de durante o curso da doença normalmente maiores doses de L-DOPA serem necessárias para manter os sintomas sob controle. Preparações de combinação na forma de comprimidos contendo quantidades fixas de medicamentos são fáceis de usar, mas simultaneamente também oferecem flexibilidade limitada. Uma ilustração do fato que combinações fixas não são

universalmente usadas é, por exemplo, o uso do inibidor seletivo da MAO-B selegilina no tratamento de mal de Parkinson. No estágio inicial da doença, selegilina pode ser dada como monoterapia: o composto diminuirá o metabolismo da dopamina endógena suficiente para manter os sintomas nos limites toleráveis. Nos estágios tardios da doença, o uso de L-DOPA pode se tornar necessário. Quando a eficácia de L-DOPA começa a enfraquecer, normalmente a primeira solução para o problema é o uso de um inibidor de descarboxilase tipo carbidopa (ver anteriormente) e também quando se torna insuficiente, a co-terapia com selegilina irá restaurar a eficácia de L-DOPA reduzindo a parada da dopamina gerada do L-DOPA. Assim, na prática, L-DOPA e selegilina são administradas em preparações separadas que podem ser dadas simultânea ou seqüencialmente.

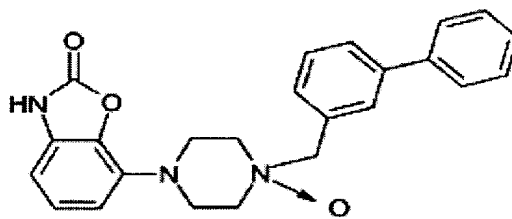
Vítimas seriamente afetadas pela síndrome das pernas inquietas (RLS; também conhecida como síndrome de Ekbom), são virtualmente incapazes de permanecer sentadas ou mesmo ainda paradas. Atividades que requerem a manutenção do descanso motor e estímulo cognitivo limitado, tais como transporte (carro, avião, trem, etc.) ou acompanhamento de reuniões mais longas, conferências, cinemas ou outros desempenhos, se tornam difíceis, se não impossíveis. Torturados por estas sensações que se tornam mais severas à noite, pacientes RLS acham que dormir é virtualmente impossível, adicionando à diminuição da qualidade de suas vidas. O impulso para se mover, que aumenta nos períodos de descanso, pode ser completamente dissipado pelo movimento, tal como caminhar. Entretanto, uma vez que o movimento pára, os sintomas voltam com maior intensidade. Se um paciente RLS for forçado a permanecer na posição, os sintomas continuarão a aparecer tipo uma mola carregada e, eventualmente, as pernas involuntariamente se moverão, aliviando os sintomas imediatamente. Os movimentos rítmicos ou semi-rítmicos das pernas são observados se o paciente tende a permanecer na mesma posição (Pollmacher, 1993). Estes

movimentos são referidos como disquinesias-enquanto-acordado (DWA) (Hening, 1986) ou mais comumente, movimentos límbicos periódicos enquanto acordado (PLMW). Clinicamente, RLS é indicado quando quatro critérios de diagnóstico são encontrados: (1) uma sensação de um impulso de mover os membros (normalmente as pernas); (2) descanso motor reduz as sensações; (3) quando no repouso, os sintomas retornam ou pioram; e (4) variação circadiana acentuada na ocorrência ou severidade de sintomas RLS; isto é, sintomas pioram no anoitecer e à noite (Allen, 2001).

Os tratamentos atuais para RLS são variados e atormentados com efeitos colaterais indesejáveis. Terapias incluíram a administração de agonistas de dopamina, outros agentes dopaminérgicos, benzodiazepinas, opiáceos e anticonvulsivantes. Nos casos onde RLS resulta de uma condição secundária, tais como gravidez, doença renal no estágio final, tratamento com eritropoietina ou deficiência em ferro, a remoção da condição, tal como nascimento ou tratamento com suplemento de ferro tradicional, pode reduzir ou eliminar os sintomas pelo menos em alguns casos (Allen, 2001). Entretanto, RLS resultante de condições não secundárias (RLS “idiopático”), apresenta um melhor desafio de tratamento. Agentes dopaminérgicos, tal como levodopa geralmente fornecem tratamento inicial efetivo, mas com o uso contínuo, o aumento da tolerância e sintoma ocorre em cerca de 80 % de pacientes RLS (Allen, 1996); esta complicação também é comum para agonistas da dopamina (Earley, 1996). As outras alternativas, benzodiazepinas, opiáceos e anticonvulsivantes não são tão uniformemente eficazes quanto os agentes dopaminérgicos (Chesson, 1999; Hening, 1999). Apesar da mudança nos seus regimes de tratamento, 15-20 % dos pacientes acharam que todas as medicações são inadequadas em virtude de efeitos adversos e benefício de tratamento limitado.



Bifeprunox



N-óxido de bifeprunox

DU 127090, 7-[4-([1,1"-bifenil]-3-ilmetil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona, agora conhecido como bifeprunox, se liga aos receptores tipo D2 de dopamina e receptores 5-HT_{1A}; ele é um agonista parcial em receptores D2/3 de dopamina e também um agonista parcial em receptores 5-HT_{1A} de serotonina (WO 97/36893; Van Vliet, 2000; Feenstra, 2001, 2002; Hesselink, 2003^{a,b}; Mealy, 2004). Na WO 2007/023141 descreveu-se que in vivo o N-óxido de bifeprunox é rapidamente convertido ao composto pai, assim funcionando como "promedicamento".

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

10 O objetivo da presente invenção foi desenvolver um tratamento tão efetivo quanto L-DOPA, mas sem seus efeitos colaterais: Em particular sem seu "efeito vai-volta" característico, causando disquinesias durante períodos "ativo" e episódios bradikinéticos durante o período "inativo".

15 Surpreendentemente, em estudos em micos tratados com MPTP, um modelo animal com valor previsível para mal de Parkinson, observou-se que o tratamento combinado com L-DOPA e SLV308 reduziu atividade locomotora de pico observada depois de L-DOPA sozinha, de maneira tal que a hiperatividade não foi observada. A duração da atividade tempo "inativo") depois de L-DOPA foi maior pela co-administração de bifeprunox.

20 O assunto em questão da invenção são preparações de combinação de bifeprunox ou seu N-óxido, ou sais farmacologicamente

aceitáveis, hidratos ou solvatos destes e L-DOPA e, opcionalmente, um inibidor da descarboxilase e/ou, opcionalmente, um inibidor de COMT, e/ou, opcionalmente, um inibidor de MAO-B, para uso simultâneo, separado ou seqüencial na terapia de distúrbios que requerem recuperação de função dopaminérgica, em particular mal de Parkinson e “Síndrome das pernas inquietas”.

A invenção diz respeito ao uso de bifeprunox ou seu N-óxido, um “promedicamento” verdadeiro, nos casos em que um L- DOPA induz disquinesias, ou pode ser previsto para induzir disquinesias. Em tais casos, as atividades farmacológicas específicas do composto, viz., agonismo parcial nos receptores de dopamina-D₂ e dopamina-D₃, bem como receptores de agonismo completo em 5-HT_{1A} de serotonina, resultam em um bloqueio das disquinesias sem redução do efeito terapêutico de L-DOPA.

