



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

(21) **PI0707766-1 A2**

(22) Data de Depósito: 13/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/197
A61K 31/4172
A61K 31/42
A61K 31/437
A61K 31/4409
A61K 31/4535
A61K 45/06
A61P 29/00
A61P 11/00
A61P 1/18
A61P 19/00
A61P 13/12
A61P 27/02
A61P 9/00
A61P 25/00
A61P 17/00
A61P 21/00
A61P 1/16
A61P 1/06

(54) Título: **MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 14/02/2006 US 60/773475

(73) Titular(es): H. Lundbeck A/S

(72) Inventor(es): Bjarke Ebert, Peter Haynes Hutson, Richard Anthony Rutter, Timothy P. Bonner

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

(86) Pedido Internacional: PCT DK2007050019 de 13/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/093183 de 23/08/2007

(57) Resumo: METODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A presente invenção refere-se ao uso de gaboxadol, ou de uma combinação de gaboxadol e um ou mais compostos antiinflamatórios, para o tratamento de uma doença inflamatória. A presente invenção adicionalmente refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo gaboxadol e um ou mais compostos antiinflamatórios. A presente invenção adicionalmente refere-se a um método de tratar uma doença 5 na qual um ou mais marcadores inflamatórios são aumentados, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto que aumenta a neurotransmissão GABAA-érgica.

“MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se ao uso de gaboxadol, ou de uma
5 combinação de gaboxadol e um ou mais compostos antiinflamatórios, para o
tratamento de uma doença inflamatória. A presente invenção adicionalmente
refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo gaboxadol e um ou
mais compostos antiinflamatórios. A presente invenção adicionalmente
refere-se a um método de tratar uma doença 5 na qual um ou mais marcadores
10 inflamatórios são aumentados, compreendendo administrar a um indivíduo
em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
composto que aumenta a neurotransmissão GABA_A-érgica.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Receptores para o neurotransmissor inibitório maior, ácido
15 gama-amino-butírico (GABA), são divididos em duas classes principais:
receptores de GABA_A, que são membros da superfamília de canal de íon
desbloqueado por ligante; e os receptores GABA_B, que são receptores
copulados em proteína-G.

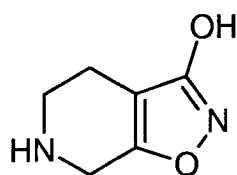
Receptores de GABA_A são formados como um conjunto
20 pentamérico de famílias diferentes de subunidades de receptor. O conjunto,
que na maioria dos receptores inclui 2 subunidades α , 2 subunidades β e uma
subunidade γ ou δ , determina a farmacologia do receptor funcional. O sítio de
ligação para benzodiazepinas está localizado na interface entre a subunidade α
e γ , enquanto que o sítio de ligação para GABA e outros agonistas de GABA_A
25 está localizado na interface entre a subunidade α e β .

Conjuntos de receptor de GABA_A, que existem, incluem,
dentre muitas outras, $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_1\beta_{2/3}\gamma_2$, $\alpha_3\beta\gamma_{2/3}$, $\alpha_5\beta_3\gamma_{2/2}$, $\alpha_6\beta\gamma_2$, $\alpha_6\beta\delta$, $\alpha_4\beta\delta$ e
 $\alpha_4\beta_2\gamma_2$. Subtipos contendo a subunidade α_1 estão presentes na maiorias das
regiões cerebrais e podem contribuir com a ação funcional de numerosas

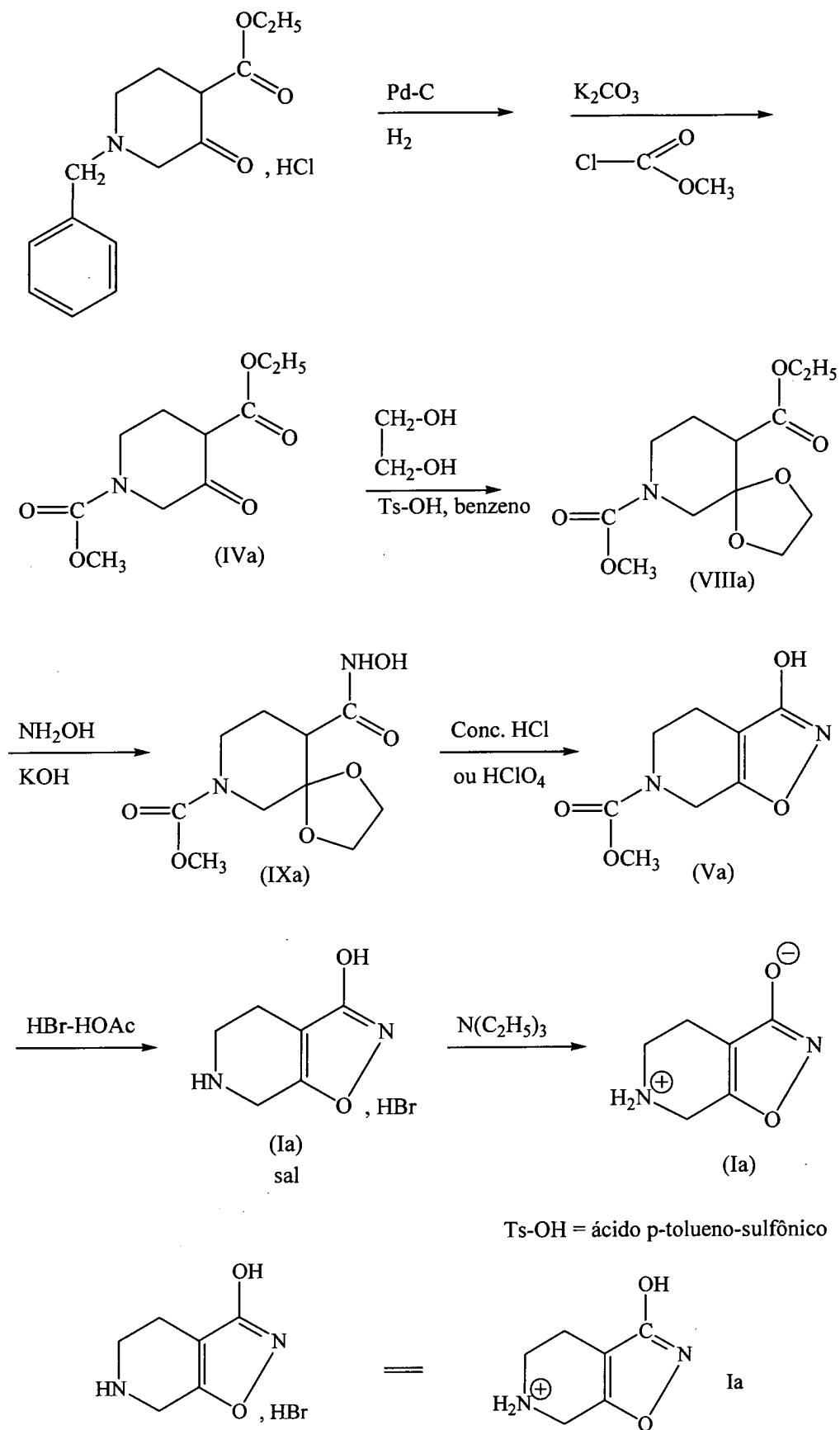
benzodiazepinas.

