



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 267 581**

⑤① Int. Cl.:  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61K 31/417** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61K 31/473** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00972966 .6**  
⑧⑥ Fecha de presentación : **20.10.2000**  
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1223930**  
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **24.07.2002**

⑤④ Título: **Tratamiento de la discinesia.**

③⑩ Prioridad: **22.10.1999 GB 9924941**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

⑦③ Titular/es: **Motac Neuroscience Limited**  
**8 Williams House, Manchester Science Park**  
**Loyd Street North, Manchester M15 6SE, GB**

⑦② Inventor/es: **Brotchie, Jonathan;**  
**Hill, Michael y**  
**Crossman, Alan**

⑦④ Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 267 581 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la discinesia.

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la discinesia.

Las discinesias están caracterizadas por el desarrollo en un sujeto de movimientos involuntarios anormales y pueden manifestarse como corea (movimientos irregulares e involuntarios del cuerpo, especialmente la cara y las extremidades) o distonía (trastornos o falta de tonicidad muscular).

10 Una manera por la que pueden producirse las discinesias puede ser como un efecto secundario de la terapia sustitutiva de la dopamina para el Parkinson u otros trastornos del movimiento relacionados con los ganglios basales. El Parkinson es un síndrome de síntomas caracterizados por lentitud de movimientos (bradicinesia), rigidez y/o temblor. Los síntomas del Parkinson son observados en una variedad de estados, los más comunes en parkinsonismo idiopático (es decir, enfermedad de Parkinson) pero también después del tratamiento de la esquizofrenia, el envenenamiento por manganeso, lesiones craneales y similares.

15 El uso de agentes de sustitución de la dopamina (por ej. L-DOPA y apomorfin) como tratamientos sintomáticos para estados tales como la enfermedad de Parkinson indudablemente han sido exitosos en incrementar la calidad de vida de pacientes que sufren de dicho estados. Sin embargo, la terapia de sustitución de la dopamina tiene limitaciones, especialmente siguiendo un tratamiento a largo plazo. Los problemas pueden incluir una desaparición de la eficacia antiparkinsoniana del tratamiento y en particular la aparición de una gama de efectos secundarios. Estos efectos secundarios pueden manifestarse como discinesias tales como corea y distonía. La discinesia puede ser observada tanto cuando el paciente ha sido sometido a una terapia de sustitución de la dopamina (en el caso de corea y/o distonía) o incluso cuando la terapia ha finalizado (cuando la distonía es prevalente). En última instancia, estos efectos secundarios limitan de forma severa la utilidad de los tratamientos dopaminérgicos.

20 Se han hecho muchos intentos de desarrollar agentes que prevengan el desarrollo de, y/o traten discinesias. Por ejemplo, se han hecho intentos de desarrollar nuevas terapias de sustitución de la dopamina que obviarán o mitigarán los efectos secundarios discinéticos aunque dichos intentos han tenido un éxito limitado. Por consiguiente hay una necesidad de desarrollar modos por los que puedan tratarse las discinesias.

25 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de un compuesto que intensifica la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina, o la activación, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la discinesia.

30 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición para uso en el tratamiento de la discinesia que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que intensifica la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina, o la activación, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Los receptores H<sub>3</sub> de la histamina son una subclase de receptores de la histamina que se encuentran en los tejidos neuronales.

40 Por "discinesia" se quiere significar el desarrollo en un sujeto de movimientos involuntarios anormales. Estos movimientos pueden manifestarse como corea (movimientos irregulares e involuntarios del cuerpo), especialmente la cara y las extremidades) o distonía (trastorno o falta de tonicidad del músculo). Dichos movimientos incluyen movimientos balísticos y movimientos atetoides del tronco, los miembros y la musculatura facial.

45 La invención está basada en nuestros estudios en relación con los mecanismos neuronales subyacentes en los trastornos de movimientos. Aunque no se pretende estar ligado por ninguna hipótesis, creemos que los trastornos de los movimientos implican actividad anormal de las vías de producción de los ganglios basales y en muchos casos esto es consecuencia del funcionamiento anormal de las vías eferentes estriatales. Esto consiste de una vía "directa" al segmento medio o interno del *globus pallidus* y el pars reticulata de la sustancia negra y una vía "indirecta" al segmento lateral o externo del *globus pallidus*. Uno de los contrastes fisiológicos de la discinesia es la sobreactividad de la vía de producción estriatal directa (en la discinesia inducida por L-DOPA, esta sobreactividad parece estar causada en parte por una sobre-estimulación de los receptores D<sub>1</sub> de la dopamina). Creemos que los compuestos que intensifican la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina, o su activación, reducen la actividad de la vía de producción estriatal y por lo tanto reducen la discinesia.