A presente invenção diz respeito a formulações farmacêuticas, compreendendo:

(i) bifeprunox, seu N-óxido, ou sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos ou solvatos destes, e:

(ii) L-DOPA, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Um aspecto adicional da presente invenção diz respeito a kits de partes compreendendo:

(i) um vaso contendo bifeprunox, seu N-óxido, ou sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos ou solvatos destes, opcionalmente em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, e:

(ii) um vaso contendo L-DOPA, opcionalmente em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, e:

(iii) instruções para a administração seqüencial, separada ou simultânea de SLV308 e o L-DOPA, a um paciente em necessidade deste.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, é fornecido um método de preparar um kit de partes da forma aqui definida, cujo método compreende colocar um componente (i), da forma definida anteriormente, em associação com um componente (ii), da forma definida anteriormente, rendendo assim os dois componentes adequados para administração em conjunto um com o outro. Colocar os dois componentes em associação um com o outro, inclui que componentes (i) e (ii) podem ser:

(i) fornecidos como formulações separadas (isto é independentemente uma da outra), que são subsequentemente colocadas juntas para uso em conjunto uma com a outra e terapia de combinação; ou

(ii) embalados e apresentados juntos como componentes separados de uma embalagem de “combinação para uso em conjunto uma com a outra na terapia de combinação.

Ainda um outro aspecto da invenção diz respeito a métodos para o tratamento de um paciente que sofre de, ou é suscetível a, uma condição em que a recuperação de função dopaminérgica é necessária ou desejada, cujo método compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz total de:

(i) bifeprunox, seu N-óxido, ou sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos ou solvatos destes, opcionalmente em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável; em conjunto com:

(ii) L-DOPA, opcionalmente em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

Ainda um outro aspecto da invenção diz respeito ao uso de formulações farmacêuticas, compreendendo:

(i) bifeprunox, seu N-óxido, ou sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos ou solvatos destes, e:

(ii) L-DOPA, em mistura com um adjuvante, diluente ou

veículo farmacêuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição em que a recuperação de função dopaminérgica é requerida ou desejada.

DEFINIÇÕES

5 Exemplos de inibidores da descarboxilase são: carbidopa e benserazida. Exemplos de inibidores da catecolamina-O-metil transferase (COMT) são: entacapona, nitecapone e tolcapona e inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B) incluem: deprenil, (-)-deprenil (selegilina), desmetildeprenil, N-propargil-1-(R)-aminoindan (rasagalina), fenelzina
10 (nardil), tranilcipromina (parato), CGP3466, furazolidona, isocarboxazid, pargilina, meticlotiazida e procarbazina. Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas aqui não são qualificadas com o termo “cerca de”. Entende-se que quer o termo “cerca de” seja usado explicitamente ou não, cada quantidade dada aqui significa referir-se ao valor
15 dado real e também entende-se referir-se à aproximação a tal valor dado que razoavelmente seria inferido pelo versado na tecnologia, incluindo aproximações em virtude das condições experimentais e/ou de medição para tal dado valor.

 Em toda a descrição e nas reivindicações desta especificação a palavra “compreende” e variações da palavra, tais como “compreendendo” e
20 “compreendido” não se destina a excluir outros aditivos, componentes, números inteiros ou etapas.

 O termo “composição” da forma aqui usada engloba um produto compreendendo ingredientes especificados em quantidades ou
25 proporções predeterminadas, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação de ingredientes especificados em quantidades especificadas. Com relação às composições farmacêuticas, este termo engloba um produto compreendendo um ou mais ingredientes ativos e um veículo opcional compreendendo ingredientes inertes, bem como qualquer

produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação, complexação ou agregação de qualquer um de dois ou mais dos ingredientes, ou da dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. No geral, composições farmacêuticas são preparadas colocando o ingrediente ativo uniforme e intimamente em associação com um veículo líquido ou um veículo sólido finamente dividido ou ambos e então, se necessário, modelando o produto na formulação desejada. A composição farmacêutica inclui suficiente de composto objeto ativo para produzir o efeito desejado mediante o progresso ou condição das doenças. Desta maneira, as composições farmacêuticas da presente invenção englobam qualquer composição preparada misturando um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável. Por “farmaceuticamente aceitável” entende-se que o veículo, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao receptor deste.

No contexto deste pedido de patente, o termo “preparação combinada” compreende tanto as combinações verdadeiras, significando SLV308 e outros medicamentos fisicamente combinados em uma preparação tal como um comprimido ou fluido de injeção, bem como “kit-de-partes”, compreendendo SLV308 e L-DOPA em formas de dosagem separadas, junto com instruções para uso, opcionalmente com dispositivos adicionais para a obediência com a administração dos compostos do componente, por exemplo, rótulos ou desenhos. Com combinações verdadeiras, a farmacoterapia por definição é simultânea. Os conteúdos do “kit-de-partes”, pode ser administrado tanto simultaneamente quanto em diferentes intervalos de tempo. A terapia sendo tanto concomitante quanto seqüencial dependerá das características dos outros medicamentos usados, características tipo início de ação e duração da ação, níveis plasmáticos, depuração, etc., bem como da doença, seu estágio e características do paciente individual.

A dose da composição a ser administrada dependerá da indicação relevante, da idade, peso e sexo do paciente e pode ser determinada por um médico. A dosagem preferivelmente será na faixa de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. A dose diária típica dos ingredientes ativos varia em uma ampla faixa e dependerá de vários fatores, tais como a indicação relevante, da via de administração, da idade, peso e sexo do paciente e pode ser determinada por um médico. No geral, dosagens oral e parenteral serão na faixa de 0,1 a 1.000 mg por dia de ingredientes ativos totais.

O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” da forma aqui usada refere-se a uma quantidade de um agente terapêutico para tratar uma condição tratável pela administração de uma composição da invenção. A quantidade é a quantidade suficiente para apresentar uma resposta terapêutica detectável ou de alívio em um sistema de tecido, animal ou humano. O efeito pode incluir, por exemplo, tratar as condições listadas aqui. A quantidade eficaz precisa para um sujeito dependerá do tamanho e altura do sujeito, da natureza e extensão da condição sendo tratada, recomendações do médico que está tratando (pesquisadores, veterinários, médicos doutores ou outros médicos) e a terapêutica, ou combinação de terapêuticas, selecionada para administração. Assim, não se usa especificar uma quantidade eficaz exata antecipadamente.

O termo “sal farmacologicamente aceitável” refere-se aos sais que são, no escopo da luz do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e similares e são comensurados com uma razão benefício/risco razoável. Sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na tecnologia. Eles podem ser preparados in situ quando finalmente isolando e purificando os compostos da invenção, ou separadamente reagindo-os com bases ou ácidos atóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos ou

orgânicos. Sais farmacologicamente aceitáveis podem ser obtidos usando procedimentos padrão bem conhecidos na tecnologia, por exemplo, misturando um composto da presente invenção com um ácido adequado forte, por exemplo, um ácido inorgânico ou um ácido orgânico.

5 “Administração em conjunto com”, inclui que respectivas formulações compreendendo SLV308 e L-DOPA são administradas, seqüencial, separada e/ou simultaneamente, durante o curso do tratamento da condição relevante, cuja condição pode ser aguda ou crônica. Preferivelmente, o termo inclui que as duas formulações são administradas (opcionalmente
10 repetidamente) suficientemente próximas no tempo para que existe um efeito benéfico para o paciente, isto é, maior, durante o curso do tratamento da condição relevante, que se ambas as duas formulações fossem administradas (opcionalmente repetidamente) sozinhas, na ausência da outra formulação, durante o mesmo curso do tratamento. A determinação se uma combinação
15 fornece um melhor efeito benéfico quanto ao curso do tratamento e durante ele, uma condição particular, dependerá da condição a ser tratada ou prevenida, mas pode ser alcançada rotineiramente pelo versado na tecnologia. Assim, o termo “em conjunto com” inclui que uma ou outra das duas formulações podem ser administradas (opcionalmente repetidamente) antes,
20 depois e/ou ao mesmo tempo que, administração com o outro componente. Quando usado neste contexto, os termos “administrado simultaneamente” e “administrado ao mesmo tempo que” inclui que doses individuais de SLV308 e L-DOPA são administradas em 48 horas, por exemplo, 24 horas, 18 horas, 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora ou 30 minutos uma da outra.