Em numerosas condições clínicas, hipoatividade do sistema GABA inibitório tem sido hipoteticamente considerada como o mecanismo subjacente da patologia em questão.

5 Gaboxadol (4,5,6,7-tetra-hidro-isoxazolo[5,4-c]piridina-3-ol) (THIP) é descrito na Patente EP de No. 0000338 e em Patente EP de No. 0840601, e tem previamente mostrado potencial grande no tratamento de distúrbios de sono. Gaboxadol possui a seguinte fórmula geral:



10 Gaboxadol pode ser preparado usando métodos que são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, o seguinte esquema de reação mostra uma síntese total de gaboxadol a partir de um material conhecido, como descrito em Patente EP de No. 0000338:



4,5,6,7-tetra-hidro-isoxazolo[5,4-c]piridina-3-ol

Inflamação provém como a primeira resposta do sistema

imune à infecção ou irritação. Doenças inflamatórias são tipicamente caracterizadas por um ou mais dos seguintes sintomas: vermelhidão, articulações inchadas quentes ao toque, dor de articulação, rigidez da articulação, e perda de função da articulação. Vários tratamentos estão
5 correntemente disponíveis para diminuir a dor de articulação, inchamento e inflamação, tal como drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAIDs), corticosteróides (e.g., prednisona), agentes anti-malarias (e.g., hidróxi-cloroquina), e acetaminofeno.

Pedido de Patente U.S. de No. 2005/0288371 descreve o uso
10 de gaboxadol para a preparação de medicamentos úteis para o tratamento de dor neuropática, fibromialgia ou artrite reumatóide. De acordo com a publicação, foi verificado que gaboxadol inibe a resposta à dor em fase 2 do modelo de dor de formalina.

Ainda há uma necessidade de formulações antiinflamatórias
15 melhoradas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os presentes inventores têm verificado que gaboxadol
significativamente reduz a liberação de mediadores pró-inflamatórios e,
portanto, é útil no tratamento de doenças inflamatórias. Sem se ligar a
20 qualquer teoria particular, os inventores teorizam que gaboxadol ativa os receptores de GABA sobre células gliais, que acarreta à sua hiperpolarização e resulta em liberação reduzida de mediadores pró-inflamatórios. Isto, por sua vez, reduz a inflamação.

De acordo com uma modalidade da invenção, gaboxadol, um
25 sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é usado para eficazmente tratar uma doença inflamatória quando administrado quer sozinho quer em combinação com um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, a doença inflamatória não é artrite reumatóide.

Outra modalidade da presente invenção é um método de tratar uma doença inflamatória em um indivíduo em necessidade do mesmo pela administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de gaboxadol, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sozinho ou em
5 combinação com um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, a quantidade de gaboxadol administrada é eficaz para tratar a doença inflamatória, mas é menor do que uma quantidade indutora do sono. Em uma modalidade, o indivíduo não sofre de artrite reumatóide. Em outra modalidade, o indivíduo
10 não sofre de artrite reumatóide, fibromialgia, dor neuropática, ou qualquer combinação das citadas acima.

Ainda outra modalidade é uma composição farmacêutica compreendendo gaboxadol, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmaceuticamente aceitável
15 do mesmo. Em outra modalidade, a composição farmacêutica inclui uma quantidade eficaz antiinflamatória de gaboxadol e o(s) composto(s) antiinflamatório(s).

A presente invenção também se refere ao uso de gaboxadol, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sozinho ou em combinação
20 com um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para diminuir inflamação, aumentar resposta imune, aumentar resistência à infecção bacteriana ou viral, aumentar a contagem total de linfócitos de um humano (e.g., em um paciente sofrendo de infecção viral ou bacteriana), tratar pacientes imunossuprimidos, acelerar a cicatrização de
25 ferimento, tratar cicatrização de ferimento retardada, acelerar a recuperação de cirurgia, acelerar a recuperação de pacientes queimados, ou reduzir a hospitalização de pacientes queimados, pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de gaboxadol, sozinho ou em combinação com um ou mais compostos antiinflamatórios, a um indivíduo em necessidade da mesma.

