

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 076**

21 Número de solicitud: 201930713

51 Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

31.07.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.02.2021

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (100.0%)
Edificio EMPRENDIA - Campus Vida
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES**

72 Inventor/es:

**MUÑOZ PATIÑO, Ana M.;
LABANDEIRA GARCÍA, José Luis y
LÓPEZ LÓPEZ, Andrea**

74 Agente/Representante:

TORRENTE VILASANCHEZ, Susana

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO Y/O TERAPÉUTICO DE DISCINESIAS INDUCIDAS POR L-DOPA**

57 Resumen:

Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de discinesias inducidas por L-DOPA. La presente invención se refiere al campo farmacéutico, más particularmente al uso de inhibidores de Rho kinasa para el tratamiento o prevención de discinesias inducidas por L-DOPA.

ES 2 804 076 A1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de discinesias inducidas por L-DOPA

Sector de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo farmacéutico, más particularmente al uso de inhibidores de Rho kinasa para el tratamiento o prevención de discinesias inducidas por L-DOPA.

Antecedentes

- 10 La Enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes en nuestra población. Se caracteriza principalmente por síntomas motores que se producen a causa de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, aunque otros sistemas de neuronas también están involucrados. El tratamiento habitual y hasta la actualidad el más eficaz para esta enfermedad consiste en la administración de la
- 15 molécula precursora de la dopamina, la L-DOPA. Este fármaco resulta efectivo durante los primeros años, pero a más largo plazo da lugar a complicaciones y efectos secundarios, entre las que destacan las discinesias.

- Las discinesias inducidas por la L-DOPA consisten en movimientos involuntarios anormales rápidos de tipo coreico y atetosis, que suelen afectar a las extremidades y en ocasiones a la
- 20 zona facial y cuello. Se han descrito varias formas de discinesia en función del patrón temporal de expresión: discinesias de pico de dosis (coinciden con los niveles plasmáticos más altos de dopamina), discinesias bifásicas y distonía en periodo “off”. Estas complicaciones pueden llegar a ser discapacitantes, ya que reducen enormemente el efecto terapéutico de la L-DOPA limitando la actividad diaria de los pacientes. Se ha descrito que
- 25 al cabo de 5 años de tratamiento alrededor del 50% de los pacientes sufren discinesias, mientras que a los 10 años el porcentaje se eleva hasta el 90% (Olanow CW, Stocchi F. Levodopa: A new look at an old friend. *Mov Disord* (2018) 33(6):859-866. doi: 10.1002/mds.27216).

- Las causas implicadas en el desarrollo de las discinesias no son del todo conocidas, aunque
- 30 se sabe que el sistema glutamatérgico desempeña un papel importante. De hecho, el

fármaco empleado actualmente para combatir las discinesias es la amantadina, un antagonista de los receptores NMDA de glutamato. Sin embargo, este compuesto está contraindicado en casos de insuficiencia renal, cardíaca y problemas psiquiátricos y da lugar a que los pacientes desarrollen complicaciones y numerosos efectos secundarios como:

5 aturdimiento, dificultad para la concentración, insomnio, inapetencia, náuseas y problemas psiquiátricos (confusión alucinaciones, síndrome de delirio, psicosis). En la última década se ha demostrado que otros sistemas, como el sistema serotoninérgico, también se encuentran involucrados, ya que en estadios avanzados de la enfermedad la L-DOPA se transforma en dopamina en las terminales serotoninérgicas y se libera de manera no

10 regulada. Pero compuestos que actúan a ese nivel, como por ejemplo los agonistas de los receptores 5-HT_{1a} de serotonina (buspirona, saritozán, tandospirona) pueden presentar problemas, ya que aunque se observaron efectos anti-discinéticos en los primeros ensayos, en determinados casos pueden afectar la respuesta antiparkinsoniana. O por ejemplo, agonistas 5-HT_{1a/b} (eltoprazina y anpirtolina), que tienen un perfil farmacológico más

15 favorable que los anteriores, pero también podrían reducir parcialmente el efecto terapéutico de la L-DOPA.

Así, es necesario investigar y desarrollar otros tratamientos profilácticos y/o terapéuticos para combatir las discinesias, que presenten menos efectos secundarios y que sean más efectivos.

20

Breve descripción de la invención

Los resultados que se muestran en este documento demuestran que la inhibición de la vía RhoA-Rho quinasa (ROCK) permite tratar y/o prevenir las discinesias que pueden ser producidas por el tratamiento crónico de L-DOPA, administrado a pacientes de la

25 enfermedad de Parkinson.

Así, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto capaz de inhibir ROCK, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de discinesias inducidas por L-DOPA.

La presente invención se dirige además a composiciones farmacéuticas de inhibidores de

30 ROCK, su forma farmacéutica para diferentes vías de administración y a ciertas dosis útiles

para la prevención de las discinesias, así como a ciertas dosis útiles para el tratamiento de discinesias.