50 Hemos encontrado que compuestos que intensifican la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina, o su activación, son altamente efectivos para el tratamiento de discinesias. Por ejemplo, hemos encontrado que las discinesias (por ej., corea y distonía) no se desarrollan, o al menos son reducidas, cuando los compuestos se administran a sujetos sometidos a la terapia de sustitución de la dopamina para el tratamiento de un trastorno de movimiento.

65 Varias clases de compuestos, que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención, son capaces de intensificar la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina. Estos compuestos incluyen:

- (i) agonistas y agonistas parciales del receptor H<sub>3</sub> de la histamina;

## ES 2 267 581 T3

- (ii) compuestos que intensifican la liberación de agonistas del receptor H<sub>3</sub> de la histamina (por ej., la histamina *per se*);
- (iii) compuestos que intensifican la liberación de agonistas del receptor H<sub>3</sub> de la histamina;
- (v) compuestos que bloquean la velocidad de inactivación o el metabolismo de los agonistas del receptor H<sub>3</sub> de la histamina (por ej., inhibidores de la histamina-N-metiltransferasa tales como la 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina y el SKF91488); y
- (vi) compuestos que favorecen/incrementan la expresión del receptor H<sub>3</sub> de la histamina y/o su transcripción.

El compuesto puede modular cualquier tipo de receptor de la histamina siempre que se intensifique la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina (por ej., puede utilizarse la histamina *per se* como un ejemplo de un agonista del receptor H<sub>3</sub> de la histamina). Sin embargo se prefiere que el compuesto intensifique de forma selectiva la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina o su activación hasta una mayor extensión que otros tipos de receptores de la histamina (por ej., los receptores H<sub>1</sub>- o H<sub>2</sub>-).

Los agonistas del receptor H<sub>3</sub> de la histamina ((i) anterior) son los compuestos preferidos para uso de acuerdo con la invención. Los agonistas selectivos del receptor H<sub>3</sub> de la histamina que son adecuados para el tratamiento de discinesias incluyen Imetit, Imepip y R(-)-alfa-metilhistamina. Un parámetro por el que puede valorarse la selectividad de los agonistas H<sub>3</sub> es por comparación de las afinidades de unión de un compuesto particular para cada subclase de receptor. Los agonistas H<sub>3</sub> selectivos preferidos tienen una afinidad de unión mayor para el receptor H<sub>3</sub> que para los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>.

Los compuestos (y composiciones o medicamentos que los contengan) pueden ser utilizados para tratar muchos tipos de discinesia. Por ejemplo los compuestos pueden ser utilizados para tratar la discinesia asociada con la enfermedad de Huntington, la distonía de torsión idiopática, la discinesia tardía o la distonía en la enfermedad de Parkinson y más particularmente para la discinesia asociada con trastornos del movimiento tales como el parkinsonismo (por ej., la enfermedad de Parkinson idiopática, el parkinsonismo post-encefálico o el parkinsonismo resultante de una lesión craneal), el tratamiento de la esquizofrenia, la intoxicación de fármacos, el envenenamiento por manganeso y similares.

Los compuestos pueden también ser utilizados en el tratamiento de discinesias que se manifiestan como una actividad hiperkinética (por ej., el síndrome de Tourette).

Los compuestos también son útiles para el tratamiento de discinesias que se producen como efectos secundarios de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, los compuestos son útiles para el tratamiento de la discinesia asociada con los tratamientos con ropinirole, pramipexole, cabergolina, bromcriptina, lisuride, pergolide, L-DOPA o apomorfina. Los compuestos son utilizados de forma preferible para el tratamiento de la discinesia asociada con el tratamiento con L-DOPA o apomorfina.