A presente invenção também se refere a um método de tratar uma doença na qual um ou mais marcadores inflamatórios estão aumentados, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade da mesma uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica. Em ainda outra modalidade a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica e um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção também se refere ao uso de composto(s) da invenção para a manufatura de uma composição farmacêutica para tratar uma doença na qual um ou mais marcadores inflamatórios estão aumentados. Em uma modalidade a doença é uma doença inflamatória. Em outra modalidade a doença inflamatória não é artrite reumatóide.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

15 Definições

como aqui usado, o termo “doença inflamatória” refere-se a uma condição inflamatória quer aguda quer crônica, que pode resultar de infecções ou de causas não-infecciosas. Várias causas infecciosas incluem meningite, encefalite, uveíte, colite, tuberculose, dermatite, e síndrome da angústia respiratória de adulto. Causas não-infecciosas incluem trauma (queimaduras, cortes, contusões, lesões por esmagamento), doenças autoimunes, e episódios de rejeição de órgão. Assim, em modalidades específicas, uma condição inflamatória resulta de uma condição selecionada do grupo que inclui: aterosclerose (arteriosclerose); condições autoimunes, tais como esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, polimialgia reumática (PMR), atrite gotosa, atrite degenerativa, tendinite, bursite, psoríase, fibrose, artrosteite, artrite reumatóide e outras formas de atrite inflamatória, Síndrome de Sjogren, esclerose sistêmica progressiva (escleroderma), espondilite anquilosante, polimiosite, dermatomiosite,

pênfigo, penfigóide, diabetes mellitus de Tipo I, miastenia grave, tiroidite de Hashimoto, doença de Graves, doença de Goodpasture, doença de tecido conjuntivo misto, colangite esclerosante, doença inflamatória intestinal incluindo doença de Crohn (enterite regional) e colite ulcerativa, anemia

5 perniciosa, dermatoses inflamatórias; pneumonite intersticial usual (UIP), asbestose, silicose, bronquiectasia, beriliose, talcose, todas as formas de pneumoconiose, sarcoidose (no pulmão e em qualquer outro órgão), pneumonia intersticial descamativa, pneumonia intersticial linfóide, pneumonia intersticial de célula glial, pneumonia intersticial celular, alveolite

10 alérgica extrínseca, granulomatose de Wegener e formas relacionadas de angite (arterite temporal e poliarterite nodosa); dermatoses inflamatórias não presumidas em serem autoimunes; hepatite ativa crônica; reações de hipersensibilidade de tipo retardado (e.g., dermatite de sumagre venenoso); pneumonia ou outra inflamação do trato respiratório devido a qualquer causa;

15 síndrome da angústia respiratória de adulto (ARDS) de qualquer etiologia; encefalite com edema inflamatório; reações de hipersensibilidade imediata incluindo, mas não limitadas a, asma, febre do feno, alergias cutâneas, anafilaxia aguda, doenças envolvendo deposição aguda de complexos imunes, incluindo, mas não limitadas a, febre reumática, glomerulonefrite aguda e/ou

20 crônica devido a qualquer etiologia, incluindo especificamente glomerulonefrite pós-infecciosa (e.g., pós-Streptococcal), exacerbações agudas de lúpus eritematoso sistêmico; pielonefrite; celulite; cistite; colecistite aguda e/ou crônica; e condições produtoras de isquemia transiente alhures ao longo do trato gastrointestinal, bexiga, coração, ou outro órgão,

25 especialmente aqueles propensos à ruptura; seqüelas de transplantação de órgão ou de aloenxerto de tecido, incluindo, rejeição de aloenxerto no período de tempo agudo após a transplantação de tecido ou órgão alogeneico e rejeição crônica de hospedeiro-versus-transplante. O termo “doença inflamatória” também inclui apendicite, arterite, blefarite, bronquiolite,

bronquite, cervicite, colangite, corioamnionite, conjuntivite, dacrioadenite, dermatomiosite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fasciite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, gengivite, ileite, irite, laringite, mielite, miocardite, nefrite, onfalite, ooforite, orquite, osteite, otite, pancreatite, parotite, pericardite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, proctite, prostatite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tonsilite, uveíte, vaginite, vasculite, vulvite, e vulvovaginite, angite, bronquite crônica, osteomilite, neurite óptica, arterite temporal, mielite transversa, fascilite necrosante, hepatite, e enterocolite necrosante.

Qualquer (quaisquer) composto(s) antiinflamatório(s), um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode(m) ser usado(s) em combinação com gaboxadol para o tratamento de uma doença inflamatória, ou para o tratamento de uma inflamação e dor, de acordo com a presente invenção. Compostos antiinflamatórios adequados incluem, mas não são limitados a:

drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAIDs) (e.g., aspirina, ibuprofeno, naproxeno, salicilato de metila, diflunisal, indometacina, sulindac, diclofenac, cetoprofeno, cetorolac, carprofeno, fenoprofeno, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, e nimesulida), corticosteróides (e.g., prednisona, betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, trancinolona, e fluticasona), agentes anti-malariais (e.g., hidróxi-cloroquina), acetaminofeno, glicocorticóides, esteróides, beta-agonistas, agentes anticolinérgicos, metil-xantinas, injeções de ouro, sulfasalazina, penicilamina, agentes anti-angiogênicos, dapsona, psoralenos, agentes anti-virais e, antibióticos.

Como aqui usado, o termo “indivíduo” refere-se a qualquer mamífero. O indivíduo, tal como um humano, a ser tratado com gaboxadol pode de fato ser qualquer indivíduo da população humana, masculino ou feminino, que pode ser dividida em crianças, adultos ou idosos. Qualquer um

destes grupos de pacientes refere-se a uma modalidade da invenção. Em uma modalidade, o indivíduo é um humano idoso. Em uma modalidade, o indivíduo não sofre de um distúrbio de sono ou condição de sono.

5 Como aqui usado, o termo “quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se à quantidade / dose de um composto ou de uma composição farmacêutica que é suficiente para produzir uma resposta eficaz (i.e., uma resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano procurada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico) sob administração a um indivíduo. A “quantidade terapeuticamente eficaz”
10 variará dependendo inter alia da doença e de sua severidade, e a idade, o peso, condição física e responsividade do indivíduo a ser tratado.