Descripción de las figuras

5 La Figura 1 muestra el efecto de las discinesias inducidas por L-DOPA en la vía RhoA/ROCK en la sustancia negra (A-C) y en el estriado (D-F). En los animales discinéticos tratados con ambas dosis de L-DOPA (6 mg/kg; LD-6 y 12 mg/kg) se observó un aumento significativo en la expresión de proteína para RhoA y ROCK (A, B) y actividad para ROCK (C) en la sustancia negra, mientras que en el estriado las diferencias fueron solamente
10 significativas con la dosis alta (D, E). Sin embargo, tras el análisis de PCR a tiempo real se observaron diferencias significativas con ambas dosis en el estriado. Los resultados se normalizaron con respecto a los valores de los animales lesionados con 6-OHDA tratados con salino. Datos representados como media \pm ESM, t-Student * p <0.05

La Figura 2 muestra los movimientos involuntarios anormales (AIMs) observados tras el
15 tratamiento crónico con L-DOPA (23 y 32 días) y diferentes dosis de Fasudil (10mg/kg; A, C, E y G y 30-40mg; B, D, F, H). En el grupo de animales co-tratados con Fasudil (círculos blancos) se observó una reducción estadísticamente significativa de estos movimientos tanto en el score total (A, B) como en el análisis de los distintos componentes: extremidad (C, D), axial (E, F), orolingual (G, H). Datos representados como media \pm ESM (error estándar de
20 la media), t-Student, * p <0.05

La Figura 3 muestra el test del cilindro en animales con lesión dopaminérgica unilateral donde se observa <20% del uso de la extremidad izquierda en condiciones basales, y recuperación de la asimetría motora tras la inyección de L-DOPA a los 60 y 90 min en los animales control (sólo L-DOPA; barras negras) y en aquellos animales co-tratados con
25 Fasudil (barras grises) 10 mg/kg (A), 30 y 40 mg/kg (B). El comportamiento rotacional tampoco se vio afectado tras el tratamiento con Fasudil, indicando que la reducción de las discinesias no se debe a una reducción de la actividad motora (C-E). Datos representados como media \pm ESM, t-Student, * p <0.05

La Figura 4 muestra el efecto de la inhibición de ROCK en animales con un grado estable
30 de discinesia (tratamiento crónico con L-DOPA, 3 semanas). En este caso, el Fasudil a la dosis baja (10mg/kg, A) no produjo ningún efecto en los movimientos discinéticos (A). Sin embargo, altas dosis del compuesto (30 y 40 mg/kg) dieron lugar a una reducción

significativa de L-DOPA incluso con la dosis alta de L-DOPA (24 mg/kg) (B). Datos representados como media \pm ESM, t-Student * $p < 0.05$

Descripción detallada de la invención

5 Tal como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones adjuntas el término “vía ROCK”, hace referencia a la vía en la que participan la proteína GTPasa RhoA y su quinasa asociada, (también conocido como Rho-quinasa). Rho A se une a una región específica de ROCK activándola. ROCK fosforila a diversas proteínas blanco, entre ellas la cadena ligera de miosina, que actúa reorganizando la actina del citoesqueleto y regulando eventos apoptóticos
10 (Amin E, Dubey BN, Zhang SC, Gremer L, Dvorsky R, Moll JM, Taha MS, Nagel-Steger L, Piekorz RP, Somlyo AV, Ahmadian MR (2013) Rho-kinase: regulation, (dys)function, and inhibition. *Biol Chem* 394:1399–410. doi: 10.1515/hsz-2013-0181.). Esta vía está implicada en la respuesta inflamatoria en determinadas enfermedades, entre ellas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. ROCK actúa también
15 en procesos de autofagia y la inhibición de esta vía produce estabilización axonal dando lugar a efectos neuroprotectores. Se han descrito 2 isoformas codificadas por genes diferentes: ROCK I y ROCK II. En el cerebro se expresa preferentemente ROCK II (ver como revisión, Labandeira-Garcia et al., 2014).

Tal como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones adjuntas el término “compuesto
20 capaz de inhibir la vía ROCK” hace referencia a un compuesto capaz de reducir la actividad de la enzima y sus niveles de expresión de manera estadísticamente significativa con respecto a sus correspondientes controles a los que no se les ha administrado el inhibidor. Un experto en la materia puede testar dicha inhibición a través de diferentes métodos, como por ejemplo la medida de la actividad de la propia enzima ROCK a través de técnicas de
25 enzima-inmunoensayo (ROCK Activity Assay kit; Cell Biolabs, Inc, San Diego, CA, USA) donde se detecta la fosforilación de la miosina, los niveles de expresión de ARNm por PCR a tiempo real o los niveles de expresión de proteína a través de Western Blot. Estas técnicas se describen con detalle en la siguiente publicación que se incorpora en su totalidad a la presente descripción: Rodríguez-Perez AI, Dominguez-Mejide A, Lanciego JL, Guerra
30 MJ, Labandeira-Garcia JL. Inhibition of Rho kinase mediates the neuroprotective effects of estrogen in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2013 58:209-19. doi: 10.1016/j.nbd.2013.06.004.

Según la presente invención, un compuesto capaz de inhibir la vía ROCK puede regular directamente o indirectamente la vía ROCK.

Tal como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones adjuntas el término “discinesias inducidas por L-DOPA” se debe de entender como movimientos involuntarios anormales que experimenta un mamífero (por ejemplo humano) que sufre la enfermedad de Parkinson y es tratado con L-DOPA.