Los compuestos son particularmente útiles para el tratamiento de la discinesia causada por agentes utilizados para tratar los trastornos del movimiento tales como el parkinsonismo. En este respecto un uso preferido de los compuestos está en el tratamiento de los efectos secundarios discinéticos asociados con el L-DOPA o la terapia de apomorfina para el parkinsonismo.

Los compuestos pueden ser utilizados para tratar discinesias existentes pero también pueden ser utilizados cuando se considere médicamente necesario un tratamiento profiláctico. Por ejemplo, cuando se considere necesario iniciar la terapia con L-DOPA y se tenga miedo que puedan desarrollarse discinesias.

Los compuestos pueden ser utilizados para tratar discinesia como una monoterapia (es decir, uso del compuesto solo); como un adjunto a medicamentos para prevenir los efectos secundarios discinéticos causados por el medicamento (por ej., como un adjunto a la L-DOPA o la apomorfina administrada para tratar los pacientes parkinsonianos) o alternativamente los compuestos pueden ser administrados en combinación con otros compuestos o tratamientos que también reducen la discinesia (por ej., antagonistas de los receptores  $\mu$ -opioides, antagonistas de adrenoceptor  $\alpha_2$ , antagonistas CB<sub>1</sub> cannabinoides, antagonistas del receptor de NMDA, estimulación de la lesión GPi/cerebro interno).

Las composiciones del primero y segundo aspecto de la invención pueden tomar un número de formas diferentes dependiendo, en particular del modo en el que se vaya a utilizar la composición. De este modo, por ejemplo, la composición puede estar en la forma de un polvo, comprimido, cápsula, líquido, ungüento, crema, gel, hidrogel, aerosol, spray, micelo, liposoma o cualquier otra forma adecuada que pueda ser administrada a una persona o animal. Será bien apreciado que el vehículo de la composición de la invención sea uno que sea bien tolerado por el sujeto al que vaya a administrarse y que permita la liberación de los compuestos al cerebro.

La composición de la invención puede ser utilizada de diferentes maneras. Por ejemplo, puede requerirse la administración sistémica en cuyo caso el compuesto puede estar contenido en una composición que puede ser ingerida, por ejemplo, de forma oral en forma de un comprimido, cápsula o líquido. De forma alternativa, la composición puede ser administrada por inyección en el flujo sanguíneo. Las inyecciones pueden ser intravenosas (*bolus* o infusión) o

## ES 2 267 581 T3

subcutáneas (*bolus* o infusión). Los compuestos también pueden ser administrados por inhalación (por ej., de forma intranasal).

5 Los compuestos que intensifican la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina también pueden ser administrados de forma central por medio de una liberación intracraneal, intracerebroventricular, o intratecal.

10 El compuesto también puede ser incorporado en un dispositivo de liberación lenta o retardada. Dichos dispositivos pueden, por ejemplo ser insertados bajo la piel y el compuesto puede ser liberado a lo largo de semanas o incluso de meses. Dicho dispositivo puede ser particularmente útil para pacientes con discinesia a largo plazo tales como pacientes con terapia continua con L-DOPA para el tratamiento del Parkinsonismo. Los dispositivos pueden ser particularmente ventajosos cuando se utilice un compuesto que requiera normalmente la administración frecuente (por ej., al menos la ingestión diaria de un comprimido o la inyección diaria).

15 Será bien apreciado que la cantidad del compuesto requerido sea determinado por la actividad biológica y la biodisponibilidad que a su vez depende del modo de administración, las propiedades fisicoquímicas del compuesto utilizado y de si el compuesto va a ser utilizado como monoterapia o en terapia combinada. La frecuencia de administración también estará influenciada por los factores anteriormente mencionados y particularmente por la vida media del compuesto en el sujeto que va a ser tratado.

20 Pueden utilizarse procedimientos conocidos, tales como los utilizados de forma convencional por la industria farmacéutica (por ej., la experimentación *in vivo*, ensayos clínicos, etc.) para establecer formulaciones específicas de composiciones y precisar regímenes terapéuticos (tales como las dosis diarias de los compuestos y la frecuencia de administración).