Como aqui usado, o termo “tratar” refere-se à prevenção ou ao atraso do surgimento de sintomas clínicos de uma doença ou condição em um indivíduo que pode estar afligido com ou predisposto à doença ou condição,
15 mas ainda não experimenta ou exhibe sintomas clínicos ou subclínicos da doença ou condição. “Tratar” também se refere à inibição da doença ou condição, i.e., parada ou redução de seu desenvolvimento ou pelo menos um seu sintoma clínico ou subclínico. “Tratar” adicionalmente refere-se ao alívio da doença ou condição, i.e., causar regressão da doença ou condição ou pelo
20 menos de um de seus sintomas clínicos ou subclínicos. O benefício a um indivíduo a ser tratado é quer estatisticamente significativo quer pelo menos perceptível ao indivíduo e/ou ao médico.

Como aqui usado, o termo “farmaceuticamente aceitável” refere-se às entidades moleculares e composições que são “geralmente
25 consideradas seguras” - e.g., que são fisiologicamente toleráveis e tipicamente não produzem uma reação alérgica ou desagradável similar, tais como desconforto gástrico e semelhante, quando administradas a um humano. Em outra modalidade, este termo refere-se às entidades moleculares e composições aprovadas por uma agência regulatória do governo federal ou

estadual ou listadas na U.S. Pharmacopeia ou outra farmacopéia geralmente reconhecida para uso em animais, e mais particularmente em humanos.

Em toda esta descrição, “gaboxadol” é intencionado para incluir qualquer forma do composto, tal como a base livre (zwitteríon), sais
5 farmacêuticamente aceitáveis, e.g., sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos da base ou sal, bem como anidratos, e também formas amorfas, ou cristalinas.

Em uma outra modalidade, gaboxadol é selecionado de o zwitteríon, tipicamente um seu hidrato, embora o anidrato também seja
10 adequado. Uma modalidade adequada é o mono-hidrato de zwitteríon.

Em uma outra modalidade, gaboxadol é selecionado de um sal de adição de ácido, tipicamente um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável. Uma modalidade adequada é um sal de adição de ácido orgânico, tal como qualquer um dos sais de adição de ácido maleico, fumárico,
15 benzóico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metileno-salicílico, metano-sulfônico, etano-dissulfônico, acético, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glicônico, lático, málico, mandélico, cinâmico, citraconico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, p-amino-benzóico, glutâmico, benzeno-sulfônico ou teofilina-acético, bem como as 8-haloteofilinas, por
20 exemplo 8-bromo-teofilina. Outra modalidade adequada é um sal de adição de ácido inorgânico, tal como qualquer um dos sais de adição de ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico ou nítrico.

Em outra modalidade, gaboxadol está na forma de sal de ácido clorídrico, de sal de ácido bromídrico, ou de mono-hidrato de zwitteríon.

25 Em uma outra modalidade, gaboxadol é cristalino, tal como o sal de ácido clorídrico cristalino, o sal de ácido bromídrico cristalino, ou o mono-hidrato de zwitteríon cristalino.

Os sais de adição de ácido de acordo com a invenção podem ser obtidos pelo tratamento de gaboxadol com o ácido em um solvente inerte

seguido por precipitação, isolamento e opcionalmente recristalização por métodos conhecidos e se desejada micronização do produto cristalino por moagem seca ou úmida ou outro processo conveniente, ou preparação de partículas de um processo de emulsificação em solvente. Métodos adequados
5 são descritos em Patente EP de No. 0000338, por exemplo.

Precipitação do sal é tipicamente realizada em um solvente inerte, e.g., um solvente polar inerte tal como um álcool (e.g., etanol, 2-propanol e n-propanol), mas água ou misturas de água e solvente inerte também podem ser usadas.

10 Em outra modalidade o composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica é selecionado do grupo consistindo de agonistas de GABA_A, moduladores alostéricos do complexo de receptor de GABA_A e inibidores de captação de GABA_A. Em uma modalidade o composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica é selecionado do
15 grupo compreendendo gaboxadol, ciclo-propil-GABA, isoguvacina, muscimol, ácido imidazol-4-acético, gabapentina e tiagabina, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em ainda outra modalidade o marcador inflamatório é selecionado do grupo compreendendo Apo A1 (Apolipoproteína A1), Beta-2 Microglobulina, Clusterina, CRP (Proteína
20 Reativa C), Cistatina-C, Eotaxina, Fator VII, FGF-9 (Fator-9 de Crescimento de Fibroblasto), GCP-2 (Proteína-2 Quimiotática de Granulócito), Hormônio de Crescimento, IgA (Imunoglobulina A), IL-10 (Interleucina-10), IL-1beta (Interleucina-1beta), IL-2 (Interleucina-2), IL-4 (Interleucina-4), IL-5 (Interleucina-5), Insulina, IP-10 (Proteína-10 Induzível), Leptina, LIF (Fator
25 Inibitório de Leucemia), MDC (Quimiocina Derivada de Macrófago), MIP-1alfa (Proteína-1-alfa Inflamatória de Macrófago), MIP-1beta (Proteína-1-beta Inflamatória de Macrófago), MIP-1gama (Proteína-1-gama Inflamatória de Macrófago), MIP-2 (Proteína-2 Inflamatória de Macrófago), MIP-3beta (Proteína-3-beta Inflamatória de Macrófago), MPO (Mieloperoxidase),

Mioglobina, NGAL (Lipocalina-2), OSM (Oncostatina M), Osteopontina, SAP (Amilóide P de Soro), SCF (Fator de Célula-Tronco), SGOT (Glutamina-Oxaloacético-Transaminase de Soro), TIMP-1 (Inibidor de Tecido de Metaloproteinase de Tipo I), Fator de Tecido, TPO (Trombopoietina) e VEGF (Fator de Crescimento de Célula Endotelial Vascular).

Em ainda outra modalidade a doença na qual um ou mais marcadores inflamatórios são aumentados, é uma doença inflamatória. Em outra modalidade a doença inflamatória não é artrite reumatóide.