En la presente invención, los autores han investigado el efecto que produce a nivel molecular la administración crónica de L-DOPA en un modelo de rata lesionada con 6-OHDA, demostrando que los niveles de Rho A y de ROCK aumentaron respecto al control (ver figura 1), lo que supone una activación de esta vía. En estas condiciones, a nivel funcional las ratas sufrían discinesias provocadas por el tratamiento crónico de L-DOPA. Sobre la base de estos experimentos se demuestra por primera vez una relación entre la activación de la vía ROCK y las discinesias. Los autores de la presente invención han demostrado que la regulación de la vía ROCK tiene un efecto sobre las discinesias, de modo que inhibiendo la vía ROCK es posible disminuir las discinesias ya establecidas en un modelo de animal tratado con L-DOPA (ver ejemplo 4) o bien reducir el desarrollo de las discinesias en un modelo animal que se comienza a tratar con L-DOPA (ver ejemplo 2).

Así, en un aspecto la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto capaz de inhibir la vía ROCK, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de discinesias inducidas por L-DOPA.

En una relación particular, la composición de la invención se administra en una forma farmacéutica adecuada para la administración intraperitoneal, oral o inyectable. En una realización particular, la administración inyectable comprende la administración intramuscular, subcutánea, intravenosa e intradérmica.

En una realización particular, el inhibidor de ROCK se selecciona de entre Fasudil y sus derivados, Ripasudil, Y-27632, Y-32885, AMA-0076, AR-12286, AR-13324 (Rhopressa), KD-025(Slx2119), LX7101, PG-324(Roclatan), SAR407899.

En una realización preferida, un inhibidor de la vía ROCK de interés para la presente invención es Fasudil. De este modo, en una realización particular la invención se refiere a la composición farmacéutica descrita anteriormente, donde dicho compuesto es Fasudil, una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado del mismo. En otra realización particular, el derivado de Fasudil se selecciona de entre Hidroxifasudil y Dimetilfasudil.

La presente invención también describe que la administración de Fasudil a un modelo animal de Parkinson previamente a ser tratado con L-DOPA, y además si durante el tratamiento con L-DOPA se administra también Fasudil, se consigue un resultado preventivo de las discinesias, reduciendo su desarrollo a lo largo de todo el tratamiento. En el ejemplo 2, además se demuestra que cuando hay una administración aguda de L-DOPA y las discinesias son más acusadas, el tratamiento con Fasudil es todavía efectivo reduciendo el desarrollo de las discinesias respecto al caso sin tratamiento con Fasudil (ver ejemplo 2 y figura 2).

Así, en una realización particular, la invención se refiere a la composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento profiláctico de discinesias inducidas por L-DOPA que comprende: (i) la administración de dicha composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva previamente al inicio del tratamiento con L-DOPA, y (ii) la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica simultáneamente o secuencialmente a cada administración de L-DOPA.

En una realización particular, la invención se refiere a un método para prevenir las discinesias inducidas por L-DOPA, donde el paciente está sufriendo la enfermedad de Parkinson, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de Fasudil previamente al inicio del tratamiento de L-DOPA, y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de Fasudil simultáneamente o secuencialmente a cada administración de L-DOPA.

En una realización particular, la invención se dirige a una composición farmacéutica de la invención para su uso en un tratamiento profiláctico de las discinesias inducidas por L-DOPA.

En este caso, además hay una ventaja adicional ya que a esta dosis el Fasudil proporciona neuroprotección a los pacientes de la enfermedad de Parkinson y frena la degeneración dopaminérgica (Villar-Cheda B, Dominguez-Meijide A, Joglar B, Rodriguez-Perez AI, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. (2012) Involvement of microglial RhoA/Rho-kinase pathway activation in the dopaminergic neuron death. Role of angiotensin via angiotensin type 1 receptors. *Neurobiol Dis* 47: 268-79 doi: 10.1016/j.nbd.2012.04.010). Y por otro lado, la administración de la composición de la invención para la prevención de discinesias, tiene una posología preferida como la descrita anteriormente que también favorece el efecto

- neuroprotector del Fasudil (Borrajo A, Rodriguez-Perez AI, Villar-Cheda B, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. (2014) Inhibition of the microglial response is essential for the neuroprotective effects of Rho-kinase inhibitors on MPTP-induced dopaminergic cell death. *Neuropharmacology* 85: 1-8 doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.021; Villar-Cheda B, Dominguez-Meijide A, Joglar B, Rodriguez-Perez AI, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. (2012) Involvement of microglial RhoA/Rho-kinase pathway activation in the dopaminergic neuron death. Role of angiotensin via angiotensin type 1 receptors. *Neurobiol Dis* 47: 268-79 doi: 10.1016/j.nbd.2012.04.010; Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Perez AI, Villar-Cheda B, Borrajo A, Dominguez-Meijide A, Guerra MJ. (2015) Rho Kinase and Dopaminergic Degeneration: A Promising Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *Neuroscientist* 21: 616-29 doi: 10.1177/1073858414554954).

La presente invención también describe la utilidad de las composiciones de la presente invención para el tratamiento terapéutico de las discinesias inducidas por L-DOPA. En el ejemplo 4 se demuestra que aún en casos en donde las discinesias ya están establecidas, la composición con un inhibidor de ROCK es capaz de reducirlas. Incrementando la dosis de Fasudil (40mg/kg), las discinesias se reducen hasta casi un 50% en aquellos animales que son ya discinéticos (tratados periódicamente con L-DOPA durante 3-4 semanas). E incluso cuando tras la administración aguda de L-DOPA las discinesias son más reducidas cuando se acompaña de la administración de las composiciones de la invención.

Así, en una realización particular, la invención se refiere a la composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento terapéutico de discinesias inducidas por L-DOPA que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica simultáneamente o secuencialmente a cada administración de L-DOPA.