25 De forma general, puede utilizarse una dosis diaria de entre 0,01  $\mu\text{g/kg}$  de peso corporal y 1,0  $\text{g/kg}$  de peso corporal de un compuesto que intensifica la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina para el tratamiento de la discinesia dependiente del compuesto específico que se utilice, estando comprendida la dosis diaria más preferiblemente entre 0,01  $\text{mg/kg}$  de peso corporal y 100  $\text{mg/kg}$  de peso corporal.

30 Puramente por la vía del ejemplo una dosis adecuada de imetit para el tratamiento de la discinesia inducida por L-DOPA o cloro-APB en sujetos con enfermedad de Parkinson está comprendida entre 0,1  $\text{mg/kg/día}$  y 100  $\text{mg/kg/día}$  (dependiendo del estatus de salud del individuo). Se prefiere administrar a una persona entre 0,25  $\text{mg/kg/día}$  y 20  $\text{mg/kg/día}$  de imetit diariamente. Por ejemplo es más preferible administrar entre 1 - 5  $\text{mg/kg/día}$  de imetit para el tratamiento de la discinesia inducida por 0,2  $\text{mg/kg}$  de cloro-APB mientras que es particularmente efectivo entre 35 5 - 20  $\text{mg/kg/día}$  de imetit para el tratamiento de la discinesia inducida por 8  $\text{mg/kg}$  de L-DOPA.

40 Será bien apreciado que la dosis requerida dependerá de la vía de administración. Cuando el imetit se administra de forma intravenosa se prefiere una dosis de entre 0,1 - 10  $\text{mg/kg}$  mientras que pueden ser adecuadas dosis mayores (por ej. de 30  $\text{mg/kg}$ ) cuando sea adecuada una dosis oral.

45 Por vía de un ejemplo adicional las dosis adecuadas de 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina y de SKF91488 son preferiblemente de entre 0,5-30  $\text{mg/kg}$ .

Las dosis diarias pueden ser administradas como una administración única (por ej., un comprimido diario para el consumo oral o como una inyección diaria única). De forma alternativa el compuesto utilizado puede requerir una administración de dos o más veces al día. Como ejemplo, el imepip para el tratamiento de la discinesia inducida por L-DOPA en pacientes con enfermedad de Parkinson puede ser administrado como dosis de dos veces al día (o más dependiendo de la severidad de la discinesia) de entre 25  $\text{mg}$  y 5000  $\text{mg}$  en forma de comprimido. Un paciente que reciba tratamiento puede tomar una primera dosis al despertar y una segunda dosis por la noche (en el caso de seguir un régimen de dos dosis) o a intervalos de 3 o 4 horas. De forma alternativa, puede utilizarse un dispositivo de liberación 50 lenta para proporcionar dosis óptimas a un paciente sin la necesidad de administrar dosis repetidas.

Un medio preferido de utilizar compuestos de tipo proteína o péptido que intensifican la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina para el tratamiento de discinesias es liberar el compuesto en el cerebro por medio de terapia génica. Por ejemplo, la terapia génica puede utilizarse para incrementar la expresión de los receptores H<sub>3</sub> de la histamina, para incrementar la expresión de la enzima(s) responsables para la síntesis de agonistas del receptor H<sub>3</sub> de la histamina (por ej., histamina *per se*), disminuir la expresión de una proteína que favorezca la interrupción o la desensibilización de los receptores H<sub>3</sub> de la histamina o disminuya la expresión de una proteína que favorezca la interrupción de los agonistas del receptor H<sub>3</sub> de la histamina. Por consiguiente de acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona un sistema de liberación para uso en una técnica de terapi génica, de modo que dicho sistema de liberación comprenda una molécula de DNA que codifique para una proteína que intensifique directa o indirectamente la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina, de modo que dicha molécula de DNA sea capaz de ser transcrita para permitir la expresión de dicha proteína y por consiguiente el tratamiento de una discinesia.

65 Los sistemas de liberación de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención son altamente adecuados para conseguir niveles sostenidos de una proteína que intensifique de forma directa o indirecta la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina durante un periodo de tiempo más largo que el que sea posible para la mayoría de los regímenes terapéuticos convencionales. El sistema de liberación puede ser utilizado para inducir la expresión de la proteína continua a partir

## ES 2 267 581 T3

de células en el cerebro que han sido transformadas con la molécula de DNA. Por consiguiente, incluso si la proteína tiene una vida media muy corta como un agente *in vivo*, cantidades terapéuticamente efectivas de la proteína pueden ser expresadas de forma continua a partir del tejido tratado.