Em ainda outra modalidade o composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica é administrado em combinação com um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em ainda outra modalidade a composição farmacêutica compreendendo um composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica e um ou mais compostos antiinflamatórios, o citado composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica é selecionado do grupo compreendendo agonistas de GABA_A, moduladores alostéricos do complexo de receptor de GABA_A e inibidores da captação de GABA_A. Em uma modalidade o composto é selecionado do grupo compreendendo gaboxadol, ciclo-propil-GABA, isoguvacina, muscimol, ácido imidazol-4-acético, gabapentina e tiagabina, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em ainda outra modalidade a composição farmacêutica compreendendo um composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica e um ou mais compostos antiinflamatórios, a quantidade combinada de composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica e composto(s) antiinflamatório(s) é eficaz para tratar uma doença inflamatória.

Formulações

A invenção também proporciona o uso como acima no qual o medicamento é para administração como uma dose unitária. Em outra

modalidade da invenção, a dose unitária está contendo o ingrediente ativo em uma quantidade de cerca de 10 µg/kg a 10mg/kg de peso corporal, em outra modalidade de cerca de 25 µg/dia/kg a 1,0 mg/dia/kg, em ainda outra modalidade de cerca de 0,1 mg/dia/kg a 1,0 mg/dia/kg de peso corporal. Em
5 outra modalidade, a dose unitária está contendo o ingrediente ativo em uma quantidade de 0,1 mg/dia/kg a 1,0 mg/dia/kg de peso corporal.

De acordo com a invenção, os compostos mencionados acima podem ser usados como a base do composto ou como um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo ou como um anidrato ou hidrato
10 de tal sal. De acordo com a invenção, os compostos mencionados acima ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo podem ser administrados em qualquer modo adequado e.g. oral ou parenteralmente, e podem ser apresentados em qualquer forma adequada para tal administração, e.g. na forma de tabletes, cápsulas, pós, xarope ou soluções ou dispersões para
15 injeção. Em outra modalidade, e de acordo com o propósito da presente invenção, o composto da invenção é administrado na forma de uma entidade farmacêutica sólida, adequadamente como um tablete ou uma cápsula na forma de uma suspensão, solução ou dispersão para injeção. O composto da invenção é mais convenientemente administrado oralmente em formas de
20 dosagem unitária tais como tabletes ou cápsulas, contendo o ingrediente ativo em uma quantidade de cerca de 10 µg/kg a 10mg/kg de peso corporal, por exemplo 25 µg/dia/kg a 1,0 mg/dia/kg.

Gaboxadol pode ser administrado como uma forma de dosagem oral, tal como uma forma de dosagem oral sólida, tipicamente
25 tabletes ou cápsulas, ou como uma forma de dosagem oral líquida. Gaboxadol pode ser administrado em uma forma de dosagem de liberação imediata ou uma forma de dosagem de liberação prolongada ou controlada. De acordo com uma modalidade, a forma de dosagem proporciona liberação prolongada ou controlada do gaboxadol em uma quantidade menos do que uma

quantidade indutora de sono. Gaboxadol pode ser convenientemente administrado oralmente em formas de dosagem unitária, tais como tabletes ou cápsulas, contendo o ingrediente ativo em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 150 mg/dia, de cerca de 0,2 a cerca de 100 mg/dia, de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/dia, de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/dia, de cerca de 1 a cerca de 15 mg/dia, ou de cerca de 2 a cerca de 5 mg/dia. Tipicamente, a composição farmacêutica compreende de cerca de 0,5 mg a cerca de 20 mg, tal como cerca de 0,5 mg, cerca de 1 mg, cerca de 1,5 mg, cerca de 2 mg, cerca de 2,5 mg, cerca de 3 mg, cerca de 3,5 mg, cerca de 4 mg, cerca de 4,5 mg, cerca de 5 mg, cerca de 5,5 mg, cerca de 6 mg, cerca de 6,5 mg, cerca de 7 mg, cerca de 7,5 mg, cerca de 8 mg, cerca de 8,5 mg, cerca de 9 mg, cerca de 9,5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 10,5 mg, cerca de 11 mg, cerca de 11,5 mg, cerca de 12 mg, cerca de 12,5 mg, cerca de 13 mg, cerca de 13,5 mg, cerca de 14 mg, cerca de 14,5 mg, cerca de 15 mg, cerca de 15,5 mg, cerca de 16 mg, cerca de 16,5 mg, cerca de 17 mg, cerca de 17,5 mg, cerca de 18 mg, cerca de 18,5 mg, cerca de 19 mg, cerca de 19,5 mg ou cerca de 20 mg de gaboxadol. A quantidade de gaboxadol é calculada baseado na forma de base livre (zwitterion).

Em uma modalidade, gaboxadol é administrado uma vez ao dia (por exemplo, de manhã ou à tarde) usando doses de cerca de 2,5 mg a cerca de 20 mg. Em outra modalidade, gaboxadol é administrado em uma liberação contínua e prolongada usando concentrações não-indutoras de sono de gaboxadol - e.g., administração 2-3 vezes ao dia com doses baixas ou uma formulação de liberação modificada preparada usando métodos convencionais na técnica, de tal modo que cerca de 5 a cerca de 50 mg de gaboxadol sejam administrados ao indivíduo por período de 24 horas. Em ainda outra modalidade, gaboxadol é administrado uma quantidade que é menor do que uma quantidade indutora de sono.

De acordo com a presente invenção, gaboxadol ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser administrado de qualquer modo adequado, e.g., oral ou parenteralmente, e pode ser apresentado em qualquer forma adequada para tal administração, e.g., na forma de tabletes, cápsulas, pós, xaropes ou soluções ou dispersões para injeção. Em outra
5 modalidade, e de acordo com o propósito da presente invenção, gaboxadol é administrado na forma de uma entidade sólida, adequadamente como um tablete ou uma cápsula ou na forma de uma suspensão, solução ou dispersão para injeção. Adicionalmente, gaboxadol pode ser administrado com um veículo farmaceuticamente aceitável, tal como um adjuvante e/ou diluente.