25 O termo “tratamento” da forma aqui usada refere-se a qualquer tratamento de uma condição ou doença de mamífero, preferivelmente humano e inclui: (1) inibir a doença ou condição, isto é, interrompendo seu desenvolvimento, (2) aliviar a doença ou condição, isto é, fazendo com que a condição regrida ou (3) interromper os sintomas da doença.

Da forma aqui usada, o termo “terapia médica” se destina a incluir regimes profiláticos, diagnósticos e terapêuticos realizados in vivo ou ex vivo em humanos ou outros mamíferos.

5 O termo “sujeito” da forma aqui usada, refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, acima de tudo preferivelmente um humano que foi o objetivo do tratamento, observação ou experimento.

EXEMPLOS

10 Tratamento com o neurotoxina MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) leva a depleção de dopamina no comportamento caudado-putâmen e “tipo parkinsoniano” em primatas humanos e não humanos (Lange, 1992; Langston, 1984; Langston, 1986).

EXEMPLO 1: Interação entre bifeprunox e L-DOPA

15 Animais: O estudo empregou micos comuns (*Callithrix jacchus*) (n=6, idade entre 3 a 5 anos; 5 fêmeas e 1 macho) previamente tratados com MPTP (2 mg/kg sc diariamente) por 5 dias e que apresentaram déficits motores estáveis. Estes animais foram responsivos ao L-DOPA não ao medicamento de teste original. Eles não foram experimentalmente iniciados para disquinesia, embora alguma disquinesia estivesse presente.

20 Tratamento com medicamento: Mesilato de bifeprunox foi suspenso em 10 % de solução de sacarose e administrado oralmente por gavagem em um volume de 2,0 mL/kg. L-DOPA: Éster metílico de L-3,4-diidroxifenilalanina (L-dopa) (Sigma Chemical Co, UK) foi dissolvido em solução 10 % de sacarose e administrado oralmente por gavagem em um volume de 2,0 mL/kg. Carbidopa: (Merck, Sharp e Dohme, UK) foi 25 administrado oralmente como uma suspensão em solução 10 % de sacarose em um volume de 2,0 mL/kg. Domperidona: (2,0 mg/kg po, Sigma UK) foi dissolvida em sacarose 10 %e administrada 60 min antes do bifeprunox em um volume de 2,0 mL/kg. Bifeprunox (4 ou 8 mg/kg po base livre) ou seu veículo (10 % de sacarose) foi administrado sozinho e em combinação com L-

DOPA (7,5 mg/kg po base livre, dado em combinação com carbidopa, 12,5 mg/kg po) aos micos tratados com MPTP (n=6). Animais foram tratados com bifeprunox ou seu veículo 90 min antes da administração de L-DOPA ou administração de seu veículo. Carbidopa foi administrada 30 minutos antes da administração de L-DOPA. Domperidona foi administrada 60 min antes da administração de bifeprunox.

Estudos comportamentais: Em todos os estudos, animais foram aclimatados em gaiolas de estudo comportamental por 1 hora antes do tratamento. Os animais foram colocados individualmente em gaiolas de atividade (50 x 60 x 70 cm) ajustadas com uma porta de perspex clara para permitir clara visibilidade para observação. Cada gaiola foi equipada com 8 emissores de fotocélula infravermelho horizontalmente orientados e seus detectores correspondentes dispostos de maneira a permitir a estimativa máxima do movimento. A atividade locomotora foi estimada como o número de interrupções de feixe de luz causadas pelo movimento dos animais acumuladas em intervalos de 10 minutos por até 7 horas. Os animais foram aclimatados naturalmente por um período de 60 minutos nas gaiolas de atividade durante o qual a atividade da linha de base foi estimada, antes da administração do medicamento. O limiar “ativo” foi definido como 3 vezes a atividade da linha de base em micos tratados com MPTP. A hiperatividade foi definida como 3 vezes a atividade normal em micos originais. O tempo “ativo” foi o período de tempo em minutos que a atividade foi acima do limiar “ativo”. Animais foram tratados com bifeprunox, veículo e/ou L-DOPA. Depois do tratamento com medicamento, animais foram estimados para atividade locomotora e deficiência da forma descrita a seguir por até 6 horas depois da administração do medicamento. Os animais usados no estudo ficaram nas gaiolas de atividade automatizadas por não mais que 8 horas em qualquer dia do estudo e foram deixadas por um período de pelo menos 3 dias de recuperação entre tratamentos com medicamento para garantir

consideração de bem-estar animal apropriada. A atividade locomotora, deficiência motora e presença de disquinesia foram estimadas como se segue:

5 Atividade locomotora: Em todos os estudos os animais foram aclimatados em gaiolas de estudo comportamental por 1 hora antes do tratamento com bifeprunox. Animais foram então tratados com medicamentos apropriados. Depois do tratamento, animais foram estimados para atividade antiparkinsoniana por até 6 horas usando gaiolas de atividade automatizadas e pela taxa de deficiência por um observador sego para o tratamento. O “tempo ativo” locomotor foi definido como o período de tempo que os animais
10 apresentaram atividade acima de 3 x a atividade locomotora da linha de base ou uma atividade locomotora de 100 que foi ainda maior.

Pontuações de deficiência e disquinesia: Deficiência e disquinesia foram estimadas antes e durante os últimos 10 minutos a cada período de 30 minutos depois da administração de bifeprunox por até 6 horas
15 depois do tratamento com medicamento. As seguintes escalas de grau de deficiência foram usadas:

Grau de deficiência: A deficiência dos animais foi pontuada como se segue; vigilância (normal 0, acordado 2); reação (normal 0, reduzida 1, lenta 2, ausente 3); checagem dos movimentos (presente 0, reduzido 1, ausente 2); atenção e movimento dos olhos (normal 0, anormal 1); postura (normal 0, tronco anormal +1, membros anormais +1, cauda anormal +1, ou grosseiramente anormal 4); equilíbrio/coordenação (normal 0, pior 1, instável 2, cai espontaneamente 3); vocalização (normal 0, reduzida 1, ausente 2); mortalidade (normal 0, bradiquinesia/hipercinesia 1, aquinesia/hipercinesia
20 2). Sedação foi notada, se presente. A deficiência “tempo ativo” foi definida como o período de tempo que os animais mostraram uma pontuação de deficiência de 6 ou menos (“Limiar ativo”).

Dados e análise estatística: Dados são apresentados como atividade locomotora mediana (contagens/30 min) ou pontuação de

deficiência (pontuação durante 10 min/30 min) durante o período de 7 horas do experimento, ou como a atividade locomotora total (contagens/420 min) ou deficiência (pontuação total durante 420 min). Dados foram analisados por Kruskal Wallis ANOVA e teste post-hoc de Man-Whitney onde apropriado.

5 Análises foram corrigidas para comparações múltiplas usando a fórmula:

$$\text{Probabilidade aceitável} = \alpha / \text{número de comparações onde } \alpha = 5 \%$$

Um grupo separado de animais dos usados no estudo foram tratados com veículo e foram usados para comparação estatística.