5 Además, el sistema de liberación de la invención puede ser utilizado para proporcionar la molécula de DNA (y con ello la proteína que es un agente terapéutico activo) sin la necesidad del uso de vehículos farmacéuticos convencionales tales como los requeridos en comprimidos, cápsulas o líquidos.

10 El sistema de liberación de la presente invención es tal que la molécula de DNA sea capaz de ser expresado (cuando el sistema de liberación es administrado a un paciente) para producir una proteína que directa o indirectamente tiene actividad para intensificar la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina. Por “directamente” se quiere significar que el producto de la expresión del gen tiene la actividad requerida *per se*. Por “indirectamente” se quiere significar que el producto de la expresión del gen sufre o media (por ej., como una enzima) al menos una reacción adicional para proporcionar un compuesto efectivo para intensificar la actividad del receptor H<sub>3</sub> de la histamina y con ello tratar una  
15 discinesia.

20 La molécula de DNA puede estar contenida en un vector adecuado para formar un vector recombinante. El vector puede por ejemplo ser un plásmido, cósmico o fago. Dichos vectores recombinantes son altamente útiles en los sistemas de liberación de la invención para transformar las células con la molécula de DNA.

25 Los vectores recombinantes también pueden incluir otros elementos funcionales. Por ejemplo, los vectores recombinantes pueden ser diseñados de modo que el vector se replique de forma autónoma en la célula. En este caso, pueden requerirse elementos que inducen la replicación del DNA en el vector recombinante. De forma alternativa el vector recombinante puede ser diseñado de modo que el vector y la molécula de DNA recombinante se integren en el genoma de una célula. En este caso son deseables las secuencias de DNA que favorecen la integración objetivo (por ej., la recombinación homóloga). Los vectores recombinantes también pueden tener DNA que codifique para los genes que pueden ser utilizados como marcadores seleccionables en las técnicas de clonación.

30 El vector recombinante también puede comprender de forma adicional un promotor o regulador para controlar la expresión del gen, en el caso en que se requiera.

35 La molécula de DNA puede (pero no es necesario) se una que se incorpore en el DNA de células del sujeto a tratar. Las células no diferenciadas pueden ser transformadas de forma estable llevando a la producción de células hijas genéticamente modificadas (en cuyo caso puede requerirse la regulación de la expresión en el sujeto, por ej., con factores de transcripción específicos o activadores del gen). De forma alternativa, el sistema de liberación puede ser diseñado para favorecer la transformación inestable o transitoria de células diferenciadas en el sujeto a tratar. Cuando este sea el caso, la regulación de la expresión puede ser menos importante ya que la expresión de la molécula de DNA finalizará cuando las células transformadas mueran o dejen de expresar la proteína (idealmente cuando la discinesia haya sido tratada o prevenida).  
40

45 El sistema de liberación puede proporcionar la molécula de DNA al sujeto sin que ésta sea incorporada en un vector. Por ejemplo, la molécula de DNA puede ser incorporada en un liposoma o partícula de virus. De forma alternativa, la molécula de DNA “desnuda” puede ser insertada en las células de un sujeto por un medio adecuado, como por ej., por captación endocitótica directa.

50 La molécula de DNA puede ser transferida a las células de un sujeto a ser tratado por transfección, infección, microinyección, fusión de células, fusión de protoplastos o bombardeo balístico. Por ejemplo, la transferencia puede ser por transfección balística con partículas de oro recubiertas, liposomas conteniendo la molécula de DNA, vectores virales (por ej., adenovirus) y medios de proporcionar la captación directa del DNA (por ej., por endocitosis) por aplicación de la molécula de DNA directamente al cerebro de forma tópica o por inyección.