10 Métodos para a precipitação de preparação farmacêuticas sólidas ou líquidas são bem conhecidos na técnica. Veja, e.g., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Tabletes podem ser portanto preparados por misturação dos ingredientes ativos com um veículo ordinário, tal como um adjuvante e/ou
15 diluente, e subseqüentemente compressão da mistura em uma máquina de preparação de tabletes. Exemplos não limitantes de adjuvantes e/ou diluentes incluem: amido de milho, lactose, talco, estearato de magnésio, gelatina, lactose, gomas, e semelhantes. Qualquer outro adjuvante ou aditivo tal como colorantes, aromatizantes, e conservantes também podem ser usados desde
20 que sejam compatíveis com os ingredientes ativos. As composições farmacêuticas da invenção assim tipicamente compreendem uma quantidade eficaz de gaboxadol e um veículo farmaceuticamente aceitável.

25 Uma formulação adequada de gaboxadol é descrita em WO 02/094225. Sem limitação da invenção em nenhuma maneira, um dos aspectos ou modalidades deste pedido de patente é adequado para os medicamentos ou composições farmacêuticas aqui descritos. Por exemplo, WO 02/094225 intitulado "Granular Preparations of Gaboxadol" refere-se a uma granulação de massa fundida específica, que é particularmente útil para formulação de um sal de adição de ácido, mas a presente invenção em

nenhum modo é limitada a uma tal formação.

Testes Farmacológicos

Os seguintes testes foram realizados para avaliar o efeito potencial de gaboxadol sobre as mudanças bioquímicas relacionadas com estresse, usando o modelo de estresse suave crônico em rato (Jayatissa MN, Bisgaard C, Tingstrom A, Papp M, Wiborg O. "Hippocampal cytogenesis correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression". Neuropsychopharmacology. 2006 Nov; 31(11):2395-404). As mudanças bioquímicas induzidas nos animais estudados nos modelos de estresse acarretam aumentos em mediadores inflamatórios.

No final do presente estudo, amostras de soro terminais foram colhidas para análise de marcador para avaliar os efeitos de estresse com e sem droga sobre os níveis de cerca de 60 marcadores de sangue. Dados previamente publicados sugerem que estresse suave crônico modula a expressão de proteínas de plasma de sangue. Modulação diferencial desta resposta por gaboxadol e escitalopram pode ser indicativa de mecanismos diferentes de ação e pode ser prognosticadores alternativos de eficácia clínica.

Procedimento Experimental

Animais

Amostras de soro foram retiradas da cauda, sem atordoamento, durante o horário diurno (09:00 - 17:00) 24 horas após a última injeção de droga. Sangue foi colhido em recipientes de vácuo BD contendo ativador de coagulação e gel para preparação de soro, invertido 5 vezes e mantido sobre gelo até centrifugação a 3.000 rpm por 10 min a 4°C. Soro foi decantado, posto sobre gelo, e no final do dia armazenado a -80° C. Grupos de tratamento de animal foram os seguintes (veja tabela 1):

CONJUNTOS DE ANIMAIS

Código de Tratamento	Condicionamento de Estresse	Comportamento ou Tratamento com Droga
CMS-VEH	Estresse Suave Crônico	Veículo
CMS-ECT	Estresse Suave Crônico	Escitalopram

CMS-GBX-5 mg/kg	Estresse Suave Crônico	Gaboxadol
CMS-GBX-10 mg/kg	Estresse Suave Crônico	Gaboxadol
CMS-RES	Estresse Suave Crônico	Resistente
NS-VEH	Não-Estressado	Veículo
NS-ECT	Não-Estressado	Escitalopram
NS-GBX	Não-Estressado	Gaboxadol

Tabela 1. Conjuntos de Animais.

Análise

Análises subseqüentes de amostras de soro mostraram o seguinte (veja tabela 2):

Valores médios		1º estudo				2º estudo		
Parâmetro de sangue		controle	estresse	GBX	ESC 5	controle	estresse	GBX 10
				5mg/kg	mg/kg			mg/kg
Apo A1 (Apolipoproteína A1)	ug/mL	7,00	7,30	8,20	8,40	4,80	5,80	6,20
Beta-2 Microglobulina	ug/mL					45,00	59,00	38,00
Calbindina	ng/mL					0,40	0,12	
Clusterina	ug/mL					110,00	146,00	108,00
CRP (Proteína Reativa C)	ug/mL	1235,0 0	1105,00	1140,00	1060,00	1130,00	1190,00	1030,00
Cistatina-C	ng/mL	1045,0 0	1440,00	1165,00		717,00	956,00	696,00
Eotaxina	pg/mL	851,00	1210,00		1300,00	1362,00	1656,00	1072,00
Fator VII	ng/mL					0,48	0,07	0,30
FGF-9 (Fator-9 de Crescimento de Fibroblasto)	ng/mL	0,38	0,95	0,59	0,90	1,70	2,40	1,70
GCP-2 (Proteína-2 Quimiotática de Granulócito)	ng/mL	0,14	0,23	0,19	0,21	0,28	0,31	0,29
Hormônio de Crescimento	ng/mL	1,66	5,67	7,67	1,38	12,00	23,00	3,10
GST-alfa (Glutathione S-Transferase alfa)	ng/mL					0,89	0,40	
GST-Mu	ng/mL					2080,00	60,00	1190,00
IgA (Imunoglobulina A)	ug/mL	7,10	6,83	5,91	6,54	5,70	7,60	4,30
IL-10 (Interleucina-10)	pg/mL	278,00	228,00	249,00	317,00	360,00	411,00	362,00
IL-11 (Interleucina-11)	pg/mL	129,00	105,00	128,00	166,00	164,00	98,00	
IL-18 (Interleucina-18)	ng/mL	0,07	0,14	0,07		0,53	0,85	0,43
IL-1alfa (Interleucina-1alfa)	pg/mL	8,12	13,80	11,30	15,40			
IL-1beta (Interleucina-1beta)	ng/mL					0,53	0,65	0,56
IL-2 (Interleucina-2)	pg/mL	22,30	38,80	31,30	38,80	33,00	46,00	22,00
IL-4 (Interleucina-4)	pg/mL	24,65	46,70	29,60	51,70			
IL-5 (Interleucina-5)	ng/mL					0,26	0,51	0,24
IL-7 (Interleucina-7)	ng/mL	0,11	0,22	0,16	0,22	0,04	0,04	0,06
Insulina	uIU/m L	10,90	12,20	8,88	11,30	9,40	3,10	14,50
IP-10 (Proteína-10 Induzível)	pg/mL	86,70	186,00	138,00	194,00	31,00	36,00	41,00
Leptina	ng/mL	3,24	3,17	2,59	2,62	0,94	0,27	1,35
LIF (Fator Inibitório de Leucemia)	pg/mL	36,60	70,50	53,90	67,20	49,00	93,00	67,00
Linfectina	pg/mL	41,80	73,70	53,80	68,00	64,00	72,00	63,00
MCP-1 (Proteína-1 Quimioatraente de Monócito)	pg/mL	1095,0 0	1095,00	1185,00	1500,00	1065,00	1025,00	1020,00
MCP-3 (Proteína-e Quimioatraente de Monócito)	pg/mL	566,00	657,00	655,00	885,00	653,00	703,00	659,00
MCP-5 (Proteína-5 Quimioatraente de Monócito)	pg/mL	0,76	0,73	0,77	0,87	0,75	0,75	0,72
M-CSF (Fator Estimulante de Colônia de Macrófago)	ng/mL	813,00	875,00	865,00	941,00	1960,00	1610,00	1400,00
MDC (Quimiocina Derivada	pg/mL					0,13	0,26	0,12

de Macrófago)								
MIP-1alfa (Proteína-1alfa Inflamatória de Macrófago)	ng/mL	116,00	209,00	173,00	244,00	120,00	107,00	127,00
MIP-1beta (Proteína-1beta Inflamatória de Macrófago)	pg/mL					0,01	0,02	0,01
MIP-1gama (Proteína-1beta Inflamatória de Macrófago)	ng/mL	6,42	13,10	7,95	11,50	16,00	15,00	19,00
MIP-2 (Proteína-2 Inflamatória de Macrófago)	pg/mL	0,05	0,11	0,08	0,09	0,21	0,34	0,22
MIP-3beta (Proteína-3beta Inflamatória de Macrófago)	ng/mL					21,75	13,70	29,70
MPO (Mieloperoxidase)	ng/mL	89,40	53,80	20,80	54,60	610,00	39,85	533,00
Mioglobina	ng/mL					408,00	351,00	520,00
NGAL (Lipocalina-2)	ng/mL	0,21	0,12	0,17	0,22	0,10	0,11	0,15
OSM (Oncostatina M)	ng/mL					21,95	33,90	19,10
Osteopontina	ng/mL	188,00	391,00	396,00	310,00	356,00	509,00	255,00
RANTES (Regulação sob Ativação, Expressada e Secretada de Célula-T Normal)	pg/mL					12,85	11,25	10,60
SAP (Amilóide P de Soro)	ug/mL	135,00	173,00	133,00	178,00	241,00	198,00	403,00
SCF (Fator de Célula-Tronco)	pg/mL	12,55	15,30	14,85	16,95	39,20	50,80	11,30
SGOT (Glutâmico-Oxaloacético Transaminase de Soro)	ug/mL	0,16	0,27	0,21	0,31	6,16	6,14	8,53
TIMP-1 (Inibidor de Tecido de Metaloproteinase de Tipo-1)	ng/mL	0,09	0,28	0,16	0,22	0,37	0,77	0,24
Fator de Tecido	ng/mL	0,08	0,13	0,10	0,15	0,06	0,03	0,06
TNF-alfa (Fator-alfa de Necrose de Tumor)	ng/mL					2,55	4,14	4,45
TPO (Trombopoietina)	ng/mL	134,00	142,00	147,00	142,00	130,00	167,00	119,00
VCAM-1 (Molécula-1 de Adesão de Célula Vascular)	ng/mL	299,00	381,00	361,00	409,00	330,00	311,00	353,00
VEGF (Fator de Crescimento de Célula Endotelial Vascular)	pg/mL	55,00	89,00	81,00	106,00	69,00	243,00	78,00
vWF (Fator de von Willebrand)	ng/mL							

Tabela 2. Valores médios de cada Fator testado para cada grupo de tratamento de animal.

Dados

Foram coletados valores numéricos da concentração de cada

5 Fator para cada animal.

Resultados e conclusão

O teste farmacológico descrito acima mostrou que o estresse suave crônico significativamente altera numerosos marcadores de proteína de soro comparado com os controles não-estressados. Ratos que não mostram

10 uma resposta comportamental após tratamento de CMS (grupo CMS-RES)

não mostraram uma supra-regulação significativa destes marcadores de proteína de soro comparados com os controles não-estressados. Os presentes inventores verificaram que o tratamento com gaboxadol significativamente revestiu as alterações induzidas por estresse em marcadores de soro na
5 direção de níveis encontrados em controles não-estressados.

Assim, do teste e dos resultados acima, os inventores verificaram que estresse suave crônico significativamente altera a expressão de um conjunto de proteína marcadoras de soro, e que reversão parcial ou total deste efeito com gaboxadol afeta as mudanças bioquímicas relacionadas
10 com estresse pela redução de mediadores inflamatórios. Assim gaboxadol, dependentemente de dose é capaz de reverter ou parcialmente reverter mudanças no máximo em parâmetros inflamatórios induzidos pelo estresse suave crônico. Em contraste, escitalopram foi inativo na maioria destas mudanças. Assim, gaboxadol pode ser usado para eficazmente tratar
15 inflamação e doenças inflamatórias.