10 EXEMPLO 2: Efeitos de bifeprunox em reversão induzida por L-DOPA de deficiências motoras

Atividade locomotora: L-DOPA (7,5 mg/kg po) mais carbidopa (12,5 mg/kg po 30 min antes de LDOPA) aumentou a atividade locomotora comparada à administração de veículo (Fig 1, 2, 3 e 4) imediatamente depois da administração. A atividade de pico (mediana 1.627, 15 faixa 832-2.289 contagens por 30 min) foi alcançada entre 60 e 180 minutos depois da administração de L-DOPA. A duração da atividade mediana (Tempo de atividade) foi 180 min/420 min (Fig 4). A atividade locomotora total e “tempo ativo” locomotor foi maior que animais tratados com veículo (p<0,05, Mann Whitney). Bifeprunox (4 mg/kg po) aumentou a atividade 20 locomotora comparado à administração de veículo (Fig 1 e 3) imediatamente depois da administração. A atividade de pico (mediana 685, faixa 512-1.967 contagens por 30 min) foi alcançada entre 60 e 180 min depois da administração. A duração de atividade mediana (Tempo de atividade) foi 240min/420 min (Fig 4). A atividade locomotora total e “tempo ativo” 25 locomotor foram maior que em animais tratados com veículo (p<0,05, Mann Whitney).

Bifeprunox (8 mg/kg po) aumentou a atividade locomotora comparado à administração de veículo (Fig 2 e 3) imediatamente depois da administração. A atividade de pico (mediana 1110, faixa 669-2058 contagens

por 30 min) foi alcançada entre 60 e 300 min depois da administração. A duração da atividade mediana (tempo de atividade) foi 345 min/420 min foi maior que o tratamento com veículo (Fig 4). A atividade locomotora total foi maior em animais tratados com veículo ($p < 0,05$, Mann Whitney).

5 Pré-tratamento com bifeprunox (4 mg/kg po), 90 min antes de L-DOPA (7,5 mg/kg po) mais carbidopa (12,5 mg/kg po, 30 min antes de L-DOPA), aumentou a atividade locomotora comparado à linha de base (Fig 2 e 3) imediatamente depois da administração. A atividade de pico (mediana 1.581, faixa 556-2.232 contagens por 30 min) foi alcançada entre 60 a 390
10 min depois da administração. A duração da atividade mediana (tempo de atividade, 390 min/420min, Fig 4) foi ligeiramente maior que a vista depois de L-DOPA sozinho e bifeprunox. Atividade locomotora tendeu a aumentar comparada ao L-DOPA sozinho e bifeprunox (4 mg/kg po) sozinho (Figura 1, 2, 3 e 4).

15 Pré-tratamento com bifeprunox (8 mg/kg po), 90 min antes de L-DOPA (7,5 mg/kg po) mais carbidopa (12,5 mg/kg po 30 min antes do L-DOPA), aumentou a atividade locomotora comparada à linha de base (Fig 2 e 3) imediatamente depois da administração. A atividade de pico (mediana 1.211, faixa 409-1.342 contagens por 30 min) foi alcançada entre 60 e 360
20 min depois da administração. A duração da atividade mediana (Tempo de atividade, 300 min/420 min, Fig 4) foi ligeiramente menor que bifeprunox sozinho. A atividade locomotora total e duração da atividade (Tempo de atividade) não foi diferente quando comparada ao bifeprunox (8 mg/kg po) sozinho e L-DOPA (7,5 mg/kg po) mais carbidopa (12,5 mg/kg po 30 min
25 antes de L-DOPA) sozinho (Figura 2, 3 e 4).

Deficiência: L-DOPA (7,5 mg/kg po) mais carbidopa (12,5 mg/kg po 30 min antes da L-DOPA) diminuiu as pontuações de deficiência comparadas à administração de veículo (Fig 5,6,7 e 8) imediatamente depois da administração ($p < 0,05$ comparado ao controle tratado com veículo, Mann

Whitney). A atividade de pico (pontuação mediana, 3; faixa mediana 2-4) foi alcançada entre 30 e 300 (mediana 75) minutos depois da administração de L-DOPA. O “tempo ativo” da deficiência para L-DOPA sozinho foi 120 min/420min.

5 Bifeprunox (4 mg/kg po) diminuiu as pontuações de deficiência comparado à administração de veículo (Fig 5 e 7) imediatamente (30-60 min) depois da administração ($p < 0,05$ comparada ao controle tratado com veículo, Mann Whitney). Pontuações de pico (pontuação mediana 3, faixa mediana 2-4) foram alcançadas entre 30 e 240 min depois da
10 administração. A duração da atividade mediana (Tempo de atividade) foi 210 min/420 min (Fig 8).

 Bifeprunox (8 mg/kg po) diminuiu as pontuações de deficiência comparadas ao tratamento com veículo imediatamente depois da administração (Fig 6 e 7) ($p < 0,05$ comparado ao controle tratado com veículo,
15 Mann Whitney). A diminuição total na deficiência foi menor que em animais tratados com veículo (Figura 7). Pontuações de pico (mediana 4, faixa 2-5) foram alcançadas entre 30 e 150 min depois da administração. Duração da atividade (Tempo de atividade) foi 225 min/420 min foi maior que tratamento com veículo (Fig 8).

20 Pré-tratamento com bifeprunox (4 mg/kg po), 90 min antes de L-DOPA (7,5 mg/kg po) mais carbidopa (12,5 mg/kg po 30 min antes de L-DOPA), diminuiu pontuações de deficiência durante o período de estudo. (Fig 5 e 7). Pontuações de pico (mediana 3, faixa 2-4) foram alcançadas entre 60 e 240 min depois da administração. A duração da atividade (Tempo de
25 atividade) foi 360 min/420 min. A duração da atividade tendeu a aumentar comparada ao bifeprunox sozinho (Fig 8).

 Pré-tratamento com bifeprunox (8 mg/kg po), 90 min antes de L-DOPA (7,5 mg/kg po) mais carbidopa (12,5 mg/kg po 30 min antes de L-DOPA), diminuiu pontuações de deficiência, (Figura 6 e 7). Pontuações de

pico (mediana 3, faixa 2-5) foram alcançadas entre 60 e 120 min depois da administração. Duração da atividade (Tempo de atividade) foi 165 min/420 min. Duração da atividade não foi diferente tanto para bifeprunox (8 mg/kg po) sozinho quanto para L-DOPA (7,5 mg/kg po) mais carbidopa (12,5 mg/kg po 30 min antes de L-DOPA)(Fig 8).

CONCLUSÃO: L-DOPA (7,5 mg/kg po) aumentou a atividade locomotora e diminuiu as pontuações de deficiência em micos comuns tratados com MPTP. Bifeprunox (4 e 8 mg/kg po) também aumenta a atividade locomotora e diminui as pontuações de deficiência. Quando dado em combinação com L-DOPA, bifeprunox (4 ou 8 mg/kg po) tendeu a aumentar a atividade locomotora total e “tempo ativo” locomotor comparado ao L-DOPA sozinho.

EXEMPLO 3: PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

Tipos de composições farmacêuticas que podem ser usadas incluem, mas sem limitações, comprimidos, comprimidos mastigáveis, cápsulas (incluindo microcápsulas), soluções, soluções parenterais, unguentos (cremes e géis), supositórios, suspensões e outros tipos aqui descritos ou aparentes a um versado na tecnologia da especificação e conhecimento geral na tecnologia. As composições são usadas para oral, intravenosa, subcutânea, traqueal, bronquial, intranasal, pulmonar, transdérmica, bucal, retal, parenteral ou outras vias para administrar. A formulação farmacêutica contém pelo menos uma preparação da invenção em mistura com um adjuvante, diluente e/ou veículo farmacêuticamente aceitável. A quantidade total de ingredientes ativos adequados é na faixa de cerca de 0,1 % (p/p) a cerca de 95 % (p/p) do formulação, adequadamente de 0,5 % a 50 % (p/p) e preferivelmente de 1 % a 25 % (p/p). A razão molar entre SLV308 (ou seu N-óxido) e L-DOPA pode ser na faixa de cerca de 1.000:1 a cerca de 1:1.000, adequadamente cai na faixa de 300:1 a 1:300 e preferivelmente de 50:1 a 1:50.

As preparações da invenção podem ser trazidas em formas

adequadas para administração por meio de processos usuais usando substâncias auxiliares, tais como líquidos ou sólidos, ingredientes em pó, tais como os líquidos ou cargas sólidas farmacologicamente costumeiros e extensores, solventes, emulsificantes, lubrificantes, flavorizantes, corantes e/ou substâncias tampão. Substâncias auxiliares freqüentemente usadas incluem carbonato de magnésio, dióxido de titânio, lactose, sacarose, sorbitol, manitol e outros açúcares ou álcoois de açúcar, talco, lactoproteína, gelatina, amido, amilopectina, celulose e seus derivados, óleos animal e vegetal, tal como óleo de fígado de peixe, girassol, grão de noz ou óleo de rícino, polietileno glicol e solventes, tais como, por exemplo, água estéril e álcoois mono- ou poliídricos, tal como glicerol, bem como com agentes desintegrantes e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio e ceras de polietileno glicol. A mistura foi então processada em grânulos ou prensada em comprimidos.

Os ingredientes ativos podem ser separadamente pré-misturados com os outros ingredientes não ativos, antes de ser misturados para formar uma formulação. Os ingredientes ativos também podem ser misturados um com o outro, antes de ser misturado com os ingredientes não ativos para formar uma formulação.

Cápsulas de gelatina moles pode ser preparadas com cápsulas contendo uma mistura dos ingredientes ativos da invenção, óleo vegetal, gordura, ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina macias. Cápsulas de gelatina duras podem conter grânulos dos ingredientes ativos. Cápsulas de gelatina duras também podem conter os ingredientes ativos juntos com ingredientes em pó sólidos, tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido de batata, amido de milho, amilopectina, derivados de celulose ou gelatina. Unidades de dosagem para administração retal podem ser preparadas (i) na forma de supositórios que contêm a substância ativa misturada com uma base gordurosa neutra; (ii) na forma de uma cápsula retal

de gelatina que contém a substância ativa em uma mistura com um óleo vegetal, óleo de parafina ou outro veículo adequado para cápsulas retais de gelatina; (iii) na forma de um micro enema pronto para uso; ou (iv) na forma de uma formulação de micro enema seca para ser reconstituída em um solvente adequado logo antes da administração.

Preparações líquidas podem ser preparadas na forma de xaropes, elixires, gotas ou suspensões concentradas, por exemplo, soluções ou suspensões contendo os ingredientes ativos e o remanescente consistindo, por exemplo, em açúcar ou álcoois de açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol. Se desejado, tais preparações líquidas podem conter agentes corantes, agentes flavorizantes, conservantes, sacarina e carboximetil celulose ou outros agentes espessantes. Preparações líquidas também podem ser preparadas na forma de um pó seco, reconstituído com um solvente adequado antes do uso. Soluções para administração parenteral podem ser preparadas como uma solução de uma formulação da invenção em um solvente farmacêuticamente aceitável. Estas soluções também podem conter ingredientes estabilizantes, conservantes e/ou ingredientes de tamponamento. Soluções para administração parenteral também podem ser preparadas como uma preparação seca, reconstituída com um solvente adequado antes do uso.

Também fornecidos de acordo com a presente invenção são formulações e “kits de partes” compreendendo um ou mais recipientes carregados com um ou mais dos ingredientes de uma composição farmacêutica da invenção, para uso na terapia médica. Associados com tais recipientes podem estar vários materiais escritos, tais como instruções para uso, ou um aviso na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos, cujos avisos refletem aprovação pela agência da fabricação, uso ou venda para administração humana ou veterinária. O uso de formulações da presente

invenção na fabricação de medicamentos para uso no tratamento de uma condição em que a recuperação de função dopaminérgica é requerida ou desejada e métodos de tratamento médico ou compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz total de pelo menos uma
5 preparação da invenção a um paciente que sofre de, ou é suscetível a, uma condição em que a recuperação de função dopaminérgica é requerida ou desejada.

LEGENDAS PARA AS FIGURAS 1-8

Figura 1: O efeito de bifeprunox (4 mg/kg/ p.o.) sozinho ou em
10 combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg p.o. na atividade locomotora em micos comuns tratados com MPTP.

Figura 2: O efeito de bifeprunox (8 mg/kg/ p.o.) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg p.o. na atividade locomotora em micos comuns tratados com MPTP.

15 Figura 3: O efeito de bifeprunox (4 um atividade) durante 7 horas em micos comuns tratados com MPTP. * p,0,05 comparado ao Veículo-Veículo (Mann Whitney).

Figura 4: O efeito de bifeprunox (4 ou 8 mg/kg p.o.) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg p.o.) no “tempo ativo”
20 locomotor durante 7 horas em micos comuns tratados com MPTP. * p<0,05 comparado ao Veículo-Veículo (Mann Whitney).

Figura 5: O efeito de bifeprunox (4 mg/kg/ p.o.) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg p.o.) na pontuação de deficiência em micos comuns tratados com MPTP.

25 Figura 6: O efeito de bifeprunox (8 mg/kg/ p.o.) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg p.o.) na pontuação de deficiência em micos comuns tratados com MPTP.

Figura 7: O efeito de bifeprunox (4 ou 8 mg/kg/ p.o.) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg p.o.) em pontuações de

deficiência totais durante 7 horas em micos comuns tratados com MPTP. *
 $p < 0,05$ comparado do Veículo-Veículo (Mann Whitney).

Figura 8: O efeito de bifeprunox (4 ou 8 mg/kg/ p.o.) sozinho
 ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg p.o.) no “tempo ativo” de
 5 deficiência total durante 7 horas em micos comuns tratados com MPTP. *
 $p < 0,05$ comparado ao Veículo-Veículo (Mann Whitney).

REFERÊNCIAS

- Allen and Earley `Augmentation of the restless leg syndrome
 with carbidopa/levodopa. Sleep 19: 205-213, 1996.
- 10 Allen and Earley, Restless leg syndrome: a review of clinical
 and pathophysiologic features. J Clin Neurophysiol 18: 128-147, 2001
- Bara-Jimenez W et al., 2005. Effects of serotonin 5-HT_{1A}
 agonist in advanced Parkinson's disease. Movement Disorders 20: 932-936;
- Bennett and Piercey, Pramipexole - a new dopamine agonist
 15 for the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Sci 163: 25-31, 1999.
- Bibbiani et al., 2001. Serotonin 5-HT_{1A} agonist improves
 motor complications in rodent and primate parkinsonian models. Neurology
 57: 1829-1834;
- Blandini et al., `Functional changes of the basal ganglia
 20 circuitry in Parkinson's disease',. Prog Neurobiol 62, 63-88, 2000.
- Chesson et al (1999) Practice parameters for the treatment of
 restless leg syndrome and periodic limb movement disorder. An American
 Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the
 American Academy of Sleep Medicine. Sleep 22:
- 25 961-968;
- Christoffersen and Meltzer, 1998. Reversal of haloperidol-
 induced extrapyramidal side effects in cebus monkeys by 8-hydroxy-2-(di-n-
 propylamino)tetralin and its enantiomers. Neuropsychopharmacology 18:
 399-402).

Earley and Allen (1996) Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless leg syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep* 19: 801-810.

5 Feenstra et al., 2001, "New 1-aryl-4-(Biarylmethylene)piperazines as potential atypical anti-psychotic agents with mixed dopamine D₂- receptor- and serotonin 5-HT_{1A} receptor affinities", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 2345-2349.

10 Feenstra et al., 2002, "New approaches in antipsychotics: design and synthesis of ligands binding to dopamine-D₂ and serotonin 5-HT_{1A} receptors, clinical candidates DU 127090 and SLV313" *Drugs of the Future* 2002, 27 (Suppl. A).

Hening et al., (1986) Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless leg syndrome: treatment with opioids. *Neurology* 36: 1363-6

15 Hening et al., (1999) The treatment of restless leg syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep* 22: 970-999

20 Hesselink et al., 2003, DU 127090, SLV308 and SLV318: characterization of a chemically related class of partial dopamine agonists with varying degrees of 5-HT_{1A} agonism, *Eur. J. Neurol.* 10: S1, 2151, 2003^a

Hesselink et al., DU 127090, SLV308 and SLV318: characterization of a chemically related class of partial dopamine agonists with varying degrees of 5-HT_{1A} agonism, *Eur. J. Neurol.* 10: S1, 2151, 2003^b.

25 Hornykiewicz 0 (1966). Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Reviews*, 18, 925-964).

Jankovic, J., 'Natural course and limitations of levodopa therapy'. *Neurology* 43: S14-S17, 1993.

Jenner P. Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 26: S1-8, 2002.

Johnston, L.C., et al., Association between Intrinsic Activity and the Antiparkinsonian Effects of a Novel Dopamine D2 Agonist series in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Treated Primate Model of Parkinson's Disease. *Eur. J. Neurol.* 5 10: S1, 2158, 2003.

Jost, W.H. et al., 'Efficacy and tolerability of Stalevo[®] in patients with Parkinson's disease experiencing wearing-off, *Aktuelle Neurologie*, 32, Suppl. 6, S318-S325, 2005.

Kannari et al., Tansospirone citrate, a selective 5-HT_{1A} 10 agonist, alleviates L-DOPA induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *No To Shinkei* 54: 133-137, 2002.

Lange K.W., et al. (1992). Terguride stimulates locomotor activity at 2 months but not 10 months after MPTP-treatment of common marmosets. *Eur J of Pharmacology*, 212, 247-52;

15 Langston and Irwin (1986). MPTP: Current concepts and controversies. *Clin Neuropharmacol* 9, 485-507.

Langston et al., (1984). MPTP-induced parkinsonism in humans and non-human primates-Clinical and experimental aspects. *Acta Neurol Scand* 70, 49-54).

20 Lledo, A., 'Dopamine agonists: the treatment for Parkinson's disease in the XXI century? *Parkinsonism Relat Disord* 7, 51-58, 2000.

Lozano et al., New developments in understanding the etiology of Parkinson's disease and in its treatment. *Curr Opin Neurobiol* 8: 783-90, 1998.

25 Mealy, N.E., et al., 'Bifeprunox mesylate", *Drugs of the Future*, 29(9), 938, 2004.

Olanow et al, 2004, Multicenter, open label, trial of sarizotan in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesias (the SPLENDID Study). *Clin Neuropharmacol* 27: 58-62;

Pearce, et al., De Novo Administration of Ropinirole and Bromocriptine Induces Less Dyskinesia than L-DOPA in the MPTP-treated Common Marmoset. *Mov Dis*, Mar, 13(2), 234-41, 1998

Pollmacher and Schulz, `Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. *Sleep* 16: 572-577, 1993

Rascol et al., A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 342: 1484-1491, 2000

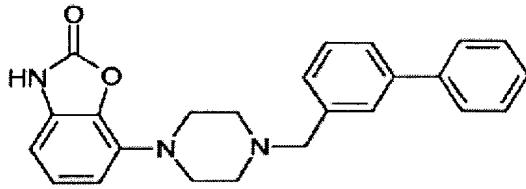
Van Vliet et al., 2000, "DU 127090: a highly potent, atypical dopamine receptor ligand", *Journal of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)*, 10(3), S294, 2000

WO 97/36893

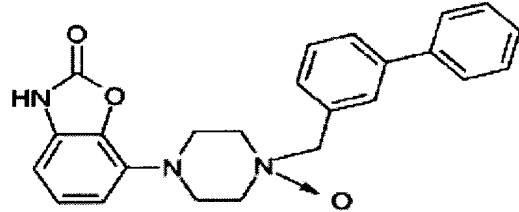
WO 2007/023141

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação combinada, caracterizada pelo fato de que compreende (i) bifeprunox ou seu N-óxido:



Bifeprunox



N-óxido de bifeprunox

ou sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos e (ii) L-DOPA, ou sais farmacologicamente aceitáveis destes, para uso simultâneo, separado ou seqüencial na terapia de distúrbios que requerem recuperação de função dopaminérgica.

2. Preparação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que adicionalmente compreende um inibidor de descarboxilase.

3. Preparação, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que adicionalmente compreende um inibidor COMT.

4. Preparação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que adicionalmente compreende um inibidor de MAO-B.

5. Uso de um preparação, como definida em qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de uma medicação para o tratamento de distúrbios que requerem recuperação de função dopaminérgica.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o dito distúrbio é mal de Parkinson.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o dito distúrbio é síndrome das pernas inquietas.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende, além de um veículo farmaceuticamente aceitável e/ou pelo menos uma substância auxiliar farmaceuticamente aceitável, uma quantidade farmacologicamente ativa de um preparação, como definida em qualquer uma das reivindicações 1-4, como ingredientes ativos.

9. Método de tratar um distúrbio sendo mal de Parkinson, ou síndrome das pernas inquietas, em um paciente humano ou animal em necessidade de tal tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente simultânea, separada ou seqüencialmente, uma quantidade de bifeprunox ou seu N-óxido, ou um sal farmacologicamente aceitável deste e uma quantidade de L-DOPA, em que as quantidades são eficazes para o tratamento.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que adicionalmente uma quantidade de um inibidor da descarboxilase e/ou um inibidor de COMT e/ou um inibidor de MAO-B é administrado.

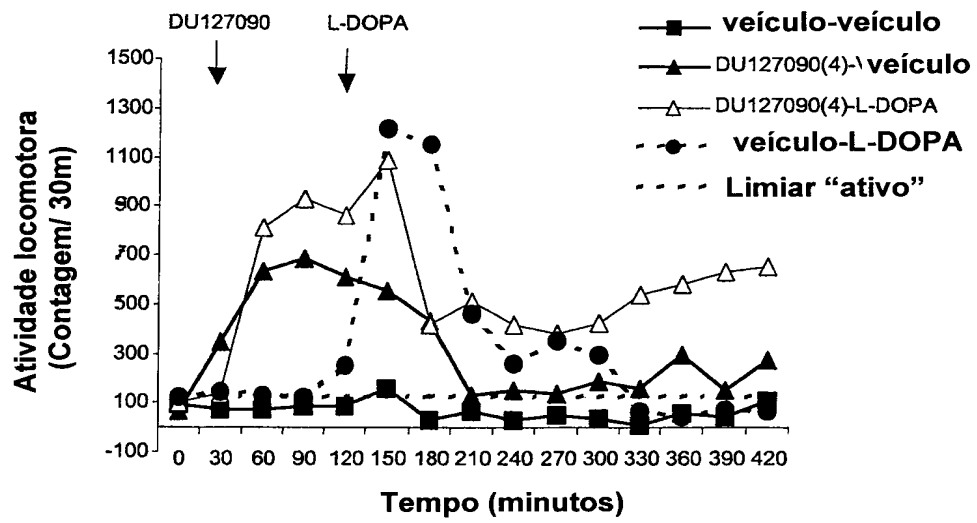


Figura 1

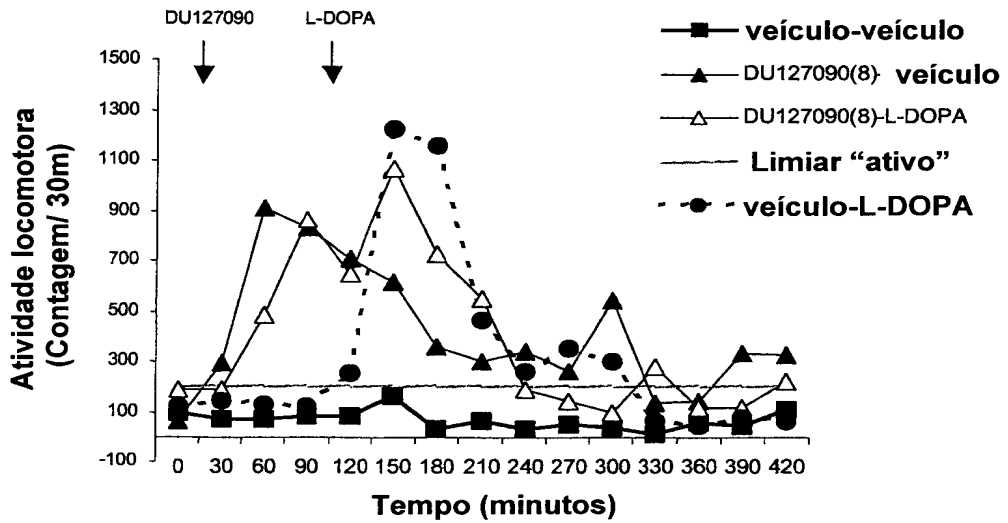


Figura 2

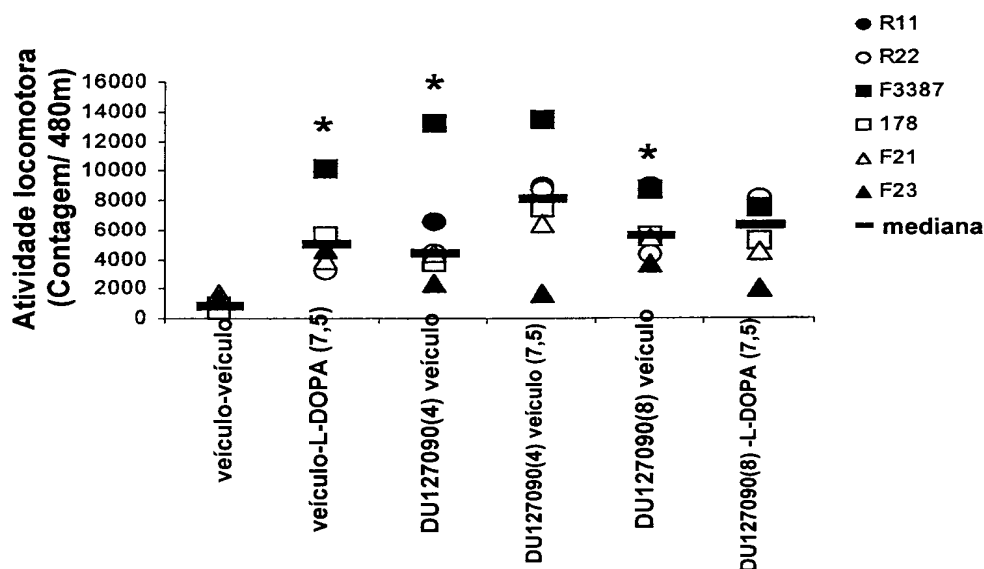


Figura 3: O efeito de DU127090 (4 uma atividade durante 7 horas em micos comuns tratados com MPTP. * $p < 0,05$ comparado ao Veículo-Veículo (Mann Whitney)

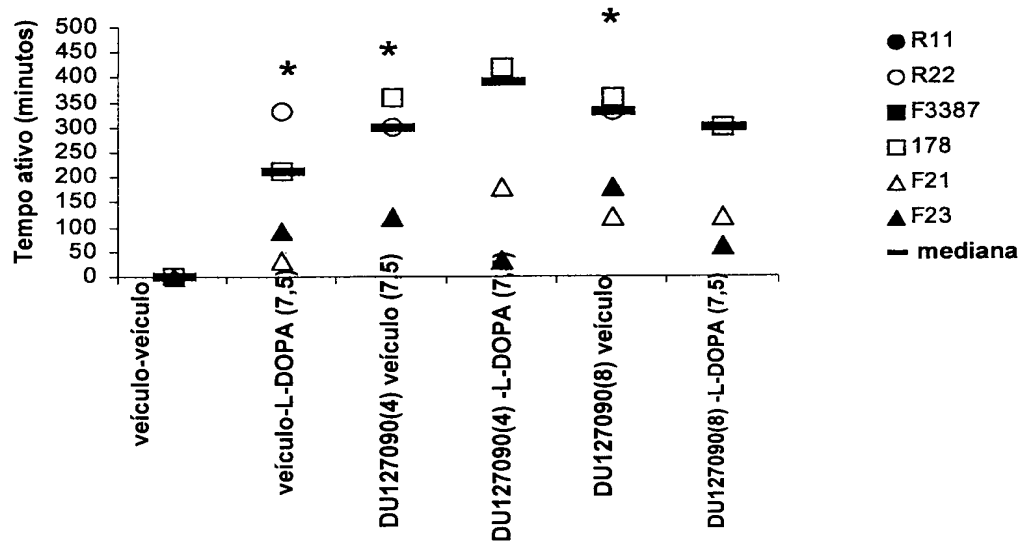


Figura 4: O efeito de DU127090 (4 ou 8 mg/kg po) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg po) na “tempo de atividade” locomotora durante 7 horas em micos comuns tratados com MPTP. * $p < 0,05$ comparado ao Veículo-Veículo (Mann Whitney)

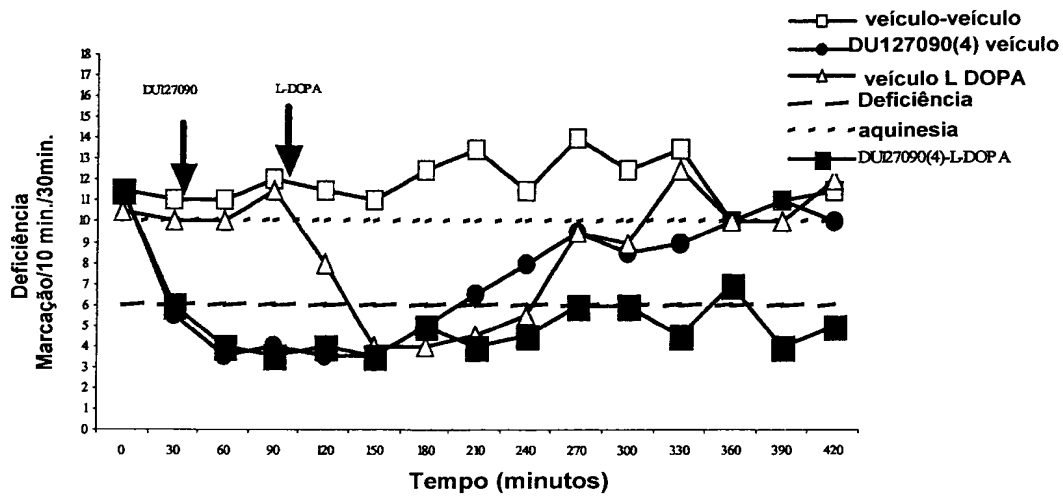


Figura 5: O efeito de DU127090 (4 mg/kg po) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg po) na pontuação de deficiência em micos comuns tratados com MPTP.

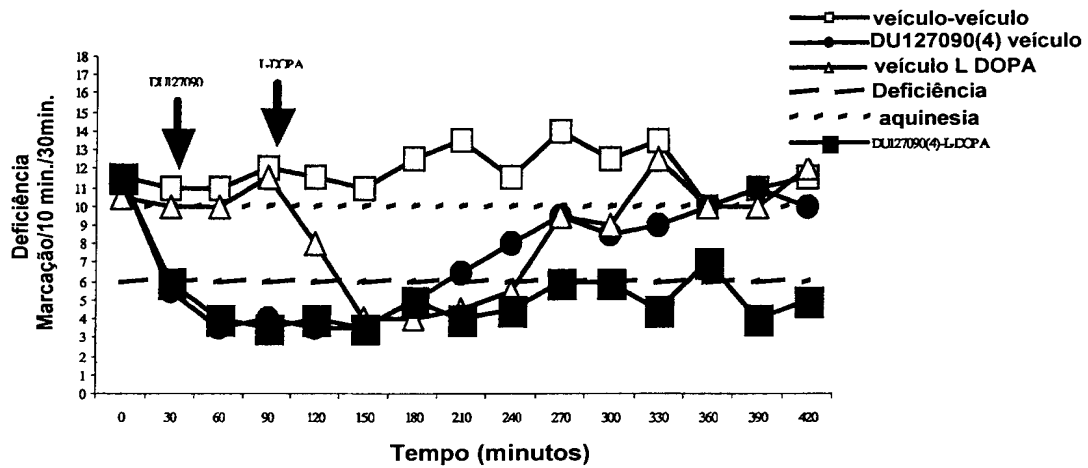


Figura 6 O efeito de DU127090 (8 mg/kg po) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg po) na pontuação de deficiência em micos comuns tratados com MPTP.

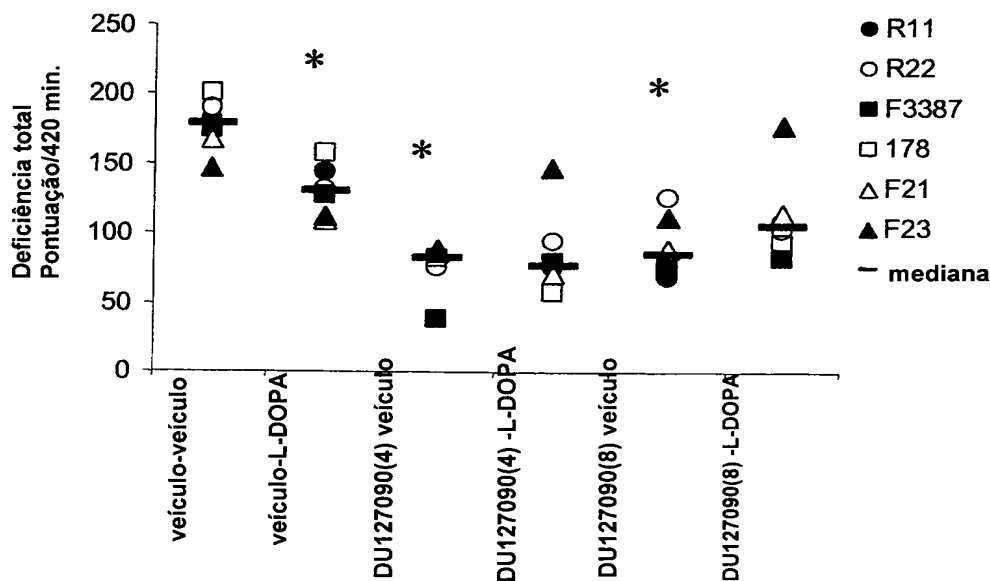


Figura 7 O efeito de DU127090 (4 ou 8 mg/kg po) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg po) nas pontuações de deficiência total durante 7 horas em micos comuns tratados com MPTP. * $p < 0,05$ comparado ao Veículo-Veículo (Mann Whitney)

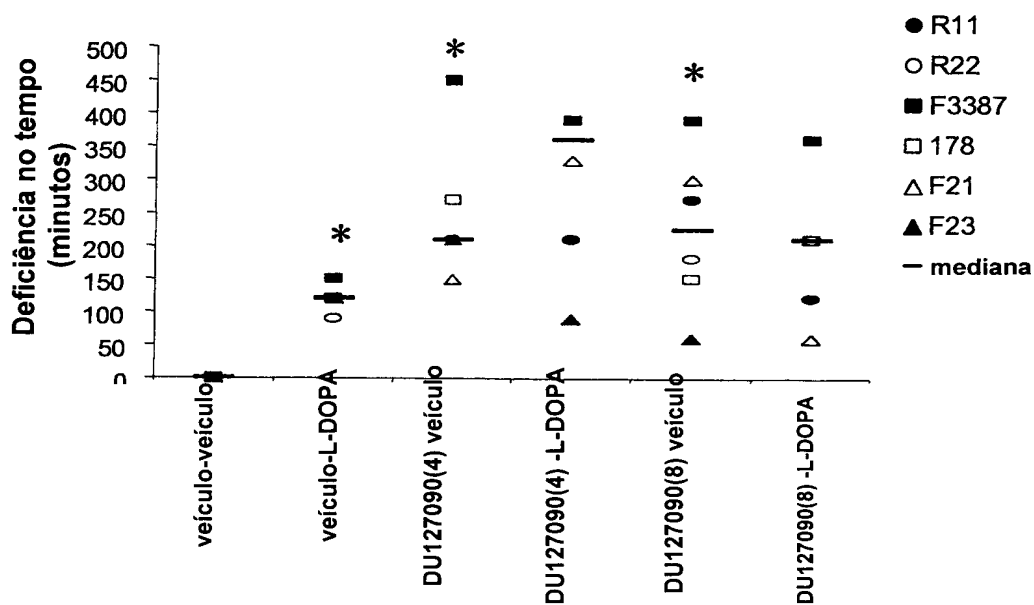


Figura 8 O efeito de DU127090 (4 ou 8 mg/kg po) sozinho ou em combinação com L-DOPA (7,5 mg/kg po) no "tempo de atividade" de deficiência durante 7 horas em micos comuns tratados com MPTP. * $p < 0,05$ comparado ao Veículo-Veículo (Mann Whitney)

RESUMO

“PREPARAÇÃO COMBINADA, USO DE UM PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE TRATAR UM DISTÚRPIO”

5 A invenção diz respeito ao uso de uma preparação combinada de bifeprunox ou seu N-óxido, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos: e L-DOPA, para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de distúrbios que requerem a recuperação de função dopaminérgica, em particular mal de Parkinson e síndrome das pernas
10 inquietas.