En una realización particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento de las discinesias inducidas por L-DOPA, donde el paciente está sufriendo la enfermedad de Parkinson, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de Fasudil simultáneamente o secuencialmente a cada administración de L-DOPA.

En una realización particular, la invención se dirige a una composición farmacéutica de la invención para su uso en un tratamiento terapéutico de las discinesias inducidas por L-DOPA.

Una de las vías de administración preferidas de la presente invención es inyectable, y así en una realización particular la invención se refiere a la composición farmacéutica según se ha descrito anteriormente, cuya forma farmacéutica es adecuada para la administración inyectable para su uso en la prevención o en el tratamiento de discinesias inducidas por L-DOPA.

Otra de las vías de administración preferidas de la presente invención es la vía oral, y así en una realización particular la invención se refiere a la composición farmacéutica según se ha descrito anteriormente, cuya forma farmacéutica es adecuada para la administración oral para su uso en la prevención o en el tratamiento de discinesias inducidas por L-DOPA.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención y no suponen una limitación de la misma.

Métodos y diseño experimental

En los siguientes ejemplos se han empleado ratas de la cepa Sprague-Dawley, a las cuales se les inyectó la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) siguiendo técnicas estereotáxicas en el fascículo prosencefálico medial. Esta técnica representa uno de los modelos más difundidos en el laboratorio para el estudio de la enfermedad de parkinson (EP) y sus posibles vías de tratamiento (Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol.* (1968) 5(1):107-10; Cenci MA, Crossman AR. Animal models of l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2018) 33(6):889-899. doi: 10.1002/mds.27337).

Para establecer un modelo animal de discinesias, los animales fueron tratados de manera crónica con L-DOPA 6mg/kg (dosis terapéutica) y benserazida (10mg/kg) durante 3-4 semanas y durante ese periodo los movimientos involuntarios anormales (abnormal involuntary movements; AIMS) fueron evaluados a través de un test específico (Cenci MA, Lundblad M. Ratings of L-DOPA-induced dyskinesia in the unilateral 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci.* (2007) Chapter 9:Unit 9.25. doi: 10.1002/0471142301).

Ejemplo 1. Estudio del modelo discinético.

Un grupo de animales modelo de la EP fue inyectado diariamente con dosis diferentes de L-DOPA (6mg/kg y 12 mg/kg), hasta que los niveles de discinesia fueron estables (3-4 semanas). A nivel postmortem se diseccionó el estriado y la sustancia negra y se analizaron los niveles de expresión de RhoA y ROCK por western blot y PCR a tiempo real.

- 5 Se observó que en los animales discinéticos se producía un aumento significativo en los niveles de la proteína RhoA y en la proteína ROCK. Además se observó que en los animales tratados con la mayor dosis de L-DOPA, y que mostraban discinesias más tempranas y más severas, el incremento en los niveles de dichas proteínas era mayor (ver Figura 1).

Este experimento demuestra que en los animales discinéticos está activada la vía ROCK.

10

Ejemplo 2. Tratamiento con Fasudil durante el tratamiento crónico con L-DOPA.

En este estudio se utilizó como control un grupo de ratas tratadas con L-DOPA como se ha descrito anteriormente. A un grupo se le administró, además de L-DOPA, un inhibidor de la vía ROCK, Fasudil, en una dosis de 10 mg/kg/día, vía intraperitoneal (aunque se podría
15 administrar por vía oral ajustando convenientemente la dosis), comenzando 5 días antes de iniciar el tratamiento con L-DOPA, y 30 minutos antes de cada administración de L-DOPA. A otro grupo se le administró, además de L-DOPA, Fasudil en una dosis de 30 y 40 mg/kg/día, vía intraperitoneal con la misma frecuencia que al grupo anterior. En todos los casos, el tratamiento fue realizado de manera crónica durante 3 semanas, y durante ese
20 periodo los movimientos involuntarios anormales fueron evaluados.

En los animales tratados con una dosis baja de Fasudil (10 mg/kg) y L-DOPA se observó una reducción estadísticamente significativa en el desarrollo de discinesias con respecto al grupo de animales tratados solamente con L-DOPA: aproximadamente de un 25% de reducción en las discinesias en las extremidades, un 30% de reducción orolingual y un 35%
25 de reducción axial. La reducción de las discinesias se observó desde el 5º día.

Cuando la dosis de Fasudil se incrementó (30 mg/kg) se observó una reducción mayor en las discinesias en todos los componentes discinéticos analizados (70% orolingual, 60% axial y 60% extremidad). Incrementando la dosis de Fasudil a 40 mg/kg la reducción de la discinesia llegó hasta el 70%.

- 30 Al final del tratamiento la dosis de L-DOPA se elevó a 24mg/kg para comprobar si el Fasudil es también efectivo en condiciones de discinesia severa, observándose una gran reducción significativa de aproximadamente el 50% (ver figura 2).

Este estudio demuestra que un inhibidor de la vía ROCK, como el Fasudil, es útil para reducir el desarrollo de discinesias, incluso cuando éstas son provocadas por dosis agudas de L-DOPA.