Una realización de la presente invención se describirá a continuación, por vía de los ejemplos, con referencia a los dibujos que la acompañan, en la que:

55 La Figura 1 es un gráfico que ilustra el efecto del agonista del receptor H<sub>3</sub> de la histamina imetit en la hipercinesia después del tratamiento con cloro-APB de ratas parkinsonianas (un roedor que tiene un comportamiento que es mecánicamente equivalente a la discinesia en primates) en el ejemplo 1; y

60 La Figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto del agonista del receptor H<sub>3</sub> de la histamina imetit en la movilidad inducida por L-DOPA (A) y la discinesia (B) en marmotillas lesionadas con MPTP del Ejemplo 2 en donde \*\* P < 0,01 comparado con L-DOPA \* vehículo; mediciones ANOVA repetidas de una vía no paramétricas (ensayo de Friedman) seguidas por el ensayo de comparación múltiple de Dunn.

### Ejemplo 1

65 Se valoró el efecto del agonista del receptor H<sub>3</sub> de la histamina imetit en la discinesia en un modelo de rata de enfermedad de Parkinsons tratada con reserpina después del tratamiento de las ratas con el agente anti-parkinsoniano cloro-APB (0,2 mg/kg).

# ES 2 267 581 T3

## 1.1. Métodos

### 1.1.1 Tratamientos

5 Se dividieron ratas macho Sprague-Dawley en dos grupos A y B. Las ratas en ambos grupos se volvieron parkinsonianas con la administración subcutánea de reserpina (3 mg/kg) durante 18 horas.

Después de 18 horas se trató el grupo A con cloro-APB (0,2 mg/kg) e imetit (1 mg/kg) mientras que B se trató con cloro-APB (0,2 mg/kg) y vehículo para sólo imetit.

### 1.1.2 Valoración de la actividad y movilidad

15 Se midió la locomoción de las ratas en los Grupos A y B durante un periodo de una hora utilizando monitores del locomotor Benwick. Estos monitores de locomoción consisten en una arena de campo abierto protegido visualmente, cuyo perímetro está rodeado por unas series de rayos infra-rojo distribuidos a intervalos de 5 cm. El software con base de PC (Amlogger) valoró el número de rayos rotos. Se midió el número de rayos rotos como parte de un movimiento locomotor (cuentas de móvil) o el número de rayos rotos mientras el animal no estaba en movimiento (cuentas estáticas). Además, el sistema valoró el tiempo para el cual los animales estaban móviles o estáticos.

## 20 1.2 Resultados

La Figura 1 ilustra que las cuentas de movilidad total para los animales tratados con imetit (A) fueron menores que para los tratados sólo con vehículo para imetit (B). Esto demuestra que hay una reducción en la locomoción dependiente del receptor de dopamina  $D_1$  (es decir, actividad disminuida por medio del camino de salida estriatal directo). En primates, la estimulación del receptor de dopamina  $D_1$  de la vía directa es un mecanismo clave en la generación de discinesia y de este modo la reducción observada con imetit es indicativa de una disminución en la discinesia (ver la descripción).

### Ejemplo 2

30 Se valoró el efecto del agonista del receptor  $H_3$  de la histamina imetit en la discinesia inducida por L-DOPA en el modelo de enfermedad de Parkinson de marmositas lesionadas con MPTP.

## 35 2.1. Métodos

### 2.1.1 Preparación del modelo de enfermedad de Parkinson en marmositas lesionadas con MPTP

Marmositas (*Callithrix jacchus*) (criadas en una colonia cerrada en la Universidad de Manchester) se volvieron parkinsonianas por inyección subcutánea de  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  de MPTP durante 5 días consecutivos. Se dejaron recuperar las marmositas durante un mínimo de 10 semanas hasta que el parkinsonismo se hizo estable. Se valoró el grado de actividad y de incapacidad antes y después del tratamiento con MPTP utilizando una combinación de escalas tal como se ha descrito en la sección 2.1.2. A continuación se trataron los animales con L-DOPA durante al menos 3 semanas para prepararlas para que tuvieran discinesia.

### 45 2.1.2 Valoración del comportamiento

Se valoró el comportamiento utilizando las siguientes escalas:

(a) *Incapacidad Parkinsoniana* - mediciones no paramétricas basadas en las siguientes escalas:

50 *Puntuación de la movilidad*: 0 = ningún movimiento, 1 = movimiento de cabeza en el suelo de la caja, 2 = movimiento de los miembros, pero ninguna locomoción, en el suelo de la caja, 3 = movimiento de la cabeza o tronco en la pared de la caja o en la percha, 4 = movimiento de los miembros, pero ninguna locomoción 5 = andar alrededor del suelo de la caja o comer de la tolva en el suelo, 6 = saltar en el suelo de la caja, 7 = subir por la pared de la caja o a la percha, 8 = subir y bajar de las paredes de la caja o a lo largo de la percha, 9 = correr, saltar, subir entre las paredes de la caja / percha / techo, utilizando los miembros mediante un amplio rango de movimiento y actividad.

(b) *Discinesia* - mediciones no paramétricas basadas en la siguiente escala:

60 *Puntuación de la Discinesia*: 0 = Ausente, 1 = Media, efímera, 2 = Moderada, sin interferir con la actividad normal, 3 = Marcada, interfiriendo en según que momentos con la actividad normal, 4 = Severa, continua, sustituyendo la actividad normal.

65 Se valoraron los ensayos de comportamiento cada 30 minutos durante 4 horas, por análisis *post hoc* de los registros de video por un observador ciego respecto al tratamiento.

2.1.3 *Tratamientos*

Seis marmositas recibieron todos los tratamientos tal como se describe en la tabla 1. Los tratamientos fueron al azar de modo que cada día las seis marmositas recibieron uno de los tratamientos. Hubo al menos 48 horas de lavado entre los tratamientos.

TABLA 1

Número de Tratamiento	Tratamiento	Vía
1	L-DOPA (8 mg/kg) + vehículo	oral
2	L-DOPA (8 mg/kg) + imetit (1 mg/kg)	oral
3	L-DOPA (8 mg/kg) + imetit (3 mg/kg)	oral
4	L-DOPA (8 mg/kg) + imetit (10 mg/kg)	oral

2.2. *Resultados*

La Figura 2 ilustra el efecto del tratamiento con imetit en la movilidad inducida por L-DOPA (i) y la discinesia (ii) en el modelo de enfermedad de Parkinson en marmositas lesionadas con MPTP. Estos datos demuestran que el imetit no tiene efecto en la movilidad inducida por L-DOPA. Sin embargo, hay una reducción dependiente de la dosis en la severidad de la discinesia inducida por el L-DOPA.

Los primates lesionados con MPTP es el modelo preclínico “estandar de oro” de la enfermedad de Parkinson. Por consiguiente, estos datos son altamente predictivos de un efecto terapéutico beneficioso de los agonistas del receptor  $H_3$  de la histamina en el tratamiento de la discinesia inducida por L-DOPA en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Además, estos datos sugieren que el efecto beneficioso del imetit en la discinesia inducida por L-DOPA no está acompañado por una reducción en el beneficio terapéutico del L-DOPA en la movilidad.

Aunque los datos presentados en estos Ejemplos demuestran que los agonistas del receptor  $H_3$  de la histamina son útiles para el tratamiento de la discinesia asociada con la terapia de cloro-APB o L-DOPA para la enfermedad de Parkinson, deberá apreciarse que otros compuestos de acuerdo con la presente invención también serán igual de útiles para el tratamiento de otros tipos de discinesias.

## ES 2 267 581 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un agonista del receptor H<sub>3</sub> de la histamina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la discinesia.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agonista del receptor H<sub>3</sub> de la histamina es un agonista del receptor H<sub>3</sub> de la histamina selectivo.
- 10 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agonista está seleccionado entre imetit, imepip y R(-)-alfa-metilhistamina.
4. El uso de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones para el tratamiento de la discinesia asociada con trastornos del movimiento.
- 15 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, para el tratamiento de la discinesia asociada con parkinsonismo.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el parkinsonismo es enfermedad de Parkinson idiopática o parkinsonismo post-encefáltico.
- 20 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el parkinsonismo proviene de una lesión craneal, del tratamiento de la esquizofrenia, de intoxicación de fármacos o de envenenamiento por manganeso.
8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 para el tratamiento de la discinesia asociada con la enfermedad de Huntington, la distonía de torsión idiopática, la discinesia tardía o la distonía en la enfermedad de Parkinson.
- 25 9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 para el tratamiento de la discinesia que se produce como un efecto secundario de un agente terapéutico.
- 30 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de la discinesia asociada con agentes utilizados para tratar trastornos del movimiento.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 en donde el agente es L-DOPA, cloro-APB o apomorfina.
- 35 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el agente es utilizado para tratar el parkinsonismo.
13. El uso de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones para el tratamiento profiláctico de la discinesia.
- 40

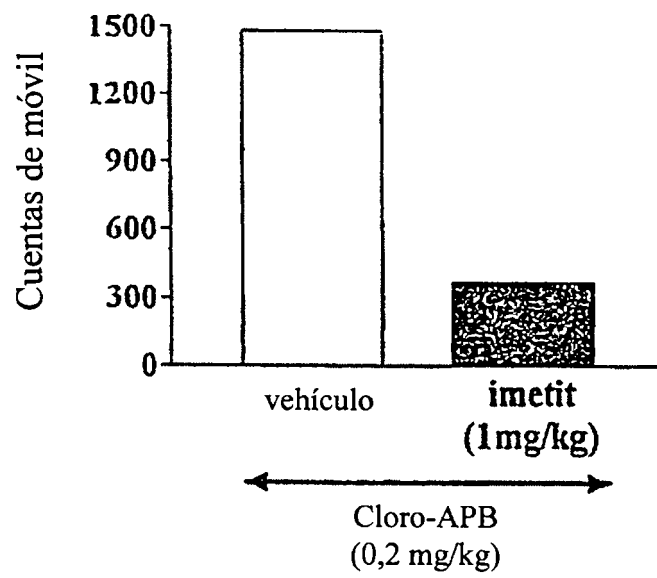
45

50

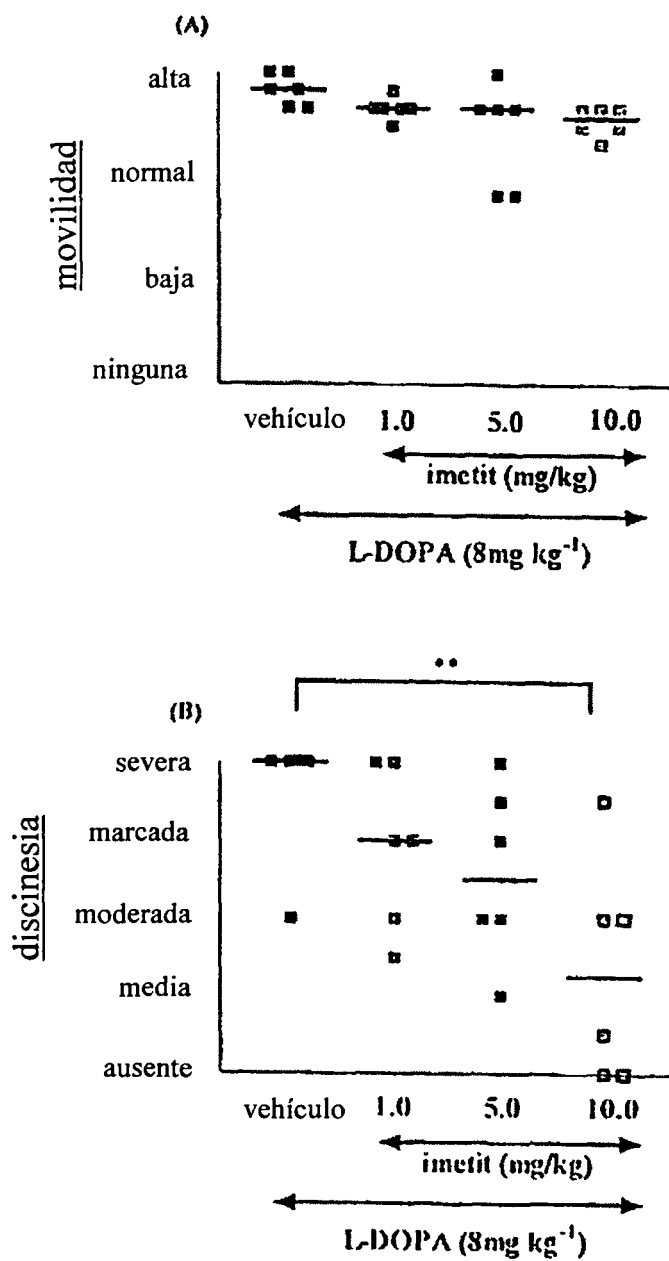
55

60

65



**FIG . 1**



**FIG. 2**