Todas as referências de não-patente, patentes, e pedidos de patente citados e discutidos neste relatório descritivo são aqui incorporados como referências em suas totalidades e na mesma extensão como se cada um fosse individualmente incorporado como referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de uma doença, na qual um ou mais marcadores inflamatórios são aumentados, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um indivíduo em necessidade da mesma uma
5 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo compreendendo agonistas de GABA_A, moduladores alostéricos de complexo de receptor de GABA_A e
10 inibidores de captação de GABA_A.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo compreendendo gaboxadol, ciclo-propil-GABA, isoguvacina, muscimol, ácido imidazol-4-acético, gabapentina e tiagabina, um sal farmaceuticamente aceitável do
15 mesmo.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de que o marcador inflamatório é selecionado do grupo compreendendo Apo A1 (Apolipoproteína A1), Beta-2 Microglobulina, Clusterina, CRP (Proteína Reativa C), Cistatina-C, Eotaxina, Fator VII, FGF-
20 9 (Fator-9 de Crescimento de Fibroblasto), GCP-2 (Proteína-2 Quimiotática de Granulócito), Hormônio de Crescimento, IgA (Imunoglobulina A), IL-10 (Interleucina-10), IL-1beta (Interleucina-1beta), IL-2 (Interleucina-2), IL-4 (Interleucina-4), IL-5 (Interleucina-5), Insulina, IP-10 (Proteína-10 Induzível), Leptina, LIF (Fator Inibitório de Leucemia), MDC (Quimiocina Derivada de
25 Macrófago), MIP-1alfa (Proteína-1alfa Inflamatória de Macrófago), MIP-1beta (Proteína-1-beta inflamatória de Macrófago), MIP-1gama (Proteína-1-gama Inflamatória de Macrófago), MIP-2 (Proteína-2 Inflamatória de Macrófago), MIP-3beta (Proteína-3-beta Inflamatória de Macrófago), MPO (Mieloperoxidase), Mioglobina, NGAL (Lipocalina-2), OSM (Oncostatina

M), Osteopontina, SAP (Amilóide P de Soro), SCF (Fator de Célula-Tronco), SGOT (Glutamina-Oxaloacético-Transaminase de Soro), TIMP-1 (Inibidor de Tecido de Metaloproteinase de Tipo I), Fator de Tecido, TPO (Trombopoietina) e VEGF (Fator de Crescimento de Célula Endotelial Vascular).

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizado pelo fato de que a doença é uma doença inflamatória.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória não é artrite reumatóide.

7. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é selecionada de angite, bronquite crônica, pancreatite, osteomielite, glomerulonefrite, neurite óptica, arterite temporal, encefalite, meningite, mielite transversa, dermatomiosite, polimiosite, fasciite necrosante, hepatite, e enterocolite necrosante.

8. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado em combinação com um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que os compostos antiinflamatórios são selecionados de NSAIDs, corticosteróides, acetaminofeno, glicocorticóides, esteróides, beta-agonistas, agentes anticolinérgico, metil-xantinas, injeções de ouro, sulfasalazina, penicilamina, agentes antiangiogênicos, dapsona, psoralenos, agentes antivirais, e antibióticos.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um humano.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica e um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que os compostos antiinflamatórios são selecionados de NSAIDs, corticosteróides, acetaminofeno, glicocorticóides, esteróides, beta-agonistas, agentes anticolinérgico, metil-xantinas, injeções de
5 ouro, sulfasalazina, penicilamina, agentes antiangiogênicos, dapsona, psoralenos, agentes anti-virais, e antibióticos.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o composto é selecionado do grupo compreendendo gaboxadol, ciclo-propil-GABA, isoguvacina, muscimol,
10 ácido imidazol-4-acético, gabapentina e tiagabina, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, caracterizada pelo fato de que a quantidade combinada do composto que intensifica a neurotransmissão GABA_A-érgica e
15 composto(s) antiinflamatório(s) é eficaz para tratar uma doença inflamatória.

15. Método de tratamento de uma doença inflamatória, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um indivíduo em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de gaboxadol, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, desde que a doença
20 inflamatória não seja artrite reumatóide.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é selecionada de angite, bronquite crônica, pancreatite, osteomilite, glomerulonefrite, neurite óptica, arterite temporal, encefalite, meningite, mielite transversa, dermatomiosite,
25 polimiosite, fascilite necrosante, hepatite, e enterocolite necrosante.

17. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o gaboxadol é administrado em combinação com um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado

pelo fato de que os compostos antiinflamatórios são selecionados de NSAIDs, corticosteróides, acetaminofeno, glicocorticóides, esteróides, beta-agonistas, agentes anticolinérgico, metil-xantinas, injeções de ouro, sulfasalazina, penicilamina, agentes antiangiogênicos, dapsona, psoralenos, agentes anti-
5 virais, e antibióticos.

19. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o gaboxadol é administrado com um veículo farmacêuticamente aceitável.

20. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado
10 pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 50 mg/dia.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a quantidade é menor do que uma quantidade indutora de sono.

15 22. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que gaboxadol é administrado de manhã.

23. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um humano.

20 24. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não sofre de um distúrbio de sono ou de condição de sono.

25 25. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender gaboxadol, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais compostos antiinflamatórios, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que os compostos antiinflamatórios são selecionados de NSAIDs, corticosteróides, acetaminofeno, glicocorticóides, esteróides, beta-agonistas, agentes anticolinérgico, metil-xantinas, injeções de

ouro, sulfasalazina, penicilamina, agentes antiangiogênicos, dapsona, psoralenos, agentes anti-virais, e antibióticos.

27. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que a quantidade combinada de gaboxadol e composto(s) antiinflamatório(s) é eficaz para tratar uma doença inflamatória.

28. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que a quantidade combinada de gaboxadol e composto(s) antiinflamatório(s) é menor do que uma quantidade indutora de sono.

RESUMO**“MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”**

A presente invenção refere-se ao uso de gaboxadol, ou de uma
5 combinação de gaboxadol e um ou mais compostos antiinflamatórios, para o
tratamento de uma doença inflamatória. A presente invenção adicionalmente
refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo gaboxadol e um ou
mais compostos antiinflamatórios. A presente invenção adicionalmente
refere-se a um método de tratar uma doença 5 na qual um ou mais marcadores
10 inflamatórios são aumentados, compreendendo administrar a um indivíduo
em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
composto que aumenta a neurotransmissão GABA_A-érgica.