5 **Ejemplo 3. Estudio de la interacción entre la inhibición de la vía ROCK y el efecto terapéutico de L-DOPA.**

Para investigar si el Fasudil podría interferir en el efecto terapéutico de la L-DOPA, se realizó el test del cilindro, que se basa en el análisis de la asimetría motora que sufren los animales tras la lesión unilateral con 6-OHDA (Schallert T, Kozlowski DA, Humm JL, Cocke RR. Use-dependent structural events in recovery of function. Adv Neurol. (1997) 10 73:229-38). En este experimento los animales tratados con Fasudil a todas las dosis estudiadas (10, 30 y 40mg/kg) recuperaron la asimetría motora provocada por la lesión 1h después de la inyección de L-DOPA, no observándose diferencias con respecto a aquellos animales inyectados solamente con L-DOPA, indicando que este compuesto no altera el efecto terapéutico de la L-DOPA (ver figura 3A-B). Además, en experimentos en dónde se 15 evaluó el comportamiento rotacional, no se observaron diferencias en las rotaciones inducidas por L-DOPA en los animales tratados con las diferentes dosis de Fasudil, demostrando que la reducción en las discinesias no está producida por una reducción en la actividad motora (ver figura 3C-E).

20 Este experimento demuestra que la inhibición de la vía ROCK, mediante la administración de Fasudil, incluso a dosis elevadas, no interfiere en el efecto terapéutico de L-DOPA.

Ejemplo 4. Estudio del efecto terapéutico.

Un grupo de animales con lesión unilateral con 6-OHDA se trataron diariamente con L-DOPA durante 3 semanas y después se trataron con L-DOPA y Fasudil para investigar si la 25 inhibición de la vía ROCK permite reducir las discinesias una vez que ya están establecidas. Cuando se empleó una dosis de Fasudil de 10 mg/kg/día no se observó ninguna mejoría de los animales (hasta los 7 días de tratamiento).

Sin embargo, cuando se empleó una dosis de Fasudil de 40 mg/kg/día se produjo una 30 reducción de las discinesias de alrededor del 45% a partir del tercer día de tratamiento.

Aumentando la dosis de L-DOPA a 24 mg/kg provocando una condición de discinesia severa, la reducción fue incluso mayor, de aproximadamente el 50%, que se mantuvo hasta el final del tratamiento (ver figura 4).

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica que comprende un compuesto capaz de inhibir la vía ROCK, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de discinesias inducidas por L-DOPA.
- 2.- La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, donde el compuesto capaz de inhibir la vía ROCK se selecciona de entre Fasudil y sus derivados, Ripasudil, Y-27632, Y-32885, AMA-0076, AR-12286, AR-13324 (Rhopressa), KD-025(Slx2119), LX7101, PG-324(Roclatan), SAR407899.
- 3.- La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, donde el compuesto capaz de inhibir la vía ROCK es Fasudil, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo del mismo.
- 4.- La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición se administra en una forma farmacéutica adecuada para la administración oral o inyectable.
- 5.- La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, donde el compuesto es Fasudil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuya forma farmacéutica es adecuada para la administración oral o inyectable para su uso en la prevención de discinesias inducidas por L-DOPA.
- 6.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en el tratamiento profiláctico de discinesias inducidas por L-DOPA que comprende: (i) la administración de dicha composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva previamente al inicio del tratamiento con L-DOPA, y (ii) la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica simultáneamente o secuencialmente a cada administración de L-DOPA.
- 7.- La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, donde el compuesto es Fasudil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuya forma farmacéutica es adecuada para la administración oral o inyectable.
- 8.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso en el tratamiento terapéutico de discinesias inducidas por L-DOPA que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica simultáneamente o secuencialmente a cada administración de L-DOPA.

9.- Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, donde el compuesto es Fasudil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuya forma farmacéutica es adecuada para la administración oral o inyectable.

5 10.- Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, donde el compuesto es Fasudil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuya forma farmacéutica es adecuada para la administración oral o inyectable para su uso en el tratamiento de discinesias inducidas por L-DOPA.

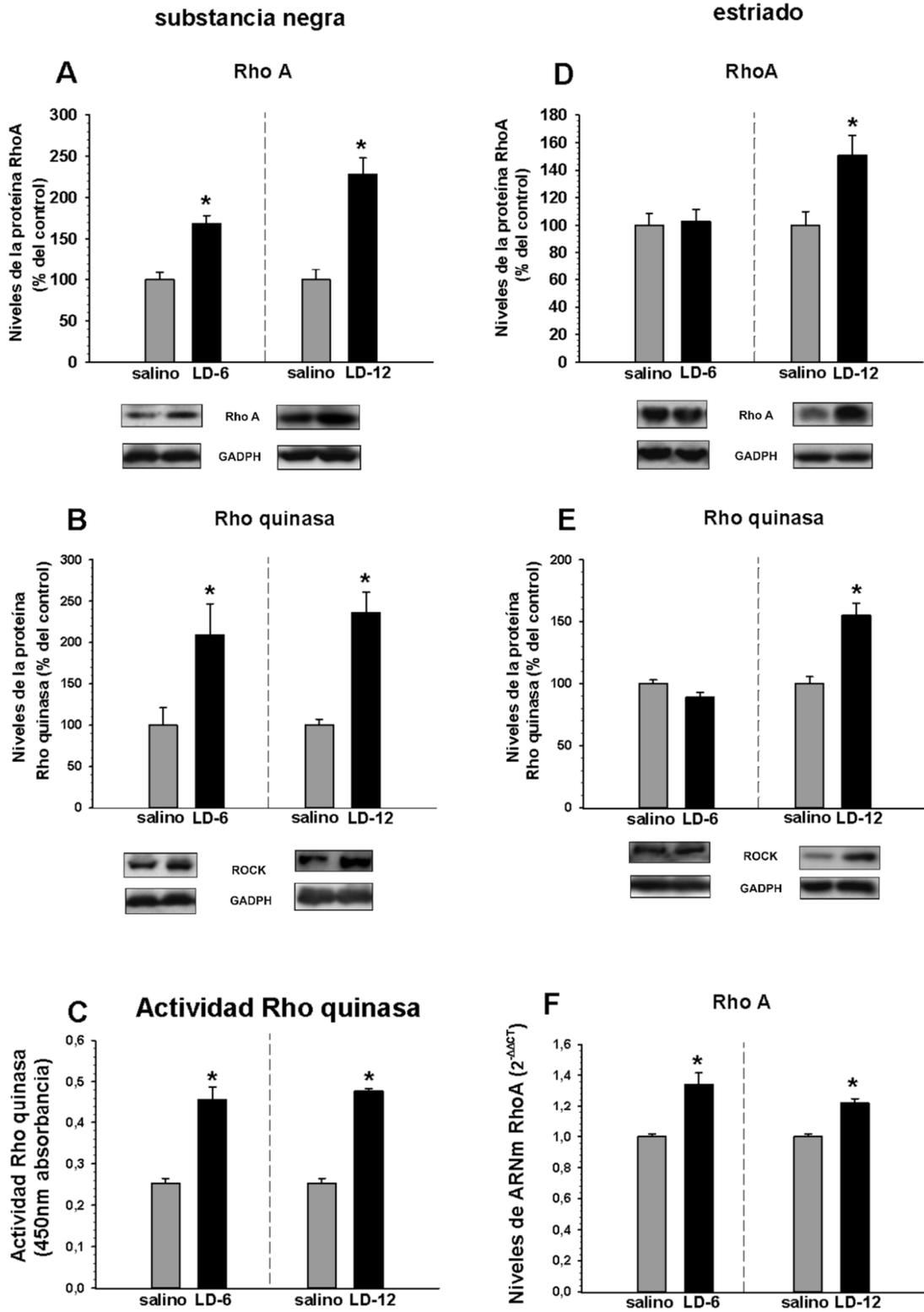


Figura 1

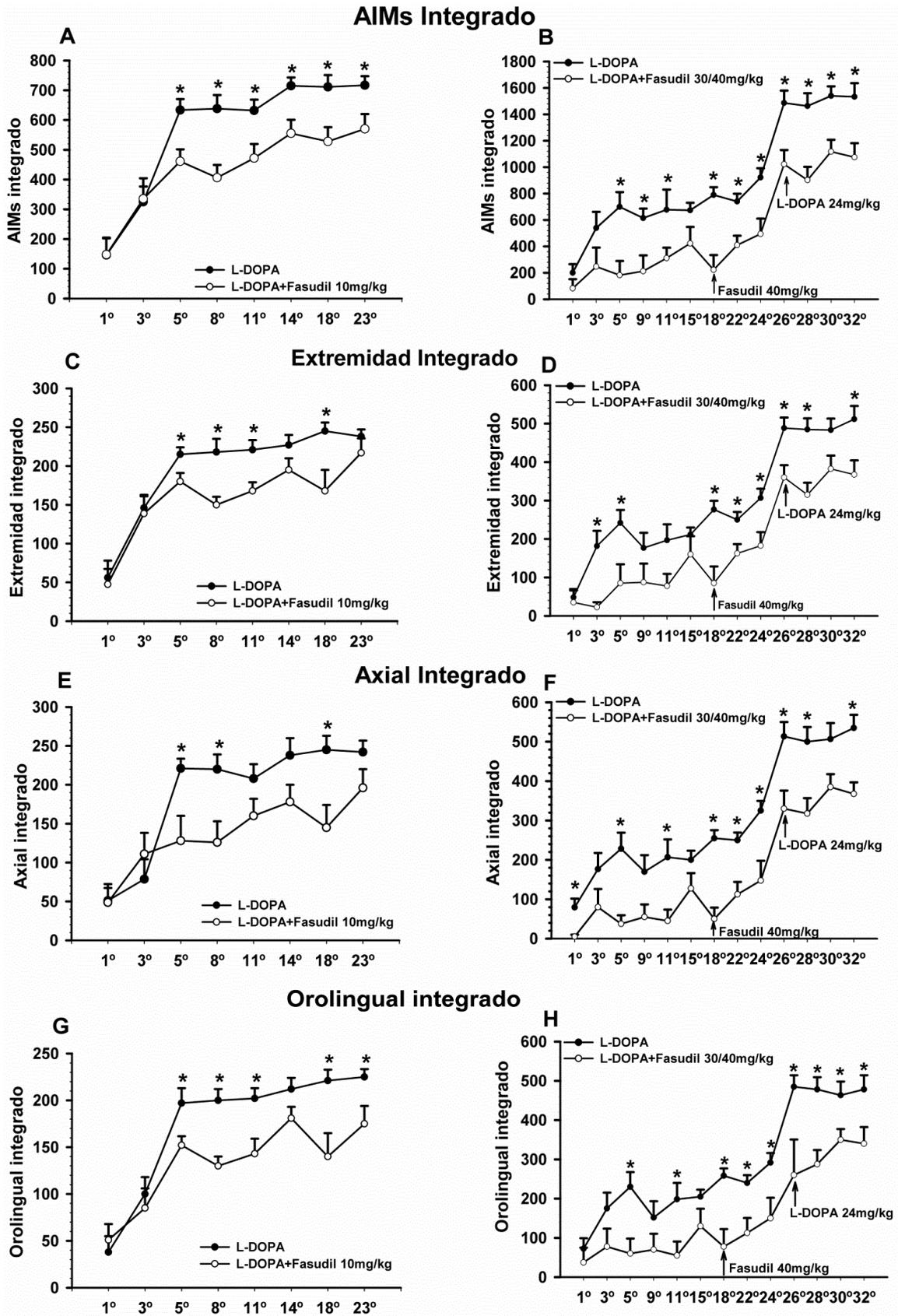


Figura 2

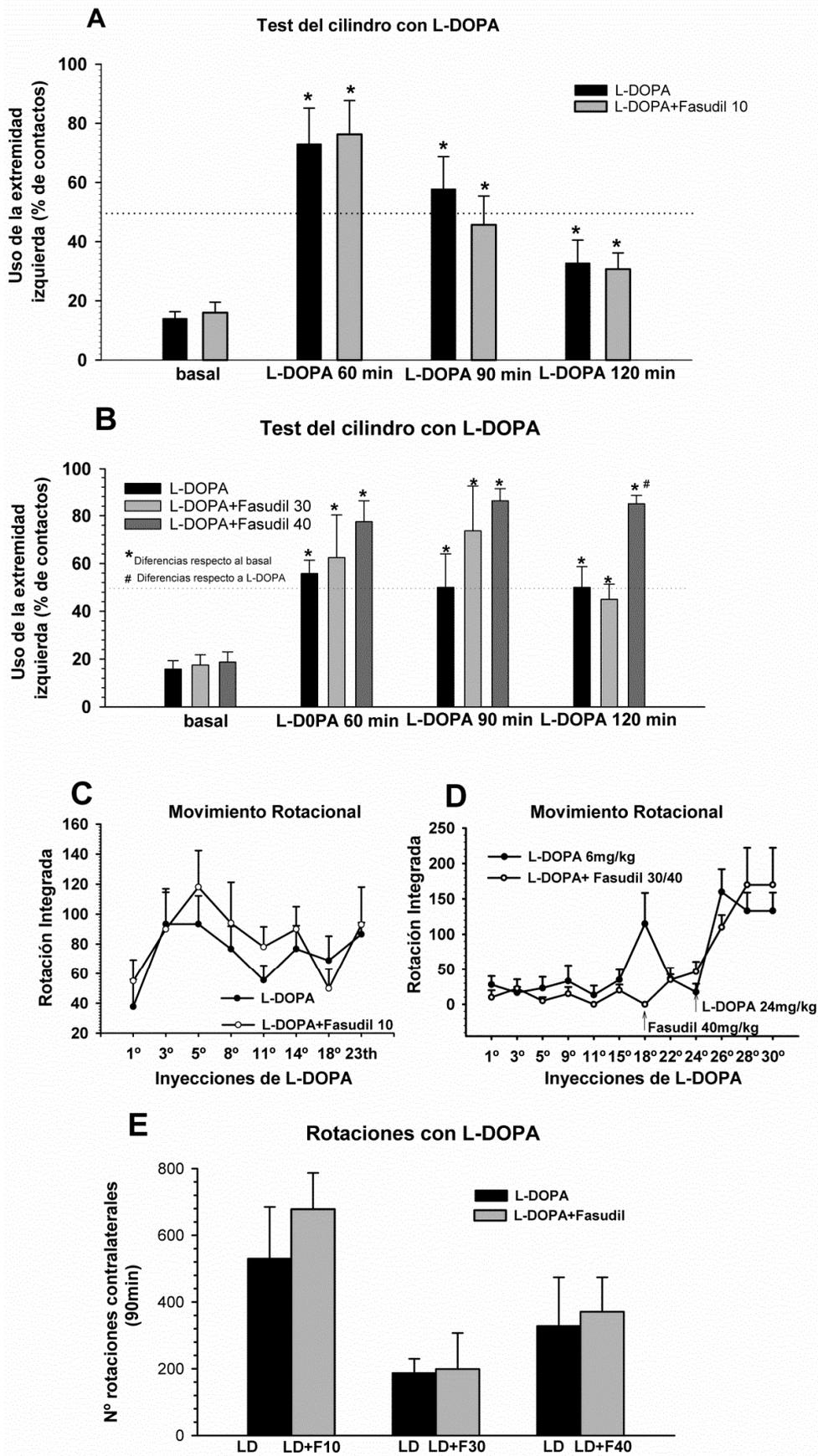


Figura 3

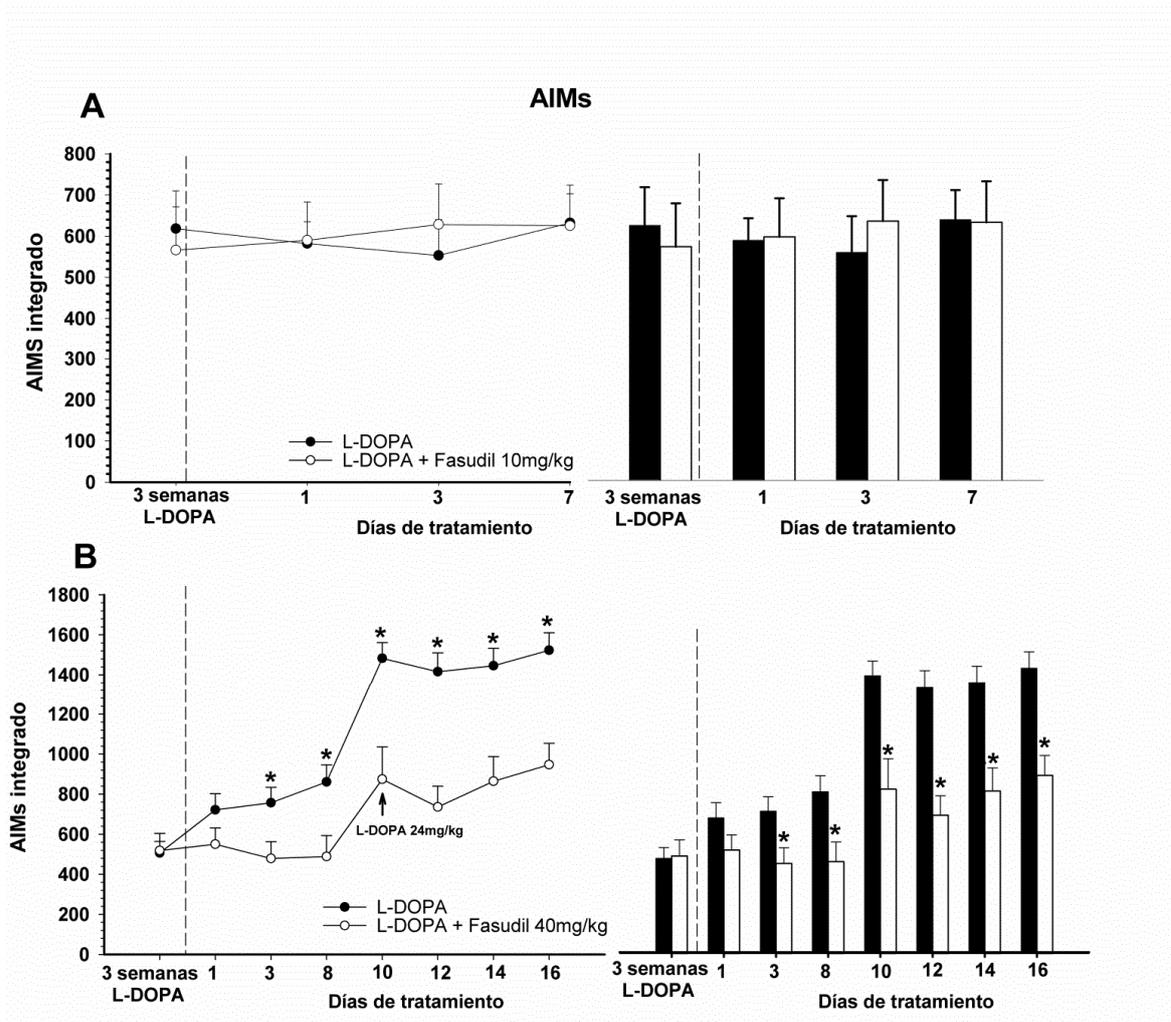


Figura 4



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ②1 N.º solicitud: 201930713
②2 Fecha de presentación de la solicitud: 31.07.2019
③2 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤1 Int. Cl.: **A61K31/551** (2006.01)
A61P25/16 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤6 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	FAHN STANLEY. How Do You Treat Motor Complications in Parkinson's Disease: Medicine, Surgery, or Both?. Annals of Neurology 2008. , 30/11/2007, Vol. 64, Páginas S56-S64, ISSN 0364-5134(print) ISSN 1531-8249(electronic), <DOI: doi:10.1002/ana.21453>. resumen , página S60, segunda columna, conclusiones.	1-10
A	GHANEMI ABDELAZIZ. Targeting G protein coupled receptor-related pathways as emerging molecular therapies. Saudi Pharmaceutical Journal, 20130813 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Chowdhury Ahmed Jalal Khan; Ashraf Muhammad Aqeel, 13/08/2013, Vol. 23, Páginas 115 - 129, ISSN 1319-0164, <DOI: doi:10.1016/j.jsps.2013.07.007>. página 121, primera columna, segundo párrafo.	1-10
A	VILLAR-CHEDA. B et al. Involvement of microglial RhoA/Rho-Kinase pathway activation in the dopaminergic neuron death. Role of angiotensin via angiotensin type 1 receptors. Neurobiology of Disease, 20120411 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Hannan Anthony, 11/04/2012, Vol. 47, Páginas 268 - 279, ISSN 0969-9961, <DOI: doi:10.1016/j.nbd.2012.04.010>. resumen, discusion	1-10
A	BORRAJO ANA et al. Inhibition of the microglial response is essential for the neuroprotective effects of Rho-kinase inhibitors on MPTP-induced dopaminergic cell death. Neuropharmacology OCT 2014. , 30/09/2014, Vol. 85, Páginas 1-8, ISSN 0028-3908(print) ISSN 1873-7064(electronic), <DOI: doi:10.1016/j.neuropharm.2014.05.021>. <p>conclusiones</p>	1-10
A	TAKATA MASAFUMI et al. Fasudil, a rho kinase inhibitor, prevents motor neuronal loss and improves the pathology in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Pharmacological Sciences 2013. , 30/11/2012, Vol. 121, Páginas 142P, ISSN 1347-8613(print) ISSN 1347-8648(electronic). resumen, conclusion	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.05.2020

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, PATENW, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP