

CAVELIER

ABOGADOS

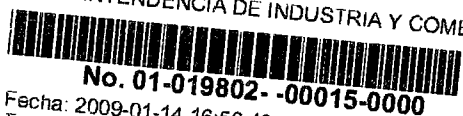
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

168168
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-019802-00015-0000

Fecha: 2009-01-14 16:56:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 01019802
Asunto : Solicitud de patente para: NUEVO USO DE
(R) - (-) - 2 - [5 - (4 - FLOROFENIL) - 3 -
PIRIDILMETIL-AMINOMETIL] - CROM ANO Y DE
SUS SALES ACEPTABLES PARA USO
FISIOLOGICO
Solicitante : MERCK PATENT GMBH
Fecha de solicitud: 12 de Marzo de 2001.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 11321 notificado por fijación en lista del 05 de septiembre de 2008. Mediante memorial radicado el 28 de noviembre de 2008 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 11321 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente, se ve afectado por los documentos US5767132 (D1) y EP0707007 (D2).

Su despacho enuncia:

"En suma, a partir de las enseñanzas de cualquiera de los documentos D1 o D2 es posible derivar las características técnicas esenciales de la combinación farmacológica reclamada..."

A este respecto, respetuosamente mi representada respetuosamente quiere poner de presente que en la respuesta dada a la anterior acción oficial se accedió a todos y cada uno de los requerimientos

CAVELIER

ABOGADOS

formulados por su Despacho y en consecuencia, el pliego reivindicatorio se modificó eliminando la reivindicación 2 y dejando solamente la reivindicación 1 frente a la cual ninguna objeción había sido formulada por su Despacho.

Así entonces, mi representada tenía la expectativa legítima de que la patente le fuera otorgada sobre el nuevo pliego reivindicatorio, el cual habiendo sido estudiado no había generado objeción alguna de su Despacho.

Sin embargo, en la nueva acción oficial su Despacho considera con base en los mismos documentos mencionados en la tercera acción oficial que la reivindicación 1 también se puede ver afectada por falta de nivel inventivo y da traslado de la misma a nuestra representada.

Este hecho no solamente afectó la legítima expectativa de mi representada de que le fuera otorgada la patente solicitada una vez modificada de acuerdo con lo requerido por el Examinador sino que le limitó el número de posibilidades de discutir con su Despacho esta objeción. En efecto, teniendo en cuenta que esta es la cuarta acción oficial y que su Despacho tiene por práctica no proferir más de cuatro acciones oficiales, debemos entender que este es entonces el último requerimiento y que por lo tanto, si su Despacho no considera satisfactoria la respuesta dada, la solicitud será negada. Esto es, que mi representada no tendrá una nueva oportunidad de modificar su solicitud, a pesar de que ha demostrado su intención de atender las observaciones del examinador y de que se le otorgue la patente solicitada.

Por lo tanto, respetuosamente solicitamos que dados los antecedentes del caso, en el evento que la respuesta dada a la presente acción oficial en este memorial no subsane la objeción formulada, se profiera una quinta acción oficial (que en realidad sería la segunda sobre esta materia), antes de proceder a negarse la solicitud de patente.

Con respecto a que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, mi representada desea señalar lo siguiente:

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de fabricar un medicamento para el tratamiento de los efectos adversos de las drogas contra el Parkinson sobre las afecciones extrapiramidales en el movimiento y/o para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (EPS) producidos por los neurolépticos. La presente solicitud de patente se refiere particularmente a una composición farmacéutica que comprende, como principios activos (R)-(-)-2-[-(4-fluorofenilo)-3-pirimidilmetil amino metilo] - cromano y L-Dopa.

A este respecto, se pone de presente a su Despacho que la composición objeto de la invención exhibe un efecto inesperado y sorprendente, tal

CAVELIER

ABOGADOS

como lo evidencia el artículo "Multicenter, Open-label, Trial of Sarizotan in Parkinson Disease Patient With Levodopa-Induced Dyskinesias" (Ver anexos). Particularmente, se aclara a su Despacho que dicho estudio analiza la combinación de la terapia L-Dopa / Sarizotan ((R)-(-)-2-[(4-fluorofenilo)-3-pirimidilmetilaminometilo]-cromano y muestra que en la mayoría de los pacientes se ha inducido una reducción significativa sobre la disquinesia (Sección de Discusión que empieza en la página No.60).

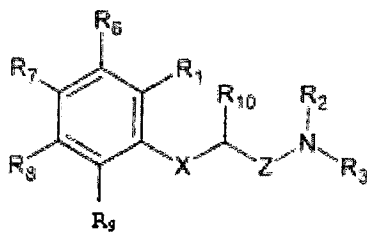
Por otro lado, es importante señalar que el técnico medio versado en la materia al combinar un fármaco anti-Parkinsoniano agonista I (por ejemplo L-Dopa) y un antagonista II (Sarizotan) esperaba que los efectos de dichos fármacos se neutralizaran mutuamente, de tal modo que el efecto anti-parkinsoniano del fármaco I podría reducirse o podría en conjunto anularse.

Sin embargo, se observa de manera sorpresiva que la combinación de Sarizotan con el fármaco anti-Parkinsoniano I no sólo tiene el efecto anti-Parkinsoniano del fármaco anti-Parkinsoniano I, sino que también reduce efectivamente los efectos colaterales del mismo (como por ejemplo los desórdenes de movilidad), se puede concluir que el concepto común inventivo derivado de la mezcla de los compuestos activos objeto de la presente solicitud de patente, evidencia un resultado inesperado.

Teniendo en cuenta lo anterior, mi representada desea señalar lo siguiente:

3.1 Con respecto a D1:

D1 hace referencia a compuestos derivados del núcleo de la fórmula (I)



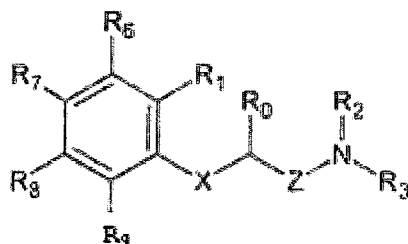
y a composiciones farmacéuticas constituidas por estructuras que corresponden a la fórmula (I) las cuales pueden formularse en combinación con el antagonista Metil-dopa. Sin embargo, en dicho documento D1, la combinación específica reivindicada en la presente solicitud (Sarizotán y L-Dopa) ni los efectos secundarios causados por dicha combinación son enseñados y/o sugeridos. Por tanto, se considera que la individualización del Sarizotán y L-Dopa realizada por el Señor Examinador solamente resulta posible si se efectúa un análisis retrospectivo de la presente invención, esto es, partiendo de la solución dada al problema técnico que la misma pretendía resolver. Lo anterior, por cuanto se reitera que no existe enseñanza o sugerencia alguna en D1 que permita concluir lo contrario. Lo anterior, se hace

aun más evidente si se tiene en cuenta que D1 no sugiere que el Metil-dopa se pueda reemplazar por otro antagonista I como L-Dopa

Así entonces, no se considera que para una persona versada en la materia correspondiente, esta invención pudiera resultar obvia o se derive de manera evidente a partir del documento D1 referenciado y la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

3.2 Con respecto a D2

D2 únicamente esta relacionado con compuestos amino-tio-éter derivados que presentan la siguiente estructura:



Dentro de los cuales se encuentra el compuesto 1 N-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil]-N-(2-cromanil-metil)-amina (Sarizotán). Asimismo, D2 no sugiere que el Metil-dopa se pueda reemplazar por otro antagonista I como L-Dopa y/o que los efectos colaterales del antagonista I (L-Dopa) se podrían ver reducidos administrando simultáneamente sarizotan. De modo que, la presente invención no resulta obvia o se deriva de manera evidente a partir de D2.

si sugiere el cambio de
afectividad x Novedad.

De modo que, debido a que los documentos D1 y D2 citados por su Despacho no divulgan específicamente la composición revelada en la presente solicitud de patente, y además dicha composición presenta un efecto inesperado (reducción de los efectos colaterales del antagonista I), la materia reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva, ya que tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes una composición tiene nivel inventivo cuando:

"- presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similarmente conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados".

Manual Andino no
vinculante

De esta manera es claro que con los anteriores argumentos queda demostrado que la objeción por nivel inventivo carece de fundamento fáctico, ya que la reivindicación 1 reivindica una composición por los

CAVELIER

ABOGADOS

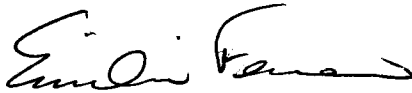
componentes que le otorgan un efecto inesperado y sorprendente demostrado con relación a los compuestos descritos en el estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

4. Anexos.

- Olowan C. W. et al. "Multicenter, Open-label, Trial of Sarizotan in Parkinson Disease Patient With Levodopa-Induced Dyskinesias". Clin Neuropharmacol. Volumen 27, Numero 2. Marzo - Abril 2004. pag. 58 a 62.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-09266-801-028-0

on MGM\MGM\ID-141995\WPCL9266

No. M-2009-141995\MGM

Multicenter, Open-Label, Trial of Sarizotan in Parkinson Disease Patients With Levodopa-Induced Dyskinesias (the SPLENDID Study)

C. Warren Olanow, MD,* Philippe Damier,† Christopher G. Goetz,‡ Thomas Mueller,§ John Nutt,|| Olivier Rascol,¶ Alexandru Serbanescu,# Frieda Deckers,** and Hermann Russ††

Key Words: Sarizotan, Parkinson disease, SPLENDID

(*Clin Neuropharmacol* 20(4):27:58–62)

Levodopa-related dyskinesias are an important problem in the management of Parkinson disease (PD).^{1,2} They represent a major source of disability for patients and are often difficult to control with available medications. Sarizotan (2-S-[4-fluorophenyl]-3-pyridylmethyl-aminomethyl-chromane, dihydrochloride) or BMD128130 is a new chemical entity that belongs to the aminomethyl chromane chemical group. It is a full agonist for the 5-HT_{1A} receptor and an antagonist for the dopamine receptor with highest affinity for the D₄ subtype. Furthermore, this drug had no effect on psychosis in a large double-blind, placebo-controlled trial.³ Based on this receptor profile, it has been postulated that Sarizotan will provide antidykinetic benefits without the side effects typically associated

with classic neuroleptic agents. In MPTP-lesioned monkeys, Sarizotan has been shown to suppress levodopa-induced dyskinesia effectively without worsening parkinsonian motor features.⁴

In preclinical studies, Sarizotan is also a weak inhibitor of 11 β -hydroxylase, an enzyme forming cortisol in the adrenal gland. This property has led to concern that the drug might be associated with adrenal dysfunction, particularly under conditions of stress. In clinical trials with volunteers, however, doses of Sarizotan up to 10 mg b.i.d. were well tolerated and not associated with adrenal dysfunction.⁵ Based on these data, clinical trials of Sarizotan as a treatment of PD have been performed. We now report the results of the first clinical trial assessing the safety and efficacy of Sarizotan in PD patients with dyskinesia.

METHODS

Study Design

The study was performed as an open-label, multicenter, dose escalation study to provide preliminary information on the safety, tolerability, and efficacy of Sarizotan in patients with advanced PD complicated by troublesome levodopa-induced dyskinesia.

Subject Population

Men and women of all races and younger than 80 years with a diagnosis of idiopathic PD based on the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnosis Criteria⁶ and who experienced troublesome dyskinesia were eligible to participate in the trial. Inclusion criteria included levodopa-induced dyskinesia with a score of at least 2 points on item 33 of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), stable doses of all antiparkinsonian drug treatments for at least 1 month before entry into the study, and the capacity of the patient or caregiver to complete an accurate home diary based on office training. Exclusion criteria included a diagnosis of atypical or secondary parkinsonism, prior use of neuroleptic agents, a prior intracranial neurosurgical procedure, and de-

From the *Department of Neurology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York; †Clinique Neurologique, Centre d'Investigation Clinique INSERM U437, Hôpital Guillaume et René Leennec, Nantes, France; ‡Section of Movement Disorders, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, Illinois; §Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum, Germany; ¶Parkinson's Center of Oregon, National Parkinson Foundation, Department of Neurology, Portland, Oregon; ¶Centre d'Investigation Clinique du CHU de Toulouse, Pavillon Riaz, Hôpital Purpan, Toulouse, France; #Neuroscience Department, "ANA ASLAN" Hospital, "N. Gh. Lupu" Hospital, Bucharest, Romania; and **Merck Pharmaceutical KGaA, Darmstadt, Germany.

Preliminary data were reported in abstract form at the 9th International Movement Disorder Society, Miami, Florida.

This study was funded by Merck Pharmaceutical KGaA, Darmstadt, Germany.

Dr. Russ and Dr. Deckers are employees of Merck Pharmaceutical KGaA. Dr. Olanow has served as a consultant to Merck Pharmaceutical KGaA.

Reprints: C. Warren Olanow, MD, FRCP, Department of Neurology, Mount Sinai School of Medicine, Annenberg 1494, One Gustave L. Levy Place, Box 1137, New York, NY 10029, USA (E-mail: warren.olanow@mssm.edu).

Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins

174
174

mentia or cognitive impairment that could limit giving informed consent and complying with the conditions of the protocol. The study protocol was approved by the institutional review board at each participating institution, and all patients gave informed consent before entry into the trial.

Treatment

The study consisted of a 3-week titration phase, a 9-week maintenance phase, and a 2-week withdrawal phase. Sarizotan was initiated at a dose of 2 mg b.i.d. in week 1, increased to 5 mg b.i.d. in week 2, and titrated to a maximal dose of 10 mg b.i.d. during week 3 depending on patient response and tolerability. After completion of the titration phase, patients were maintained on a constant dose of Sarizotan for the 9-week maintenance phase of the trial. The dose of Sarizotan, however, could be reduced during the maintenance phase for worsening parkinsonism or other side effects, but not below a minimum dose of 2 mg b.i.d. The decision to maintain or change the dose of levodopa in an individual patient was made by the investigator based on tolerability and efficacy. At the completion of the maintenance phase, Sarizotan was withdrawn for 2 weeks. All antiparkinsonian medications, including levodopa, were maintained at a constant dose throughout the duration of the study. Patients who completed all phases of the study were able to continue on Sarizotan in an open-label extension study.

Assessments and Outcome Measures

Patients were evaluated at baseline and at weeks 2, 4, 8, 12, and 14. At each visit, patients were assessed with the UPDRS⁷ in both practically defined OFF and best ON states according to the CAPIT criteria.⁸ In addition, at each visit any form of levodopa-induced dyskinesia was assessed using the AIMS dyskinesia scale⁹ and the modified Rush dyskinesia scale.¹⁰ In addition, for the 2 days before each visit, the patient or caregiver completed a home diary at 30-minute intervals during the waking day that recorded whether the patient was in the ON state without dyskinesia, ON with nontroublesome dyskinesia, ON with troublesome dyskinesia, or OFF motor states.¹¹ Clinical Global Impression scales were completed by both patients and investigators at the final treatment visit.¹²

Adverse events were sought and recorded at each visit. In addition, to assess the effects of the drug on adrenal function, repeated ACTH stimulation tests were performed at baseline and at weeks 2, 4, and 12 (see details as documented by Wood et al.¹³). Patients who developed an abnormal ACTH test at any time during the study (ACTH-induced plasma cortisol levels < 18 µg/dL) were withdrawn from the study and received no further Sarizotan treatment.

The primary efficacy outcome variable was the change between baseline and final treatment visit in the home diary measure of percent ON time without dyskinesia. Secondary outcome variables included change between baseline and final

treatment visits in percent ON time with troublesome dyskinesia, percent OFF time, UPDRS motor score in the ON and OFF states, Rush dyskinesia score, and AIMS dyskinesia score. In addition, change in dyskinesia and motor scores between the final treatment visit at week 12 and the washout visit at week 14 were assessed.

Statistical Methods

An intention-to-treat analysis was performed using the last observation carried forward method. Differences from baseline in the target variables were assessed using paired *t*-tests with a significance level of *P* = 0.05. All patients entered into the study were included for assessment of adverse effects.

Financial Disclosures

The study was sponsored by Merck Pharmaceutical KGaA. The authors have had full access to the database and are responsible for the writing of the manuscript. Statistical analysis was performed by Merck Pharmaceutical KGaA under directions from the authors. Drs. Decker and Russ are employees of Merck Pharmaceutical KGaA, and Dr. Olanow has served as a consultant.

RESULTS

Sixty-four patients met the entry criteria and were entered into the study (Fig. 1). Baseline demographics are provided in Table 1. The group had long-duration PD (mean, 12.9 ± 5.0 years) and long-duration dyskinesias (mean, 5.7 ± 4.5 years). A total of 81.2% of patients had moderate or severe dyskinesias with scores of 3 points or 4 points on Item 33 of the UPDRS. Fifty-one patients completed the study. Thirteen patients failed to complete the study: 9 because of adverse events (included worsening of parkinsonism in 6), 1 resulting from treatment failure, and 3 because of withdrawal of consent.

Treatment with Sarizotan was associated with a significant increase in percent ON time without dyskinesia during the waking day, which increased from a mean of 3.7 hours at base-

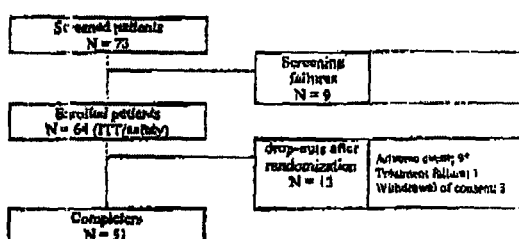


FIGURE 1. Consort diagram. *The following adverse events were rated as possibly related (multiple entries possible): 6 parkinsonism aggravated, 2 headache, 1 constipation, 1 nausea, 1 syncope, 1 dystonia aggravated.

178
175

TABLE 1. Patient Characteristics at Baseline

Variable	Data
N	64
Men, n	37
Age, y	61.7 ± 8.0
Duration of PD, y	12.9 ± 5.0
Duration of dyskinesia, y	5.7 ± 4.9
Duration of levodopa treatment, y	11.3 ± 4.7
Daily dose of levodopa, mg	780 ± 388
Hoehn & Yahr stage	3.1 ± 0.7
UPDRS 32, % pts with dyskinesia >25% of the day	100
UPDRS 33, % pts with moderate or severe dyskinesia	81.2

pts, patients.

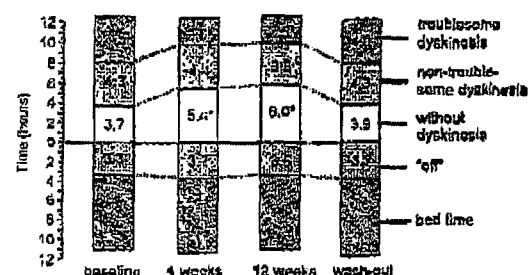
line to 6.0 hours at the end of the maintenance phase of the study ($P < 0.05$). This represents an increase from 23.4 ± 17.2 to $37.8 \pm 26.4\%$ of the waking day. This increase in ON time without dyskinesia occurred almost totally as a result of a corresponding reduction in ON time with troublesome dyskinesia, which fell from a mean of 4.5 hours at baseline to 2.5 hours at the final treatment visit ($P < 0.05$; Fig. 2). This corresponds to a reduction from $29.2 \pm 17.3\%$ to $16.4 \pm 19.0\%$. Significant benefits with Sarizotan treatment were similarly noted on the AIMS dyskinesia scale, the Rush dyskinesia scale, and UPDRS questions related to dyskinesia (questions 32 and 33; Table 2). Although all patients had dyskinesia for more than 25% of the waking day at baseline, only 46.1% had dyskinesia

at week 12 when they were receiving Sarizotan. Similarly, 81.2% were considered to have moderate or severe dyskinesia at baseline compared with only 38.5% at the final treatment visit. Using an intention-to-treat analysis, the number of patients with more than 75% ON time without dyskinesia increased from 24.1% at baseline to 44.9% at the final visit, and fell to 21.7% after Sarizotan was withdrawn for 2 weeks. Improvement in dyskinesia score was not associated with any significant deterioration in UPDRS ADL or motor scores in either the ON or OFF states (Table 2). However, 6 patients withdrew from the study because of worsening parkinsonism, and the Sarizotan dose was reduced in 35 patients because of this adverse event. Therefore, the lack of change in UPDRS motor scores may not reflect the antiparkinsonian effect of Sarizotan, even though an intention-to-treat analysis with last observation carried forward was used. On the clinical global impression scale completed by investigators and patients, 70.9% and 69% respectively of patients were considered to be improved in comparison with baseline. Mean values of pertinent variables at baseline, final treatment visit, and washout visit are provided in Table 2. The mean total daily Sarizotan dose at final treatment visit was 8.9 ± 5.2 mg. Only 3 patients were titrated to and maintained on a dose of 10 mg b.i.d. The most common dose received by patients at the end of the treatment phase of the study was 2 mg b.i.d. ($n = 18$). All statistically significant improvements disappeared after the 2-week washout of Sarizotan.

Adverse events occurring in more than 2 patients are listed in Table 3. Most adverse events were related to worsening of parkinsonism and were resolved by an adaptation to or reduction in the Sarizotan dose as reflected by the absence of deterioration between baseline and final treatment visits in UPDRS scores. The unstimulated cortisol plasma level (mean $\pm$ SD) was 13.6 ± 5.0 μ g/dL at baseline and 15.3 ± 5.5 μ g/dL after 12 weeks of Sarizotan treatment. Stimulated levels were 33.3 ± 5.8 μ g/dL at baseline and 31.3 ± 5.9 μ g/dL at week 12. In no instance did cortisol levels fail to rise above 18.0 μ g/dL (the lower limit set in this study to define an abnormality), and no patient was withdrawn from the study for reasons of adrenal insufficiency. No laboratory abnormalities occurred that gave rise to any concern about the safety of the study treatment.

DISCUSSION

This is the first report of the effects of Sarizotan treatment in levodopa-treated PD patients with dyskinesia. In this open-label trial, Sarizotan treatment induced significant reduction in dyskinesia and particularly in troublesome dyskinesia. Significant improvement in dyskinesia with Sarizotan treatment was detected in home diary measures of dyskinesia as well as with the AIMS and Rush dyskinesia scales, and questions 32 and 33 of the UPDRS. Furthermore, clinical global impression measures by both investigators and patients revealed that most patients improved with Sarizotan treatment.



* $P < 0.05$ versus baseline

FIGURE 2. Home diary record of hours spent in different motor states during waking day. * $P < 0.05$ versus baseline. Representation of number of hours spent in different motor states in the different phases of the trial. Note that Sarizotan treatment was associated with a significant increase in ON time without dyskinesia and that this was associated with a significant reduction in ON time with troublesome dyskinesia. Benefits were lost with withdrawal of Sarizotan. There was no changing in OFF time. Analyses were performed as intention to treat using last visit carried forward to account for missing data.

fluctuations and dyskinesia.² Although motor complications are not problematic in their early stages, and the incidence is reduced if therapy is started with a dopamine agonist, they can eventually become an important management problem for PD patients. Indeed, motor complications currently represent the most common basis for performing surgical interventions in PD. Thus, the development of a well-tolerated medical therapy such as Sarizotan that can treat troublesome dyskinesia is a welcome addition to the therapeutic armamentarium for PD. Such treatment could avoid the need for surgical intervention in some patients.

The mechanism whereby Sarizotan provides antidyskinetic effects remains to be elicited. The drug is known to be a dopamine receptor antagonist that primarily affects the D4 receptor, but like such agents probably has some D2 and D3 receptor antagonism, which could account for its antidyskinetic effect. The concomitant worsening in parkinsonism seen in many of the patients who received higher doses suggests that this receptor blockade is likely a contributing factor. Sarizotan is also a 5-HT_{1A} agonist and there is speculation that this effect might also abate dyskinesia. Indeed, the 5-HT_{1A} antagonist WAY100635 has been shown to eliminate the antidyskinetic effect of Sarizotan in MPTP-lesioned monkeys.⁴

Based on our data that Sarizotan treatment provided a significant reduction in troublesome dyskinesia when used as an adjunct to levodopa in PD patients, we recommend double-blind controlled trials to test further the potential value of this agent in PD.

REFERENCES

1. Subram A, Quinn NP. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain*. 2000;123:2297-2308.
2. Olson CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2001;56(suppl 5):1-88.
3. Merck Pharmaceutical KGaA. Data on file. Darmstadt, Germany: Merck Pharmaceutical KGaA.
4. Bibbigli F, Oh JD, Chase TN. Sarizotan 5-HT_{1A} agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonism models. *Neurology*. 2001;57:1829-1834.
5. Olson CW, Doctus C, Mueller T, et al. A prospective 3-month multi-center, open label dose-finding study of the effect of Sarizotan on dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(suppl. 5):S326.
6. Galle WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of the idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-752.
7. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Collins DB, et al., eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park: MacMillan Healthcare Information; 1987:153-163.
8. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord*. 1992;7:2-13.
9. Goetz CG. Rating scales for dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1999;14:44-53.
10. Goetz CG, Stebbins GT, Burke HM, et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord*. 1994;9:990-994.
11. Hauser RA, Friedman J, Zerkowicz TA, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23:75-81.
12. Clinical Global Impression. In: Guy W, ed. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev. ed. Baltimore, MD: National Institutes of Mental Health; 1976:217-222.
13. Wood JB, Frankland AW, James VHT, et al. A rapid test of adrenocortical function. *Lancet*. 1955;1:243.

CAPITULO 5

FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS ANTIPARKINSONIANAS

L. Malgor- M. Valsecia

Los fármacos antiparkinsonianos son drogas de utilidad terapéutica en la enfermedad de Parkinson. Esta enfermedad neurológica fue descrita en 1871 por James Parkinson y afecta a millones de personas. Su incidencia es generalmente mayor después de los 60 años, edad en la que se estima que aproximadamente el 1 - 1,5 % padecen la enfermedad. El advenimiento de fármacos antiparkinsonianos, principalmente los dopaminérgicos, modificó totalmente el pronóstico de esta enfermedad neurológica. Aunque las drogas no son curativas, sino supresoras, evitan, cuando son bien administradas, haciendo uso racional de los conocimientos farmacológicos de las mismas, el progreso de la enfermedad, permitiendo una mejor calidad de vida. En la actualidad no se observan o no se deben ver más los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad de Parkinson, conocida como parálisis agitante, verdadera tragedia humana, que hasta no hace mucho tiempo constituía la fase final inevitable de este padecimiento neurológico.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. Síndrome de deficiencia nigro-estriatal de dopamina.

La enfermedad de Parkinson es una disfunción crónica de la función motora, de carácter progresivo cuyas características sintomatológicas fundamentales son el **temblor**, la **rigidez** y la **akuinesia** (o bradiquinesia).

El **temblor**, de carácter permanente, ocurre a pesar de la hipertonidad de los músculos agonistas y antagonistas, por lo que los movimientos se hacen lentos y dificultosos. El temblor es estático o de reposo y por lo general desaparece durante un movimiento voluntario. La **akuinesia** se desarrolla al mismo tiempo que el temblor. Los movimientos asociados, automáticos y los movimientos auxiliares involuntarios se reducen mar-

cadamente con lo que la dificultad para moverse aumenta progresivamente.

Por ello para algunos autores la bradicinesia es el signo más importante de la enfermedad de Parkinson. El paciente tiende a permanecer inmóvil y cuando se mueve lo hace más lentamente que las personas normales.

La **rigidez**, el otro signo específico también aparece y se intensifica con el tiempo. Toma principalmente los músculos del tronco. La rigidez evoluciona progresivamente y determina que el paciente vaya adoptando poco a poco una posición de flexión (encorvado hacia adelante) con un desplazamiento del centro de gravedad que lo obliga, progresivamente a caminar en puntas de pie, a pequeños pasos, flexionado hacia adelante.

La pérdida de la función motora ocasiona los signos y síntomas más importantes: Cara de máscara (o máscara facial), sin movimientos, no hay parpadeo (mirada reptiliana), al mirar hacia un lado el paciente mueve los ojos pero no la cabeza, disminución de la convergencia ocular, microfonía o casi afonía, microfagia (ingestión de bocados muy pequeños) y al caminar lo hace sin balancear los brazos.

Al mismo tiempo hay un desarrollo de síntomas autonómicos: sialorrea, (que ocasiona un "babeo" muy molesto), hiperhidrosis y seborrea.

El paciente en las etapas avanzadas, ya no puede caminar, queda como congelado" en una silla de ruedas con un temblor cada vez más intenso que hace que ya no pueda atender a sus necesidades diarias y depende totalmente de la atención de sus familiares. La esfera psíquica también se afecta marcadamente con el desarrollo de un cuadro de depresión de intensidad creciente, que puede llegar a ser muy grave. Un 30%

de los pacientes sin tratamiento puede llegar a la demencia.

Etiología

La mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson pueden ser clasificados como **idiopáticos**, es decir que las causas no son conocidas con exactitud. Los casos de enfermedad de Parkinson conocidos se relacionan con **hipoxia cerebral crónica** (por arterioesclerosis senil o prolongada exposición a manganeso) y trastornos neurológicos remanentes de **encefalitis** de diversas etiologías. Entre 1918 a 1926 hubo una pandemia de una encefalitis **etárgica**, descrita por Von Economo, que dejó millones de casos de enfermedad de Parkinson. Finalmente un síndrome de Parkinson puede desarrollarse como **consecuencia del uso de drogas**, principalmente los neurolepticos (fenotiazina, butirofenonas y otros) que son bloqueadores de los receptores de dopamina D2 y la reserpina, que provoca una depleción de la dopamina, por inhibición de la recaptación granular, en los núcleos de la base y la sustancia nigra.

También se ha demostrado la existencia de algunas sustancias químicas tóxicas capaces de desencadenar la enfermedad de Parkinson como el N-metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP) y se ha sugerido que ésta u otras sustancias tóxicas existentes en el medio ambiente podrían ser responsables de un porcentaje de casos de Parkinson.

Neuroquímica del Sistema Motor Extrapiramidal

El principal trastorno de la enfermedad de Parkinson consiste en una afectación de la vía extrapiramidal, a nivel de los núcleos de la base. El sistema motor extrapiramidal constituye un mecanismo de integración de los movimientos involuntarios y el tono postural. Este sistema comprende zonas corticales del SNC, núcleos vestibulares, la formación reticular, el núcleo rojo y los ganglios o núcleos de la base.

Los ganglios de la base son un conjunto de estructuras grises del encéfalo constituidas por:

1. El *cuerpo estriado* o *neostriado*, formado a su vez por el núcleo caudado y el putamen,

que es la parte más externa del núcleo lenticular.

2. El *globus pallidus* (parte interna del núcleo lenticular)

3. La *sustancia nigra* o *locus niger*, es una masa nuclear que contiene numerosas neuronas dopaminérgicas cuyos axones se conectan principalmente con el cuerpo estriado. El *cuerpo* o *núcleo subtalámico de Luys* también forma parte de los núcleos de la base.

Los núcleos de la base también tienen conexiones eferentes con la médula espinal, con el tálamo, la corteza cerebral y el hipotálamo. Las conexiones aferentes provienen de la corteza cerebral, del tálamo y de la sustancia nigra, de donde llegan axones al neostriado con colaterales al globus pallidus y a la corteza.

Las funciones de los núcleos de la base son complejas y de gran importancia en los mecanismos de la actividad motora involuntaria. El cuerpo estriado y el globus pallidus aparecen como centros fundamentales de los dispositivos extrapiramidales y para la integración del movimiento.

El cuerpo estriado forma parte de un mecanismo inhibitorio de la actividad motora, estando sus núcleos conectados con la sustancia nigra desde donde llegan axones neuronales. La sustancia nigra hace sentir sus influencias al cuerpo estriado a través de la síntesis y liberación del neurotransmisor **dopamina** que interacciona en esa zona con receptores D2 principalmente.

El globus pallidus, en cambio forma parte de un mecanismo excitador o estimulador de la actividad motora, siendo la acetilcolina, el neurotransmisor responsable de esta acción excitadora. En el putamen, el caudado y el pallidus existen cantidades grandes de las enzimas colinacetilasa y acetilcolinesterasa y por supuesto acetilcolina.

La dopamina y acetilcolina se liberan coordinadamente, manteniendo la integración de los movimientos y el tono postural, a través de los mecanismos extrapiramidales. La dopamina inhibe la actividad de las neuronas del estriado y la **acetilcolina** la facilita. Parece existir un antagonismo mutuo entre

las influencias dopaminérgicas y colinérgicas que convergen sobre las neuronas del estriado. En la enfermedad de Parkinson se ha demostrado claramente que por destrucción de la sustancia nigra se pierde la influencia inhibitoria de la dopamina, mientras permanece inalterada la acción estimuladora de la acetilcolina. La concentración de dopamina en las neuronas de la sustancia nigra y las terminaciones axónicas de la vía nigro-estriada, se halla muy disminuida, determinando que el balance del sistema se rompa a favor de la acetilcolina. Ello ocurre por una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Cuando la depleción de dopamina supera el 80-90% los síntomas de la enfermedad de Parkinson se hacen evidentes en forma progresiva. En este estado, las neuronas del pallidus, liberadas de la influencia inhibitoria de la dopamina, aumentan su actividad enviando impulsos excitadores que actúan por medio de dos vías: 1-A través de los núcleos ventrales talámicos anterior y lateral, sobre la corteza cerebral motora que resulta estimulada y 2A. Por influencias palidales que llegan al tegumento mesencefálico ventrolateral, estimulando la formación reticular activadora de donde surgen impulsos facilitadores de las neuronas fusimotoras.

La disminución de las concentraciones y producción de dopamina, resulta evidente por la disminución de sus metabolitos. El metabolito más importante de la dopamina es el **ácido homovanílico (HVA)** que se forma principalmente por acción de la monoaminooxidasa (MAO) sobre la dopamina. En la sustancia nigra existe el neurotransmisor, el HVA, las enzimas tirosina-hidroxilasa y dopa-decarboxilasa, las que en la enfermedad de Parkinson están disminuidas francamente.

Considerando la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y las bases de una terapéutica farmacológica racional a la luz de los conocimientos actuales, en estos momentos se lleva a cabo el tratamiento de la siguiente manera con:

1. DROGAS DOPAMINÉRGICAS: Incrementan la actividad dopaminérgica disminuida en los núcleos de la base.

2. DROGAS ANTICOLINÉRGICAS CENTRALES: Disminuyen la actividad de la acetilcolina.

CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTIPARKINSONIANAS

I-Drogas que aumentan el tono dopaminérgico

1- AUMENTAN LA SÍNTESIS DE DOPAMINA:

L-Dopa (Larodopa, Doparkine)
L-Dopa + Carbidopa (Sinemet)
L-Dopa + Benzerazida (Madopar)

2- AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS DIRECTOS

a. ERGOLÍNICOS

Bromocriptina (Parlodel)
Lisurida (Dopagon)
Pergolida
Cabergolina (de acción prolongada)

b. NO ERGOLÍNICOS

Apomorfina
N-propilnoraporfina
-Ropirinol (Requip) Aprobada por FDA
-Pramipexol ((Mirapex) aprobada FDA

c. AUMENTAN LA LIBERACIÓN DE DOPAMINA:

Amantadina (Virocol)

3- INHIBEN LA DEGRADACIÓN DE L-DOPA Y DOPAMINA:

a. IMAO-B : Deprenil o Selegilina (Jumex)

b. I-COMT: Entacapone
Tolcapone

4- ANTIMUSCARÍNICOS ACCIÓN CENTRAL

a- Bloqueantes muscarínicos:

Trihexifenidilo (Artane)
Biperideno (Akineton)
Cicrimina
Prociclidina
Caramifeno
Fenglutarimica

b- Anticolinérgicos con acción antihistamínica agregada

Dietazina (Diparcol)
Benzatropina
Difenhidramina y sus derivados: Clorfenoxamina, Orfenadrina y Mometazona

c- Fenotiazinas

Etopropazina
Profenamina

DROGAS DOPAMINÉRGICAS

La dihidroxifenilalanina o DOPA es el precursor inmediato de la dopamina en el proceso biosintético de las catecolaminas. Su administración clínica constituye actualmente el tratamiento primordial de la enfermedad de Parkinson.

Otras drogas de acción dopaminérgica son la **amantadina**, que produce un incremento de la liberación de dopamina en los núcleos de la base, la **bromocriptina** y derivados que son agonistas de los receptores dopaminérgicos o el **deprenil** que es un inhibidor de la MAO-B, que inhibe la degradación de la dopamina y facilita su repleción en las neuronas.

Receptores dopaminérgicos

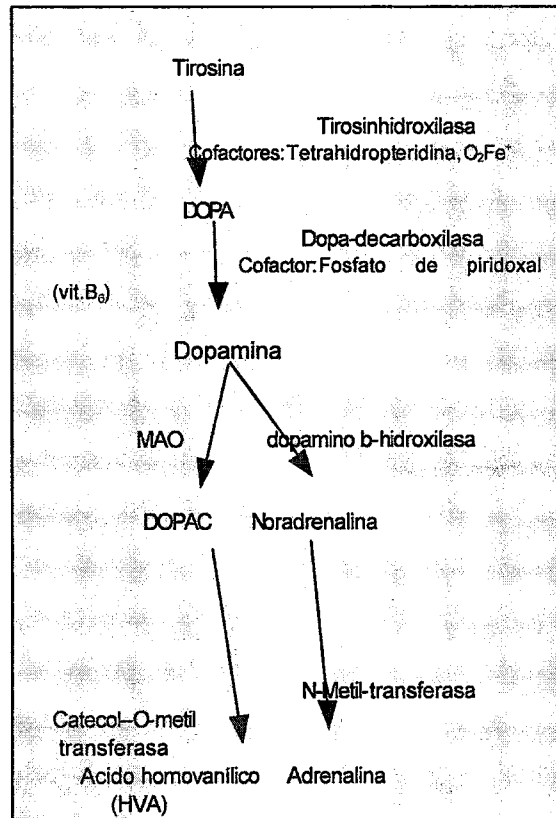
Existen por lo menos 5 subtipos de receptores dopaminérgicos: D1, D2, D3, D4 y D5. La dopamina se une con similar afinidad a estos receptores.

La activación de los D1, lleva a la activación de una proteína G estimuladora (Gs) que induce la activación de la adenilciclase con la producción del segundo mensajero celular AMPc. Este subtipo de receptores predomina en el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio, siendo menor su concentración en la corteza frontal, el hipocampo y el cerebelo y el tegmento ventral.

Los receptores D2 estarían relacionados con la activación de una proteína G inhibidora (Gi) que inhibe la enzima adenilciclase con la disminución de la producción de AMPc. Algunas investigaciones recientes demostraron que el receptor D2 estaría acoplado a más de un tipo de mecanismo transductor. Algunos receptores D2 estarían relacionados además de la inhibición de adenilciclase, con la estimulación del intercambio de fosfoinosíoles como el inositol trifosfato y el diacilglicerol (IP3 y DAG), con la apertura de canales de potasio y modificaciones de canales de calcio. Es decir que son receptores heterogéneos. Los receptores D2 predominan en el cuerpo estriado, el lóbulo anterior de la hipófisis, la retina, y el área límbica. El antagonista selectivo de este subtipo de receptor es la sulpirida.

El receptor D3 se ha caracterizado recientemente, es semejante al D2, por ello los fármacos antipsicóticos bloqueantes D2 también bloquean el D3. Este subtipo de receptores (D3) se localiza principalmente en el sistema límbico, es pre y postsináptico y está asociado con funciones cognitivas, emocionales y endócrinas. Parece estar implicado en los efectos antipsicóticos de los neurolepticos.

Las técnicas de biología molecular han permitido seguir identificando subtipos de receptores de dopamina. Muy recientemente (Van Tol y cols., 1991; Sunahara y cols. 1991) han descrito los receptores D4 (similares a los D2 y D3) y los receptores D5 (similares a los D1). Los receptores D4 predominan en amígdala y corteza frontal (dos áreas morfológicas donde se han encontrado con frecuencia anomalías en esquizofrénicos).

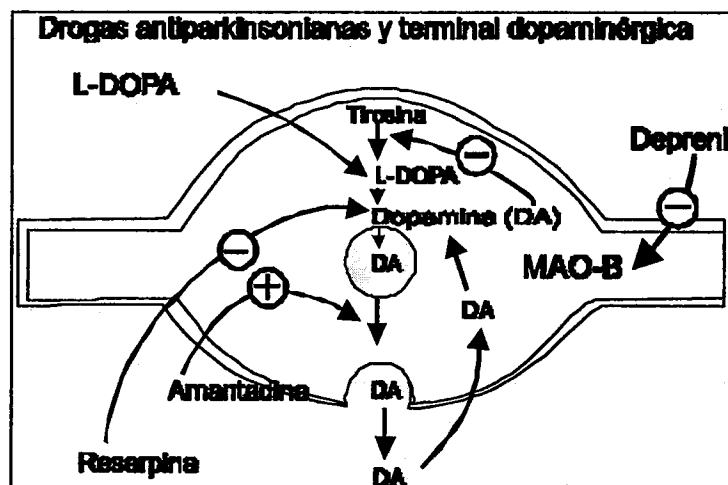


(DOPAC: Acido dihidroxifenilacético)

I-DROGAS QUE AUMENTAN EL TONO DOPAMINÉRGICO

L-DOPA

Es la forma levógira de la 3-4 dihidroxifenilalanina. Se sintetiza a partir de la L-tirosina por acción de la tirosin-hidroxilasa, que necesita una tetrahidropteridina, O₂ y Fe⁺⁺ como cofactores. La L-Dopa es a su vez un sustrato de la Dopa-decarboxilasa (una decarboxilasa de aminoácidos aromáticos) y necesita como cofactor al fosfato de piridoxal (vitamina B6).



La L-Dopa es un profármaco que en el organismo se transforma en dopamina, que sería el metabolito activo, cuya deficiencia provoca la enfermedad de Parkinson. La dopamina puede unirse a diversos receptores: α , β y dopaminérgicos. La dopamina actuaría como terapéutica de reemplazo en esta enfermedad.

Farmacocinética de LDopa y papel de la benserazida y carbidopa.

La L-Dopa cuando se administra por vía oral es absorbida en el intestino delgado a través de un sistema transportador de aminoácidos aromáticos los que pueden competir por el mismo transportador, disminuyendo la absorción de la L-Dopa. El uso de agentes bloqueadores muscarínicos en forma conjunta o de antidepresivos tricíclicos que poseen acciones anticolinérgicas puede interactuar con la L-Dopa ya que enlentecen el vaciamiento gástrico retrasarían la absorción de la L-Dopa.

Una vez absorbida la L-Dopa sufre rápida biotransformación por la MAO y la COMT con una vida media de pocos minutos y se produce el metabolito ácido homovanílico (HVA) que se excreta por orina. Sin embargo, la mayor parte de una dosis de L-Dopa se decarboxila a dopamina por acción de la dopa-decarboxilasa. Esta enzima se halla ampliamente distribuida en los tejidos, siendo intestino, hígado y riñones los órganos más importantes de decarboxilación. Si la levodopa se administra sola, la mayor parte es transformada a dopamina periféricamente (y no atraviesa la barrera hematoencefálica) alcanzando el SNC solo una pequeña parte. Se requieren entonces dosis muy altas con

una mayor incidencia de efectos adversos debido a su transformación periférica a dopamina. Debido a esto se han desarrollado agentes inhibidores de la Dopa decarboxilasa periférica que no atraviesan la barrera hematoencefálica: La carbidopa y la benserazida.

Es coherente y racional desde el punto de vista farmacológico la administración conjunta de LDopa con un inhibidor de la Dopa decarboxilasa, como la carbidopa o la benserazida, que no atraviesan la barrera hematoencefálica y bloquean o disminuyen significativamente la formación de dopamina periférica.

La carbidopa es la α metil-dopa hidracina y la benserazida la DL-serina (2,3,4 trihidroxi-bencil) hidracida. Se absorben bien por la vía oral. La administración de cualquiera de ellos en combinación con levodopa, resulta en un significativo aumento de la vida media de levodopa, ya que la misma no se metaboliza, o lo hace escasamente, a nivel periférico. De esta manera los efectos adversos de la levodopa, que son principalmente periféricos (cardíacos gastrointestinales y vasculares), disminuyen marcadamente y además las dosis pueden ser reducidas ya que la droga permanece por mucho mayor tiempo en plasma, aumentando por esa razón su pasaje al SNC, a través de la barrera H-E. Se estima que la dosis óptima efectiva de levodopa puede ser reducida en un 75 % y es alcanzada mas rápidamente. Como resultado, el porcentaje de pacientes que experimenta una clara mejoría aumenta marcadamente. Por supuesto, los efectos adversos centrales, fluctuaciones motoras, disquinesia, trastornos psíquicos, y confusión mental entre otros, aparecen con la misma

frecuencia y algunos pueden ser mas intensos y precoces.

En resumen, realizaron asociaciones fijas de L-Dopa con estos agentes y se obtienen así los siguientes beneficios:

- Dosis de L-Dopa mucho menor, permitiendo que la mayor parte ingrese al SNC.
- Se hace más prolongada la vida media de la L-Dopa (1-3 hs).
- Se reduce la incidencia de efectos adversos de la dopamina a nivel periférico principalmente cardiovasculares y digestivos.

La Levodopa es transportada a través de la barrera hematoencefálica por un transportador de aminoácidos grandes neutros sodio dependiente y saturable. Puede existir competencia entre levodopa y otros aminoácidos. Una vez en SNC la levodopa es decarboxilada a dopamina a nivel de las terminales dopaminérgicas.

Aproximadamente un 10% de L-Dopa se transforma en 3O-metildopa por acción de la COMT (catecol- O - metiltransferasa). Este metabolito tiene una vida media prolongada (15 hs) y tiende a acumularse más que la L-Dopa en tratamientos crónicos. La 3O-metildopa atraviesa la barrera hematoencefálica usando el mismo transportador que la L-Dopa y puede limitar el ingreso de esta en tratamientos prolongados.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

1. Efectos neurológicos:

Los efectos neurológicos de la levodopa son evidentemente los mas importantes en la enfermedad de Parkinson. Los mismos dependen de la efectiva conversión de la dopa en dopamina a nivel central para mejorar la deficiencia de este neurotransmisor en los núcleos de la base. La enzima dopa-decarboxilasa presente en las neuronas de la substancia nigra, aunque disminuida en su concentración conserva aún suficiente actividad como para biotransformar la dopa en dopamina. Se estima que solamente el 1 % de la levodopa puede atravesar la barrera H-E, mientras que el 95% de la dosis administrada se decarboxila en la periferia, formando importantes cantidades de dopamina, origen a su vez de numerosos efectos adversos. Por eso es conveniente y racional desde el punto de vista farmacológico, la administración conjunta de levodopa con un

inhibidor periférico de la dopa-decarboxilasa, como la carbidopa y la benserazida, que no atraviesan la barrera H-E y bloquean o disminuyen marcadamente la formación periférica de dopamina.

la levodopa mejora rápidamente la bradiquinesia y la rigidez y en menor grado el temblor. Con la continuidad del tratamiento, mejora progresivamente la actividad motora del paciente, su capacidad funcional, los movimientos asociados, el habla, la marcha, la escritura, la deglución y la expresión facial. El tratamiento debe comenzar con dosis bajas de levodopa, a fin de minimizar los efectos adversos iniciales.

2. Efectos psicológicos:

A medida que progresa el tratamiento, los efectos de la levodopa también se extienden al área psíquica. Mejora la apatía, el interés personal, el vigor general, la función mental y los síntomas depresivos. En la fase crónica de la terapéutica con levodopa, pueden aparecer efectos adversos de tipo psicológico, que deben ser tenidos en cuenta, como trastornos de conducta, síntomas maniacos o hipomaniacos, ansiedad, paranoia y otros.

3. Efectos cardiovasculares:

La decarboxilación periférica de la levodopa y el incremento consecutivo de la dopamina, origina una serie de efectos en el área cardiovascular, que a veces constituyen verdaderos efectos adversos, que deben ser controlados en el paciente en tratamiento anti-parkinson. La dopamina activa los receptores adrenérgicos α y β , además de los dopaminérgicos periféricos. Por eso los pacientes tratados con levodopa pueden padecer de efectos cardiacos estimulantes como taquicardia, arritmias, efecto inotrópico positivo, incremento del consumo miocárdico de O_2 (efectos estimulantes beta) vasodilatación renal y mesentérica, aumento del flujo sanguíneo renal, hipotensión ortostática (efectos dopaminérgicos). En tratamientos crónicos, es frecuente observar la aparición progresiva de tolerancia a estos efectos cardiovasculares, especialmente a la hipotensión ortostática.

4. Otras acciones farmacológicas:

La dopamina inhibe la secreción de prolactina, posiblemente a través de una acción

...de la ...
...y ...
...de la ...
...y ...

...de la ...
...y ...
...de la ...
...y ...

...de la ...
...y ...
...de la ...
...y ...

3. Efectos ...

...de la ...
...y ...
...de la ...
...y ...

4. ...

...de la ...
...y ...

...de la ...
...y ...

...de la ...
...y ...

...de la ...
...y ...

...de la ...
...y ...

...de la ...
...y ...
...de la ...
...y ...

...de la ...
...y ...
...de la ...
...y ...

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Conclusiones

...de la ...
...y ...
...de la ...
...y ...

modulatoria de la actividad hipotálamo hipofisaria. Por eso, la bromocriptina, agonista dopaminérgico ha sido utilizado para suprimir la secreción láctea y por el contrario los antagonistas dopaminérgicos, como los neurolépticos, pueden producir galactorrea. La dopamina también estimula la zona quimiorreceptora gatillo en el tronco encefálico, por lo que es frecuente el desarrollo de náuseas, vómitos y anorexia. La dopamina estimula la liberación de somatotrofina, sobre todo en personas normales, pero en el enfermo de Parkinson este efecto carece de importancia. Para todos estos efectos también aparece tolerancia en tratamientos prolongados.

EFFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos mas comunes de la terapéutica con levodopa en las primeras semanas de tratamiento son náuseas, vómitos e hipotensión ortostática. Estos efectos se relacionan con la rapidez en alcanzar los picos plasmáticos de levodopa, por lo que es racional administrar el fármaco después de las comidas, para retrasar su absorción. Las náuseas y vómitos se producen por estímulo de la dopamina en la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) en el piso del cuarto ventrículo cuyas neuronas estimulan el centro del vómito. La ZQG se halla fuera de la barrera hematoencefálica y recibe inervación dopaminérgica. Los mismos pueden ser controlados con la administración de domperidona, que bloquea los receptores D2 en la zona quimiorreceptora gatillo, la domperidona no llega a los núcleos de la base porque prácticamente no atraviesa la barrera H-E, no se exacerba el parkinsonismo, situación que sí puede ocurrir con otros bloqueantes dopaminérgicos como la metoclopramida o la sulpirida. La domperidona puede administrarse en dosis de 10 ó 20 mg, 1 hora antes de la levodopa. Luego de algunos meses de tratamiento, el desarrollo de tolerancia a los efectos adversos mencionados, permite suspender la administración de domperidona.

Otro efecto adverso frecuente es la hipotensión ortostática, que puede afectar a un 30 % de los pacientes tratados con levodopa. Para el tratamiento de este molesto efecto adverso un incremento de las ingesta de agua y sal puede ser suficiente. En algunos casos puede ser de utilidad la administra-

ción de corticosteroides, buscando retención de agua y sodio, por cortos periodos de tiempo. También pueden observarse arritmias cardíacas, extrasistolia auricular y ventricular, taquicardia y eventualmente angina de pecho.

Efectos adversos centrales de levodopa.

El tratamiento crónico con levodopa se asocia frecuentemente con trastornos motores, sobre todo disquinesia, fluctuaciones en la movilidad, confusión mental y alteraciones psíquicas. La incidencia y severidad de estos efectos no se modifica con la administración conjunta de carbidopa o benserazida, ya que estos inhibidores de la dopa decarboxilasa no atraviesan la barrera H-E.

Los trastornos psíquicos mas frecuentes son la confusión mental, alucinaciones sobre todo visuales, paranoia, episodios maníacos y trastornos de la conducta. Paradójicamente en algunos pacientes puede aparecer o incrementarse la depresión psíquica. Algunos enfermos desarrollan progresivamente una demencia de muy difícil tratamiento y reacciones psicóticas graves. Se han observado algunos síntomas premonitorios de las reacciones psicóticas, como pesadillas, sueños vívidos y trastornos del sueño.

Estos efectos adversos se han descrito con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y como los mismos son ocasionados por la terapéutica antiparkinsoniana, la única posibilidad de solución es la supresión del tratamiento o la reducción de las dosis. Como los síntomas psicóticos son un fenómeno nocturno, se ha sugerido disminuir las dosis de levodopa de la tarde y noche, en principio. El tratamiento de las psicosis con neurolépticos está contraindicado por los efectos parkinsonianos que los mismos desarrollan. Se ha sugerido el uso del antipsicótico clozapina, que no bloquea o lo hace muy escasamente, a los receptores D2 de los núcleos de la base, pero sus acciones son inconsistentes y se corre el riesgo de la aparición de agranulocitosis, efecto adverso de la clozapina.

Otras reacciones adversas importantes son las **fluctuaciones motoras o disquinesias**. Aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados por mas de 5 años con levodopa, puede presentar algún tipo de

183
183

1. El presente documento es un informe de trabajo que se ha elaborado en el marco de la actividad de investigación y desarrollo tecnológico que se está realizando en el área de la energía nuclear.

2. El presente informe tiene como objetivo principal, presentar los resultados de la investigación realizada en el área de la energía nuclear, así como, los aspectos más relevantes de la misma.

3. El presente informe está dividido en tres partes: la primera, describe el estado actual de la investigación en el área de la energía nuclear; la segunda, describe los aspectos más relevantes de la misma; y la tercera, describe las conclusiones de la investigación.

4. El presente informe es un documento de trabajo que se ha elaborado en el marco de la actividad de investigación y desarrollo tecnológico que se está realizando en el área de la energía nuclear.

5. El presente informe es un documento de trabajo que se ha elaborado en el marco de la actividad de investigación y desarrollo tecnológico que se está realizando en el área de la energía nuclear.

6. El presente informe es un documento de trabajo que se ha elaborado en el marco de la actividad de investigación y desarrollo tecnológico que se está realizando en el área de la energía nuclear.

7. El presente informe es un documento de trabajo que se ha elaborado en el marco de la actividad de investigación y desarrollo tecnológico que se está realizando en el área de la energía nuclear.

8. El presente informe es un documento de trabajo que se ha elaborado en el marco de la actividad de investigación y desarrollo tecnológico que se está realizando en el área de la energía nuclear.

fluctuación motora. Son fenómenos dosis-dependientes y se ha sugerido que ocurren por supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Son movimientos involuntarios, a veces de tipo coreoatetósico, que pueden limitarse a un miembro, o son bucolinguales, muecas, inclinaciones de cabeza, movimientos distónicos de los brazos. A veces tienden a generalizarse y coinciden, aparentemente, con los picos de máxima concentración plasmática de la levodopa. Por eso se ha indicado subdividir las dosis, administrando la levodopa en dosis menores, pero más frecuentes, para disminuir los picos plasmáticos elevados manteniendo la misma dosis diaria. Muchas veces es indispensable la disminución de las dosis, o la supresión de la levodopa y su sustitución por otros agonistas dopaminérgicos.

Las disquinesias del tratamiento crónico del Parkinson con levodopa, tiene a veces **carácter bifásico** con la característica del desarrollo de episodios de disquinesia - mejoría - disquinesia en el periodo interdosis. Otro efecto adverso descrito es el **fenómeno on - off**, en el cual se alternan periodos de disquinesias y movilidad (**on**) con periodos de completa aquinesia (**off**). El fenómeno denominado "**freezing**" (**congelado**) consiste en la aparición de episodios de completa aquinesia sin periodos previos de disquinesia. Estos fenómenos son impredecibles y no se conoce su mecanismo de producción.

Interacciones farmacológicas. Contraindicaciones y precauciones.

Una interacción que resulta inconveniente en la terapéutica de la Enfermedad de Parkinson, puede ocurrir con el fosfato de piridoxal, piridoxina o vitamina B6. El fosfato de piridoxal es un cofactor de la enzima dopa - decarboxilasa y por lo tanto facilita su acción. Por eso, si se administra piridoxal a pacientes tratados con levodopa, se potencia la acción de la dopa - decarboxilasa y se incrementa la conversión periférica de la levodopa a dopamina. Así, la disponibilidad cerebral de la levodopa puede disminuir marcadamente o anularse por completo y el efecto terapéutico antiparkinsoniano se revierte o desaparece. La vitamina B6 forma parte de muchos preparados multivitamínicos y suplementos alimentarios que pueden indicarse empíricamente a pacientes parkin-

sonianos. Los medicamentos multivitamínicos que en realidad carecen de eficacia terapéutica demostrada, pueden en este caso ser francamente perjudiciales.

Los inhibidores inespecíficos de la MAO, como la fenelzina, isocarboxazida, nialamida y otros están contraindicados en pacientes en tratamiento con levodopa. Se recomienda un intervalo de por lo menos 2 semanas sin inhibidores de la MAO antes de comenzar la administración de levodopa. La MAO metaboliza la dopamina, adrenalina, noradrenalina y otras catecolaminas, y por lo tanto la administración conjunta con levodopa (que induce un aumento de dopamina periférica y cerebral) puede generar una grave intoxicación catecolamínica si la MAO se encuentra inhibida. Puede ocurrir una crisis hipertensiva severa, hiperpirexia, taquiarritmias y otras manifestaciones cardíacas. Esta interacción no ocurre con el deprenil o selegilina, inhibidor específico de la MAO - B, isoenzima de predomina en el SNC. Por el contrario, el deprenil puede ser de utilidad en la terapéutica de enfermos de Parkinson tratados con levodopa, ya que inhibe localmente la degradación metabólica de la dopamina.

Las drogas neurolépticas o antipsicóticas, como los derivados fenotiazínicos, o de la butirofenona están también contraindicados en la enfermedad de Parkinson. Estos agentes son bloqueadores competitivos de los receptores D2 en los núcleos de la base, inducen un síndrome de Parkinson y se oponen a los efectos de la levodopa. Por ello, estos agentes no deben ser usados para el tratamiento de las reacciones psicóticas, ni los vómitos y náuseas que pueden presentar los enfermos de Parkinson, como consecuencia de la terapéutica con levodopa.

Los agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos centrales como el biperideno y el trihexifenidilo actúan sinérgicamente con la levodopa y pueden ser administrados conjuntamente. Sólo debe tenerse en cuenta la prolongación del tiempo de evacuación gástrica que pueden producir, dificultando la absorción de la levodopa.

La levodopa no debe emplearse, o usarse con extrema precaución, en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho por la midriasis que puede producir, o en pacientes con psicosis, o úlcera gastrodudenal, o melano-

131
13

El presente informe tiene como finalidad informar a la Junta de Gobierno de la Universidad de la Habana sobre el avance de los trabajos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones.

Los trabajos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones se han desarrollado en el marco de los planes de trabajo aprobados por la Junta de Gobierno de la Universidad de la Habana. En el presente informe se detallan los avances alcanzados en el desarrollo de los proyectos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones.

En el presente informe se detallan los avances alcanzados en el desarrollo de los proyectos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones. Los trabajos se han desarrollado en el marco de los planes de trabajo aprobados por la Junta de Gobierno de la Universidad de la Habana.

Los trabajos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones se han desarrollado en el marco de los planes de trabajo aprobados por la Junta de Gobierno de la Universidad de la Habana.

En el presente informe se detallan los avances alcanzados en el desarrollo de los proyectos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones.

El presente informe tiene como finalidad informar a la Junta de Gobierno de la Universidad de la Habana sobre el avance de los trabajos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones.

Los trabajos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones se han desarrollado en el marco de los planes de trabajo aprobados por la Junta de Gobierno de la Universidad de la Habana.

En el presente informe se detallan los avances alcanzados en el desarrollo de los proyectos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones.

Los trabajos de investigación y desarrollo en el área de la tecnología de la información y las comunicaciones se han desarrollado en el marco de los planes de trabajo aprobados por la Junta de Gobierno de la Universidad de la Habana.

mas (la levodopa es también un precursor de la melanina), en pacientes con enfermedades cardiovasculares descompensadas, insuficiencia hepática o renal crónica. El uso conjunto con antihipertensivos puede potenciar la hipotensión ortostática.

La levodopa puede alterar algunas pruebas de laboratorio: elevación de la uremia, transaminasas, bilirrubina, láctico deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, y test de Coombs positivo.

Preparados

Levodopa + carbidopa (10:1) (Sinemet) comp. 250 mg de L-Dopa

Levodopa + carbidopa (4:1) (Sinemet CR) comp. de liberación prolongada de 200 mg de L-Dopa.

Levodopa + Benserazida (4:1) (Madopar) Compr. de 200 mg de levodopa; (Madopar HBS): comprimidos de liberación prolongada de 100 mg de levodopa, con liberación mayor a 8 horas.

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA LIBERACIÓN DE DOPAMINA (agonistas indirectos):

AMANTADINA (VIROSOL)

La amantadina es un agente antiviral utilizado para la profilaxis del virus de la **Influenza tipo A₂**, que posee efectos antiparkinsonianos.

Mecanismo de acción: Se han descrito varios mecanismos antiparkinsonianos para amantadina, pero el más importante es el aumento de la liberación de dopamina de los depósitos neuronales. In vitro, en dosis altas, inhibe la recaptación axonal de dopamina.

La amantadina posee también propiedades anticolinérgicas.

Este agente tiene menor eficacia que la L-Dopa y la bromocriptina, aunque es más potente que los anticolinérgicos.

Debido a que es capaz de aumentar la liberación de dopamina, la amantadina puede ser de indicación en los primeros estadios de la enfermedad, para retardar el comienzo de la terapéutica con L-Dopa o como coadyuvante de otros agentes antiparkinsonianos.

Este agente actúa sobre el temblor, la akinesia y la rigidez. Sus acciones antiparkinsonianas tienden a declinar en 8 a 12 semanas de tratamiento continuo, por ello se emplea solo por 2-3 semanas.

La amantadina no se metaboliza, se excreta por orina, debe reducirse la dosis en insuficiencia renal.

La suspensión brusca de amantadina puede producir graves exacerbaciones del Parkinson.

Efectos adversos: Tiene una baja incidencia de efectos adversos. Puede producir disminución de la capacidad de concentración, confusión, insomnio, alucinaciones, mareos, letargia, edema periférico, hipotensión ortostática, sequedad de boca, anorexia, náuseas, vómitos, sequedad de boca, constipación, rash, leucopenia, psicosis tóxica, convulsiones y visión borrosa.

Preparados y dosis:

Amantadina (Virosol). Compr. de 100 mg
Se administran con frecuencia 200 mg 2 veces al día.

INHIBEN LA DEGRADACIÓN DE DOPAMINA (MAO-B):

DEPRENIL O SELEGILINA

Este fármaco es un inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa tipo B (MAO-B), la mayor parte de las monoamino oxidasas presentes en los ganglios de la base son de tipo B (80%), gran parte de las MAO del aparato gastrointestinal son de tipo A. Los inhibidores de MAO no selectivos potencian los efectos tóxicos de la L-Dopa, pudiendo provocar crisis hipertensivas del mismo modo que al ingerir alimentos ricos en tiramina, en cambio la selegilina o deprenil al inhibir selectivamente la MAO-B evita la degradación intracerebral de dopamina e impide la activación del metabolito N-metil 4 feniltetrahidropteridina (MPTP) que estaría involucrado en la patogenia de la enfermedad de Parkinson y que requiere MAO-B para causar neurotoxicidad.

En algunos ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes con Parkinson incipiente, fue observado que la selegilina o deprenil podía retrasar la necesidad de L-Dopa durante 6 meses (Tetrud, J., Langston, Science 1989, 245:519; Myllila V., et al,

Neurology, 1992; 42: 339, Parkinson Study Group, N.Engl.J. Med 1993, 328:176) Aún no se ha establecido plenamente si solo redujo los síntomas o se debe a un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad (Olanow C., Calne D., Neurology 1992, 42, suppl. 4:13)

Algunos clínicos empiezan el tratamiento con selegilina cuando diagnostican la enfermedad de Parkinson y reservan la administración de L-Dopa cuando los síntomas son incapacitantes. Debido a su mecanismo de acción inhibitor del metabolismo cerebral de dopamina, se puede administrar conjuntamente con L-Dopa-carbidopa en aquellos pacientes donde se producen fluctuaciones para disminuir los efectos "on-off" y prolongar la eficacia de la L-Dopa. Birkmayer y col. (J.Neural Transm. 654(2):113-27, 1985), reportaron que pacientes que recibieron deprenil con levodopa parecen tener una más larga expectativa de vida que los tratados con L-Dopa sola (neuroprotección?). Ante estos hallazgos y la nueva hipótesis respecto al rol del stress oxidativo, que propone que la enfermedad de Parkinson es producida por un exceso de sustancias oxidativas que lesionan la terminal dopaminérgica se diseñaron ensayos clínicos multicéntricos, controlados, para examinar la posibilidad que el deprenil solo o en combinación con un antioxidante, el tocoferol (vitamina E), pueda retardar la progresión del proceso degenerativo de la enfermedad de Parkinson. En estos 2 estudios (Parkinson Group Study, N.Engl.J. 1993, 378-176) el Deprenil (selegilina) y el tocoferol (vitamina E) fueron administrados a pacientes no tratados previamente. Luego de 12 meses de seguimiento el 76% de los pacientes pudieron permanecer sin L-Dopa, mientras que los tratados con placebo solo el 50% no requirieron L-Dopa ($p < 0.0001$). El deprenil retardó significativamente la aparición de síntomas discapacitantes prolongando la iniciación de la L-Dopa terapia, el efecto neuroprotectivo y barrido de radicales libres fue controvertido. Es decir que no se puede probar si los beneficios son debido a la disminución de los síntomas (incremento de transmisión dopaminérgica) o a un efecto protector (disminución de la tasa de muerte neuronal)

En general, el deprenil o selegilina se usa asociado a L-Dopa con el objeto de aumentar la efectividad de ésta última y disminuir

la incidencia de fluctuaciones motoras. Puede administrarse a los pacientes que se está deteriorando la respuesta a la L-Dopa. Para no aumentar la toxicidad de L-Dopa se deben administrar a dosis iniciales de 2,5 mg/día y aumentar gradualmente hasta 5 mg/2 veces al día. La dosis habitual es de 5 mg con el desayuno y 5 mg con el almuerzo, para reducir la posibilidad de insomnio no debe administrarse a la tarde.

Los efectos colaterales más frecuentes son la excitación psicomotriz, insomnio y trastornos psiquiátricos.

Deprenil o Selegilina (Jumex)
Compr. de 5 mg

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS DIRECTOS:

BROMOCRIPTINA
LERGOTRILO
LISURIDA
PERGOLIDA

La L-Dopa, amantadina y deprenil o selegilina podrían ser considerados agonistas indirectos de la dopamina, ya que su aumento depende de la concentración de dopamina en la terminal sináptica. La eficacia terapéutica de estos agentes depende de la que haya suficientes neuronas dopaminérgicas funcionantes, debido a que el sistema nigroestriatal sufre una degeneración progresiva, a veces las escasas neuronas existentes no pueden sintetizar suficiente dopamina y se pierde gradualmente la repuesta a los fármacos mencionados.

Sin embargo los agonistas dopaminérgicos directos producen algunos trastornos, debido a que no son agonistas selectivos pueden ocupar receptores de 5_{HT} o adrenérgicos, muchas veces se comportan como agonistas parciales (recordar que existen varios subtipos de receptores de la dopamina) y se debe tener en cuenta que los receptores dopaminérgicos no solo están en la vía nigroestriatal lesionada sino en otras áreas cerebrales, lo que podría producir numerosos efectos colaterales al ser activados. (Nauseas, vómitos por activar ZQR, psicosis tóxica, alteraciones endocrinas, cefalea, sedación, congestión nasal, etc)

Los agonistas dopaminérgicos directos, en general, se utilizan como tratamiento coadyuvante con L-Dopa en pacientes que presentan fluctuaciones motoras.

En un estudio clínico doble ciego con 22 pacientes no tratados con dopaminérgicos anteriormente, se vio que iniciar el tratamiento con L-Dopa más bromocriptina, no era más eficaz que si se trataban con L-Dopa sola.

BROMOCRIPTINA

La bromocriptina es un derivado de los alcaloides del ergot, agonista potente de los receptores de dopamina (D2) en el SNC, aunque también es agonista parcial alfa adrenérgico y triptaminérgico y es antagonista de los receptores D1. Este fármaco ejerce un poderoso efecto sobre la hipófisis anterior, donde la dopamina inhibe la liberación de prolactina. Siendo de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de las hiperprolactinemias, la supresión de la lactación, en la ginecomastia, en la acromegalia (aumenta la liberación de hormona del crecimiento, pero en acromegalia, la disminuye), en el síndrome de tensión premenstrual, en la encefalopatía hepática y síndrome de Cushing. También es de utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La bromocriptina se comporta como la L-Dopa con efectos farmacológicos y colaterales similares. Su duración de acción es más prolongada. Se suponía que la bromocriptina podría ser útil en pacientes resistentes a L-Dopa, debido a pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado, pero no fue demostrado con claridad.

Se utiliza sobre todo en pacientes que no responden a L-Dopa, también puede combinarse con L-Dopa con dosis submáximas (más pequeñas) de ésta, disminuyendo o desapareciendo los efectos adversos y conservando buenos resultados. Es decir como tratamiento coadyuvante.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe incompletamente a nivel digestivo (30%), en la primera porción del intestino delgado, se une en un 90-96% a proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado y su eliminación principal es biliar. Su vida media es de 4-6 horas.

La administración se inicia con dosis bajas (1,25 mg /día), de acuerdo a la respuesta ir aumentando, la dosis diaria oscila entre 15 y

30 mg/día, fraccionados 2 veces al día con las comidas.

Efectos adversos: Puede producir hipotensión ortostática (que puede limitar su uso). A veces puede ocurrir el fenómeno de la "primera dosis". Puede producir efectos dopaminérgicos periféricos como arritmias cardíacas y náuseas, que pueden ser bloqueados con el antagonista dopaminérgico domperidona. Los efectos adversos "ergóticos" como eritema, edema, dolor y espasmos digitales en las extremidades, son de poca frecuencia, lo mismo que la aparición de fibrosis retroperitoneal que fuera comunicada.

La bromocriptina puede producir psicosis y confusión, y pueden potenciar la psicosis tóxica y la disquinesia de la L-Dopa. Causa menos disquinesia que L-Dopa porque activa los receptores dopaminérgicos D2, pero bloquea los D1.

Interacciones: Pueden producir interacciones con antihipertensivos.

Bromocriptina (Parlodel, Axialit, Patrinel, Serocryptin) Compr. 2,5 y 5 mg.

LISURIDA

Es agonista D2 y antagonista D1, se une también a receptores adrenérgicos y triptaminérgicos, pero la mayoría de sus efectos son por activación de receptores D2 de dopamina.

Es más hidrosoluble que bromocriptina, por lo que puede utilizarse por vía parenteral, tanto para pruebas diagnósticas como para situaciones donde no se puede usar la vía oral (postoperatorios). Su vida media es de alrededor de 2 horas.

La lisurida es efectiva en revertir todos los síntomas mayores del parkinsonismo y e ha utilizado sola en los primeros estadios de la enfermedad y también como coadyuvante a L-Dopa cuando la eficacia de ésta disminuye. La lisurida puede disminuir en este caso la severidad de las fluctuaciones motoras, los movimientos involuntarios anormales y distónicos que aparecen con el tratamiento crónico con L-Dopa.

Lisurida (Dopagon) Compr. 0,2 mg

1. The first step in the process of identifying a problem is to define the problem. This involves identifying the symptoms of the problem and determining the scope of the problem. Once the problem has been defined, the next step is to identify the causes of the problem. This involves identifying the factors that are contributing to the problem and determining the underlying causes. Once the causes have been identified, the next step is to develop a plan of action. This involves identifying the steps that need to be taken to solve the problem and determining the resources that will be needed to implement the plan. Finally, the last step in the process is to implement the plan and monitor the results. This involves putting the plan into action and tracking the progress of the solution. Once the problem has been solved, the final step is to evaluate the results and determine if the solution was effective. This involves comparing the results of the solution to the original problem and determining if the problem has been solved. If the problem has not been solved, the process may need to be repeated.

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be addressed. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

1. The first of these is the fact that the majority of the population of the United States is now living in urban areas. This is a result of the process of urbanization, which has been going on since the beginning of the 20th century. The process of urbanization is the movement of people from rural areas to urban areas. This movement is caused by a number of factors, including the search for better living conditions, the desire for education, and the need for employment. The process of urbanization has led to the growth of large cities and the decline of small towns. This has had a number of effects on the United States, including the concentration of wealth and power in urban areas, the loss of rural life, and the development of a new urban culture.

1-10-1941

El primer grupo de investigadores se centra en el estudio de la estructura y la función de los sistemas de control de la conducta. Este grupo incluye a investigadores como Sigmund Freud, B.F. Skinner y Albert Bandura, entre otros. El segundo grupo se centra en el estudio de los procesos cognitivos que subyacen a la conducta. Este grupo incluye a investigadores como Jean Piaget, Lev Vygotsky y Jerome Bruner, entre otros. El tercer grupo se centra en el estudio de los factores biológicos que influyen en la conducta. Este grupo incluye a investigadores como Sigmund Freud, B.F. Skinner y Albert Bandura, entre otros.

1. The above information is being furnished to you for your information only. It is not intended to be used for any other purpose. The information is being furnished to you for your information only. It is not intended to be used for any other purpose. The information is being furnished to you for your information only. It is not intended to be used for any other purpose.

[illegible]

PERGOLIDA

Es un agonista dopaminérgico de receptores D1 y D2. No se comercializa en nuestro país.

LERGOTRILO

Es otro dopaminérgico que ha sido retirado del mercado a causa de la grave toxicidad hepática que producía.

Dosis equivalentes:

Bromocriptina: 5-10 mg

Lisurida: 0.5-1 mg

Pergolida: 0.5-1 mg

Son equivalentes a 100 mg de L-Dopa + 25 mg de carbidopa o 25 mg de benserazida.

APORFINAS:

APOMORFINA

N-PROPILNORAPORFINA

La apomorfina es un agonista dopaminérgico, derivado semisintético de la morfina. Se emplea generalmente como emetizante en el tratamiento de las intoxicaciones, es nefrotóxica y no se emplea en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, su derivado, la N-propilnoraporfina parece ser mejor tolerado, aunque su empleo es aún experimental.

II-DROGAS QUE DISMINUYEN EL TONO COLINÉRGICO O ANTICOLINÉRGICAS CENTRALES

BLOQUEANTES MUSCARÍNICOS:

Trihexifenidilo (Artane)

Biperideno (Akineton)

Cicrimina

Prociclidina

Caramifeno

Fenglutarimica

Benzotropina

ACCIÓN ANTIHISTAMÍNICA AGREGADA

Dietazina (Diparcol)

Orfenadrina (Distalene)

En la enfermedad de Parkinson hay un desbalance dopaminérgico-colinérgico a nivel del estriado, y el responsable primario de este efecto sería el déficit estriatal de dopamina, llevando a una liberación de las vías colinérgicas que normalmente están inhibidas por las dopaminérgicas. Por ello los agentes anticolinérgicos tendrían su indicación en esta patología. Estos agentes fueron la terapéutica más importante para el Parkinson antes que se descubriera la L-Dopa.

Los anticolinérgicos son útiles para controlar el temblor y la rigidez, pero no la aquinesia. Son útiles para aliviar el parkinsonismo producido por los neurolepticos, ya que la L-Dopa antagoniza la acción antipsicótica.

Son problemáticos para su utilización en la enfermedad de Parkinson, por lo que solo son utilizados como coadyuvantes en enfermos que presentan fluctuaciones motoras poco por L-Dopa, sobre todo para disminuir el temblor y el babeo. Comparados con la atropina estos fármacos ejercen menos efectos periféricos.

Efectos colaterales: Con mayor frecuencia son centrales: confusión, alucinaciones, delirio, alteración de la memoria reciente, psicosis tóxica e hipertermia, aunque pueden producir sequedad bucal, visión borrosa, empeoramiento del glaucoma, constipación, retención urinaria y taquicardia, sobre todo en pacientes geriátricos.

En casos de sobredosis se puede utilizar fisostigmina por vía parenteral (2-4 mg)

Algunos antihistamínicos bloqueantes del receptor H1 suelen emplearse en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sobre todo en pacientes que no toleran los anticolinérgicos más potentes.

La Dietazina (Diparcol) y la Orfenadrina (Distalene), por sus efectos anticolinérgicos, reducen el temblor y son débiles sedantes si se administran al acostarse.

Trihexifenidilo (Artane) Compr. de 5 mg

Biperideno (Akineton) Compr. de 5 mg, cápsulas de liberación prolongada de 4 mg y ampollas de 5 mg.

La suspensión brusca de cualquiera de estos fármacos puede ocasionar una exacerbación grave de los síntomas.

MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LA TERAPÉUTICA DEL PARKINSON

Los problemas más comunes que ocurren durante las primeras semanas de tratamiento son náuseas e hipotensión. Estos efectos colaterales se asocian, en general, a concentraciones pico de los agentes dopaminomiméticos y pueden minimizarse administrando el agente con las comidas.

Las náuseas pueden disminuirse o eliminarse con **domperidona**, que inhibe los receptores D2 en la zona quimiorreceptora gatillo, como no cruza la barrera hematoencefálica no exacerba el parkinsonismo.

Se administran 10-20 mg (2 o 3 veces por día) de domperidona, 30 a 60 minutos antes que la droga dopaminérgica. Después de unas pocas semanas o meses las náuseas y vómitos disminuyen, y se puede parar la administración de domperidona.

La domperidona no tiene efectos sobre la hipotensión ortostática producida por L-Dopa o por otros agentes dopaminérgicos. Para disminuir este efecto colateral, se puede incrementar la ingesta de agua y sal, o administrar corticoides o agonistas alfa adrenérgicos, tratando de disminuir la hipotensión.

Los efectos colaterales psiquiátricos son muy difíciles de manejar (confusión, alucinaciones, paranoia) Los pacientes ancianos son generalmente propensos a estos efectos. Los problemas psiquiátricos generalmente comienzan generalmente como fenómenos nocturnos, se pueden disminuir si no se administran los agentes al atardecer. Los neurolépticos en general están contraindicados ya que exacerban el parkinsonismo. La **clozapina** es una excepción, es un antipsicótico atípico con poca tendencia a causar parkinsonismo. La clozapina tiene acciones sobre numerosos receptores: histamina, serotonina, acetilcolina y dopamina. Tiene 10 veces más afinidad sobre receptores D4 que por los D2 o D3. Ha mostrado ser útil en el tratamiento de la psicosis inducida por L-Dopa, sugiriendo que sus beneficios terapéuticos se deben a un bloqueo de los receptores de dopamina que no son esenciales para la regulación motora pero si con los efectos psicóticos de la L-Dopa. La clozapina disminuye también el temblor en pacientes psicóticos y no psicóticos. Esta droga es controvertida en su utilización por la posibilidad de producir agranulocitosis.

También se ha utilizado la terapia electroconvulsiva para disminuir la psicosis.

Antidepresivos

La depresión acompaña frecuentemente a la enfermedad de Parkinson y debe ser tratada para que el enfermo se beneficie con el tratamiento antiparkinsoniano.

Normalmente los fármacos de elección son los antidepresivos tricíclicos (imipramina o análogos) o la trazodona. Se han descrito empeoramiento de los síntomas del Parkinson con fluoxetina. Los IMAO-A no deben administrarse porque pueden producir oscilaciones de la presión arterial en pacientes con L-Dopa.

Nuevos tratamientos en investigación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

I- Trasplantes

Tejido fetal

Cultivos celulares

II- Vías de administración no convencionales

-Inyección

-Infusión

-Inhalación

III- Nuevas drogas

-Agonistas dopaminérgicos de larga duración de acción: **Cabergolina**

-Agonistas de dopamina no derivados del ergot: **Ropinirol**

-Agonista parcial de dopamina: **Tergurida**

-Inhibidores de la COMT: **Ro 40-7592**

-Inhibidores de la liberación de glutamato: **Lamotrigina**

-Antagonistas del receptor NMDA: 3-propil-N-fosfonato

I- Trasplantes de tejido mesencefálico fetal

La posibilidad de implantar células dopaminérgicas de tejido cerebral de fetos humanos en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, para aliviar síntomas motores, es un área de interés internacional en investigación.

El optimismo inicial sobre los beneficios de trasplantes autólogos de médula adrenal fue declinando al tener moderada mejoría clínica y limitada sobrevida del material injertado.

Los datos obtenidos en animales de experimentación con alteraciones motoras similares a las que ocurren en el Parkinson, demostraron que el injerto de tejido mesencefálico ventral fetal que contiene neuronas dopaminérgicas puede sobrevivir en el parénquima cerebral, reinervar el striatum deplecionado de dopamina, mejorar el comportamiento y tener manifestaciones electrofisiológicas como un cerebro intacto. Luego se iniciaron estrategias terapéuticas para implantar células productoras de dopamina de donantes fetales criopreservados en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática o en aquellos con parkinsonismo inducido por MPTP (metil fenil tetrahydro

1. The first step in the process of the new
2. planning is to determine the current
3. and future needs of the organization.
4. This is done by conducting a SWOT analysis
5. (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats).
6. The next step is to develop a mission statement
7. and a set of strategic goals.
8. These goals should be specific, measurable,
9. achievable, relevant, and time-bound (SMART).
10. The third step is to develop a strategic plan
11. that outlines the actions to be taken to
12. achieve the goals. This plan should be
13. flexible and adaptable to changes in the
14. environment.
15. The final step is to implement the plan
16. and monitor progress. This involves
17. setting up a system of controls and
18. feedback to ensure that the plan is being
19. followed and that the organization is on track
20. to achieve its goals.

[The page contains faint, illegible markings and bleed-through from the reverse side.]

1. The first of these is the fact that the
2. Government has not been able to secure
3. the necessary funds to carry out its
4. policy of non-interference in the
5. internal affairs of the country.
6. The second is the fact that the
7. Government has not been able to secure
8. the necessary funds to carry out its
9. policy of non-interference in the
10. internal affairs of the country.

1. The first step in the process of the investigation is the identification of the problem. This is done by the investigator who is assigned to the case. The investigator must first determine the nature of the problem and the scope of the investigation. This is done by interviewing the complainant and the person accused of the crime. The investigator must also determine the time and place of the crime and the persons involved.

1. The first step in the process of identifying a problem is to determine the nature of the problem. This involves a thorough understanding of the situation and the factors that may be contributing to the problem. Once the nature of the problem is understood, the next step is to identify the causes of the problem. This involves a detailed analysis of the situation and the factors that may be contributing to the problem. Once the causes of the problem are identified, the next step is to develop a plan of action. This involves determining the steps that need to be taken to address the problem and the resources that will be required to implement the plan. Once a plan of action has been developed, the next step is to implement the plan. This involves carrying out the steps that have been identified in the plan of action. Finally, the last step in the process is to evaluate the results of the plan. This involves determining whether the plan has been successful in addressing the problem and whether any adjustments need to be made.

1. The first of these is the fact that the Government has not been able to secure the necessary funds to carry out its policy of maintaining the value of the pound at its pre-war level. This has been due to a variety of factors, including the fact that the Government has not been able to secure the necessary foreign exchange to finance its policy.

10.3. The Commission has also been informed that the Government of India has decided to set up a National Commission for the Promotion of the Use of Hindi in the Government of India. The Commission is expected to be set up in the near future.

[illegible]

piridina). Los resultados demostraron moderada y variable mejoría clínica.

Los estudios proveen evidencias de sobrevivencia de un gran número de neuronas dopaminérgicas fetales en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática que tienen mejoría clínica después del injerto. La tomografía de emisión de positrones revela incremento de la captación de fluorodopa dentro del injerto y de las regiones cerebrales reinervadas. En estos pacientes disminuyeron los síntomas y signos del Parkinsonismo durante 18 meses de evaluación. (N.Engl.J Med. 1992; 327:1541-8; 1449-55).

Después de la muerte de un paciente por embolia pulmonar, se hizo un análisis neuropatológico demostrando la sobrevivencia del injerto en cada una de las áreas implantadas, con organización neuronal típica y crecimiento de neuritas alrededor. Esta es una demostración de que las células dopaminérgicas implantadas pueden sobrevivir por más de 18 meses y reinervar el striatum del huésped. Una pérdida de la larga sobrevivencia del injerto podría estar asociada a un deterioro de la mejoría clínica y ser debida a una progresiva degeneración como ocurre en el Parkinson y no se sabe la causa. Estos estudios clínicos servirían para establecer las bases científicas para ulteriores implantes de tejido fetal en pacientes con severa enfermedad de Parkinson. (N.Engl.J Med. 1995; 332:1163-4).

Existen numerosas consideraciones éticas para la utilización de tejido fetal criopreservado, proveniente de abortos, (edad gestacional 7 a 11 semanas).

Además se ha comunicado que hay una reducción en la medicación después del injerto pero no hay comunicaciones de pacientes libres de L-Dopa. Aunque los resultados son alentadores, los injertos de tejido fetal aún son un tratamiento experimental para la enfermedad de Parkinson.

Cultivos celulares

Incluye la implantación de células desarrolladas en cultivos celulares y con un perfil de propiedades biológicas deseables desarrolladas por ingeniería genética.

Procedimientos quirúrgicos

También se encuentra en investigación la palidotomía posteroventral en varios centros de estudio de enfermedad de Parkinson.

II- Vías de administración no convencionales

Hace varios años que se estudia la administración de drogas antiparkinsonianas por inyección, infusión, absorción transdérmica, nasal o sublingual. Se han obtenido beneficios y menores efectos adversos con apomorfina. Ninguno de estos estudios ha aportado un mayor avance en la terapéutica.

III- Nuevas drogas

-Agonistas dopaminérgicos de larga duración de acción: **Cabergolina**, es un nuevo agonista dopaminérgico con una vida media de 72 hs.

-Agonistas de dopamina no derivados del ergot: **Ropinirol**, con estructura totalmente diferentes a los agentes conocidos.

-Agonista parcial de dopamina: **Tergurida**, es un agente que parece ser útil para el tratamiento de las diskinesias.

El **Talipexol**, es un agonista dopaminérgico que parece tener alta afinidad por receptores presinápticos, más que otras drogas.

-Inhibidores de la COMT: **Ro 40-7592** y **nitecapone** son inhibidores de la catecol-O-metil transferasa, enzima que produce la degradación extracelular de dopamina y levodopa. El Ro-40-7592 entra al cerebro.

-Inhibidores de la liberación de glutamato: **Lamotrigina**, algunos estudios sugieren que la reducción en la influencia de aminoácidos excitatorios como el glutamato podría proteger las neuronas nigro-estriales de daño tóxico. Los antagonistas de glutamato también potencian la acción de L-Dopa en monos con parkinsonismo inducido por drogas.

-Antagonistas del receptor NMDA: **3-propil-N-fosfonato**, este agente es un inhibidor del receptor de glutamato, especialmente el NMDA, lamotrigina impide la liberación de glutamato, ambas drogas son potenciales agentes antiparkinsonianos en humanos.

Consideraciones farmaco-clínicas de la enfermedad de Parkinson

El manejo clínico y la estrategia terapéutica de la enfermedad de Parkinson, asentadas principalmente en el avance de la farmacología molecular, se ha modificado sustancial y favorablemente en los últimos 20-25 años. Paralelamente se modificó el pronóstico y la evolución de un padecimiento neurodegenerativo, como el Parkinson, que en su fase terminal constituía la expresión patética de una de las más profundas desgracias que puede afectar al ser humano: la parálisis

191

agitante, como se describió anteriormente. Un paciente que a su sufrimiento agrega el de toda su familia, que luego de muchos años desea la muerte, la que finalmente llega, como una liberación, generalmente por complicaciones causadas por la inmovilidad, como una embolia pulmonar por trombosis venosa profunda, o por una neumonía broncoaspirativa o hipostática, entre otras.

El conocimiento actual de la neuroquímica cerebral en general, y particularmente el del sistema motor extrapiramidal, que ha dilucidado el rol de los neurotransmisores, enzimas, procesos biosintéticos y mecanismos de acción de los centros nerviosos que controlan los movimientos involuntarios, ha permitido el desarrollo de nuevas entidades moleculares de utilidad terapéutica en la enfermedad de Parkinson.

El uso racional de los fármacos disponibles, si bien no lleva a una curación, permite sin embargo un control efectivo de la enfermedad. La combinación de las drogas antiparkinsonianas, basada en el conocimiento de sus mecanismos de acción a nivel molecular, permite un manejo terapéutico beneficioso para el paciente.

Todos los fármacos antiparkinsonianos pueden combinarse en la terapéutica, utilizando los individualmente como monofármacos. La levodopa constituye la base del tratamiento. La amantadina que casi carece de efectos adversos con los esquemas terapéuticos habituales puede utilizarse con fines diagnósticos o como apoyo sinérgico en las primeras etapas de la enfermedad.

Los agonistas dopaminérgicos bromocriptina, lisurida y otros, también potencian la acción de la L-Dopa. Ambos, amantadina y ergolinas, en general permiten una reducción de las dosis de L-Dopa para un mejor control de los efectos adversos de la misma.

Los anticolinérgicos antiparkinsonianos coadyuvan en el control de signos clásicos de Parkinson y el temblor. Pueden combinarse con L-Dopa buscando siempre la reducción de las dosis de ésta, también como único tratamiento pero son menos eficaces que L-Dopa.

El deprenil, inhibidor de MAO-B, preserva la dopamina en los ganglios de la base, permite una reducción de las dosis de L-Dopa, una prolongación de los intervalos interdosas.

Lamentablemente es poco útil en las etapas avanzadas de la enfermedad. Es una arma terapéutica más, a tener en cuenta y utilizar en los tiempos oportunos.

En resumen, la estrategia terapéutica de la enfermedad de Parkinson, correctamente orientada, contando con el arsenal terapéutico actual y las nuevas perspectivas de tratamiento, aunque no conduzcan a una curación, permiten alcanzar los objetivos que el médico puede aspirar por el momento:

- 1- Aliviar positivamente al enfermo, mejorar las condiciones clínicas, físicas y mentales del mismo y a sus familiares del sufrimiento asistencial.
- 2- Evitar definitivamente el progreso de la enfermedad para no alcanzar el estado final de parálisis agitante.
- 3- Mejorar la calidad de vida de todos.

Referencias bibliográficas

- Melmon and Morelli's, Clinical Pharmacology, Basic Principles in therapeutics. 3a. edición. 1992
- Velazquez. Farmacología. 14 edición. 1992
- Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. edición. 1990.
- Drug information . AHFS .1994
- The medical Letter, Medicamentos para la enfermedad de Parkinson, vol 35 N° 894, 51-54, abril 1993.
- Rang and Dale. Farmacología, 1992
- Clane D., Wood M. Treatment of Parkinson's Disease. N.Engl.J Med. 1993, 329:1021- 10278).
- Freed and col. Survival of dopaminergic neurons in fetal tissue grafts.N.Engl.J Med. 1995, 332:1163-4
- Kopin I. The Pharmacology of Parkinson's disease: An Update. Annu. Rev. Pharm. and Toxicol. 1993, 32 : 467-95, 1993
- Freed and col. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12-46 month after trasplantation for Parkinson's disease. N.Engl.J Med. 1992, 327: 1449-55.
- The Parkinson Study Group.Effects of derrenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. 1989. N.Engl.J Med. 321: 1364-71.
- Spencer D., Robbins R. and co workers. Unilateral trasplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. N.Engl.J Med. 1992, 327:1541-8; 1449-55.
- Parkinson's disease Research Group in the United Kindom. Comparisons of therapeutic effects os levodopa, selegiline and bromocriptine in patiens with early, mild Parkinson'disease: three year interin report. BMJ. 1993, 307: 469-72.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 01 19802

Clasificación Internacional (IPC): A 61 P ²⁵/₁₆

Concepto Técnico No. 450

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☒

Vía PCT (fase nacional)

☐

Cap. I

☐

Cap. II

☐

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 2 a 40

1.2. Reivindicaciones: Folios: 41 a 44
Folios: 108 a 110 Memorial de 11/01/2007
Folio: 159 Memorial de 29/02/2008

1.3. Prioridad: EP00104531 de 10/03/2000

1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 105 a 111 Memorial de 11/01/2007
Folios: 118 a 128 Memorial de 16/11/2007
Folios: 154 a 160 Memorial de 29/02/2008
Folios: 168 a 176 Memorial de 14/01/2009

2. Objeto de la Invención:

Título de la solicitud

"Nuevo uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano y sus sales aceptables para uso fisiológico"

Reivindicaciones

Reivindicación 1: Se reivindica una composición farmacéutica que comprende como principios activos:

(i) (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal fisiológicamente aceptable del mismo

(ii) L-Dopa

En combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Sustento Descriptivo

Se afirma que en contraste con el arte previo – es decir el compuesto buspirona – el compuesto (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es mucho más potente (30 veces) sobre el receptor 5-HT_{1A} con una IC₅₀ de 1nmol/L, con respecto a la buspirona de 30nmol/L. Además las sales del compuesto en mención muestran un antagonismo frente a los receptores de D₂, bajo dosis incrementadas, hecho éste que representan una ventaja adicional en comparación con los antagonistas convencionales de 5-HT_{1A} como la buspirona. Y es por el antagonismo D₂ que presenta el compuesto en mención que se disminuye el riesgo de las reacciones psicóticas y discinesia causadas por la estimulación de los receptores de serotonina, situación que causaba el problema técnico que pretende resolver la solicitud en estudio mediante la estimulación más selectiva de los receptores a través del antagonismo 5-HT_{1A} y la interacción el receptor D₃, el cual genera efectos ventajosos en el sistema extrapiramidal motor.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 P^{25/16}** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 10/03/2000, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US5767132	"Pyridyl chroman"	16/06/1998
D2	EP0707007	"Amino(tío)ether derivatives as CNS active agents"	17/04/1996

*Anterioridades D1 y D2 en los folios 129 a 147

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El señor solicitante mediante memorial de fecha 14/01/2009 pone de presente lo siguiente: *"(...) en la respuesta dada a la anterior acción oficial se accedió a todos y cada uno de los requerimientos formulados por su despacho y en consecuencia, el pliego reivindicatorio se modificó eliminando la reivindicación 2 y dejando solamente la reivindicación 1 frente a la cual ninguna objeción había sido formulada por su Despacho"*.

"Así entonces, mi representada tenía la expectativa legítima de que la patente le fuera otorgada sobre el nuevo pliego reivindicatorio, el cual habiendo sido estudiado no había generado objeción alguna a su despacho".

En razón a los argumentos del solicitante y previendo su repuesta, esta dependencia efectuó un cuarto requerimiento técnico de fondo (No. 2525) con el fin de precisar la afectación de los requisitos de patentabilidad derivada de las enseñanzas que el

estado del arte en sus documentos **US5767132** y **EP0707007** revelaba sobre la combinación de Sarizotán y análogos de Dopamina como Metil-Dopa.

Lo anterior, con el fin de que el solicitante tuviera la oportunidad de presentar objeciones frente a los argumentos de falta de altura inventiva esbozados por esta Dependencia en el requerimiento técnico mencionado.

Con relación a la expectativa legítima que aduce el señor solicitante con motivo de los requerimientos de fondo efectuados por esta Dependencia, es claro que el hecho de presentar una solicitud de patente de invención ya se acompaña de la expectativa del derecho pretendido. Por tanto, si bien es cierto esta Dependencia no consideró la falta de altura inventiva en el requerimiento técnico de fecha 2438 por error en la valoración del contenido de la cláusula 1 y en el traslado de los argumentos técnicos, esta situación se subsanó con el traslado de un cuarto requerimiento técnico cuyo objetivo central fue generar la oportunidad jurídica para que el solicitante presentara sus objeciones técnicas frente al resultado de la evaluación de nivel inventivo. Lo anterior, con el fin de no violar los derechos del solicitante y generar la oportunidad de defensa.

Sin embargo, la evaluación de requisitos de patentabilidad efectuada en virtud de los documentos técnicos D1 y D2 demuestran que la combinación reivindicada se deriva de manera evidente del estado del arte porque sólo modifica las características de un radical en la estructura de un agente dopaminérgico como L-Dopa.

- El señor solicitante continúa indicando lo siguiente: *"Este hecho no solamente afectó la legítima expectativa de mi representada de que le fuera otorgada la patente solicitada una vez modificada de acuerdo con lo requerido por el Examinador sino que le limitó el número de posibilidades de discutir con su Despacho esta objeción"*.

Con relación a la limitación que representa haber señalado la falta de altura inventiva de la composición farmacéutica que contiene la combinación de sustancias activas es preciso indicar que esta Dependencia realizó cuatro requerimientos técnicos con el fin de que la materia se presentara de la manera más clara y concisa. Y si bien es cierto sólo en la última oportunidad se evaluó el requisito de altura inventiva para la combinación de sustancias, también es cierto que dicho requisito no resulta subsanable toda vez que las publicaciones son claras al señalar la existencia de la combinación: Sarizotán – Agente dopaminérgico como Metil-Dopa, tal y como lo presentan los documentos D1 y D2.

De esta manera, esta Dependencia no pretendió limitar las posibilidades de discutir la objeción, por el contrario, los documentos estuvieron a disposición del solicitante desde el tercer requerimiento técnico cuando se evaluó el nivel inventivo de la forma de presentación comercial (kit), no obstante, hubiera pasado inadvertida la evaluación de nivel inventivo de las composiciones medicamentosas por error al estudiar el contenido de las publicaciones.

- El señor solicitante afirma lo siguiente con relación al problema técnico objetivo: *"El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de fabricar un medicamento para el tratamiento de los efectos adversos de las drogas contra el Parkinson sobre las afecciones extrapiramidales en el movimiento y/o para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (EPS) producidos por los neurolépticos"*.



- Y continúa señalando el solicitante: *"(...) es importante señalar que el técnico medio versado en la materia al combinar un fármaco anti-parkinsoniano agonista I (por ejemplo L-Dopa) y un antagonista II (Sarizotán) esperaría que los efectos de dichos fármacos se neutralizaran mutuamente, de tal modo que el efecto antiparkinsoniano del fármaco I podría reducirse o podría en conjunto anularse"*.

Sobre este aspecto en particular es preciso aclarar que las sustancias con actividad farmacológica de origen sintético se denominan fármacos y el término droga se ha destinado exclusivamente para identificar una mezcla de sustancias provenientes de un extracto vegetal o de origen inorgánico.

Con relación al problema técnico y a la solución aportada por el solicitante es preciso señalar que a partir de la divulgación presentada no es posible concluir el salto cualitativo en la regla técnica que se atribuye el solicitante cuando afirma que su invención reduce los efectos secundarios causados por el fármaco anti-parkinsoniano (L-Dopa), dado que el estado del arte ya señalaba la posibilidad de que Sarizotán redujera los efectos dopaminérgicos causados por sustancias afines a estos receptores, tan es así que se encontraba disponible la combinación Sarizotán : Metil-Dopa.

Este hecho permite concluir que el efecto inesperado relacionado con la disminución de efectos colaterales no se atribuye solamente a la actividad de la combinación Sarizotán con L- Dopa, contrario sensu, el compuesto Sarizotán lo presenta con cualquier clase de dopaminérgico pero en especial, según las publicaciones del estado del arte, se presenta con Metil-Dopa (ver folio 136 columna 2 del antecedente D1).

Por consiguiente, con la claridad sobre los principios de equivalencia biológica o bioisosterismo y el hecho visible de la analogía estructural entre los compuestos que combina el estado del arte y los que reivindica el solicitante resulta incontrovertible la equivalencia química funcional, estructural y terapéutica producto de las combinaciones analizadas.

- El señor solicitante afirma lo siguiente con respecto al documento D2: *"D2 no sugiere que el Metil-dopa se pueda reemplazar por otro antagonista I como L-Dopa y/o que los efectos colaterales del antagonista I (L-Dopa) se podrían ver reducidos administrando simultáneamente Sarizotán"*.

Y continúa afirmando: *"(...) debido a que los documentos D1 y D2 citados por su Despacho no divulgan específicamente la composición revelada en la presente solicitud de patente, y además dicha composición presenta un efecto inesperado (reducción de los efectos colaterales del antagonista I), la materia reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva"*.

Como se señaló en la oportunidad jurídica, la única diferencia estructural entre Metil-Dopa y L-Dopa (es decir, el segundo componente de la combinación farmacológica) estriba en la incorporación de un grupo metilo dentro de la cadena del grupo farmacofórico. Sin embargo, dicha diferencia no precisa ningún efecto inesperado que se hubiere comprobado técnicamente por el solicitante en la divulgación allegada a esta Dependencia, por el contrario, la literatura básica sobre aminas con actividad dopaminérgica da cuenta de su equivalencia biológica.

Y contrario a lo afirmado por el solicitante, en la divulgación que acompaña el documento D1 se indica que los derivados de fórmula (I), dentro de los que se

El presente informe tiene por objeto informar a la Junta de Gobierno de la Universidad de la Habana sobre el estado de la investigación científica y tecnológica que se está realizando en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías.

En el presente informe se describen los trabajos realizados en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1980.

Los trabajos realizados en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1980, se describen en el presente informe. Los trabajos se realizaron en el Departamento de Física de la Universidad de la Habana, en el Laboratorio de Física de Partículas Elementales, y en el Laboratorio de Física de Altas Energías.

Los trabajos realizados en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1980, se describen en el presente informe. Los trabajos se realizaron en el Departamento de Física de la Universidad de la Habana, en el Laboratorio de Física de Partículas Elementales, y en el Laboratorio de Física de Altas Energías.

Los trabajos realizados en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1980, se describen en el presente informe. Los trabajos se realizaron en el Departamento de Física de la Universidad de la Habana, en el Laboratorio de Física de Partículas Elementales, y en el Laboratorio de Física de Altas Energías.

Los trabajos realizados en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1980, se describen en el presente informe. Los trabajos se realizaron en el Departamento de Física de la Universidad de la Habana, en el Laboratorio de Física de Partículas Elementales, y en el Laboratorio de Física de Altas Energías.

Los trabajos realizados en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1980, se describen en el presente informe. Los trabajos se realizaron en el Departamento de Física de la Universidad de la Habana, en el Laboratorio de Física de Partículas Elementales, y en el Laboratorio de Física de Altas Energías.

Los trabajos realizados en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1980, se describen en el presente informe. Los trabajos se realizaron en el Departamento de Física de la Universidad de la Habana, en el Laboratorio de Física de Partículas Elementales, y en el Laboratorio de Física de Altas Energías.

Los trabajos realizados en el área de la física de partículas elementales, en particular en el campo de la física de altas energías, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1980, se describen en el presente informe. Los trabajos se realizaron en el Departamento de Física de la Universidad de la Habana, en el Laboratorio de Física de Partículas Elementales, y en el Laboratorio de Física de Altas Energías.

encuentra Sarizotán, son capaces de modificar la acumulación de DOPA en el cuerpo estriado y de 5-HTP en el núcleo de rafé¹. Así un experto en la materia con fundamento en los conocimientos básicos sobre el mecanismo de acción de los agentes dopaminérgicos está en capacidad de concluir que dicho efecto no sólo se predica de la combinación Sarizotán con DOPA, sino de cualquier agente análogo estructural como es el caso de la metil-dopa, presentará un comportamiento similar al combinarse con Sarizotán, máxime si tiene en cuenta que la 3-O-metildopa puede llegar a ser un producto del metabolismo de la levodopa o L-dopa.

Por otra parte, si los antecedentes divulgaran específicamente la composición se habría afectado la novedad de la misma, y en razón a que los antecedentes divulgan la combinación de análogos químicos, funcionales y biológicos de L-Dopa como es el caso de metil-Dopa con Sarizotán es que se afecta la altura inventiva de la combinación.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición definidas en el pliego reivindicatorio y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el arte previo.

El señor solicitante reivindica una composición farmacéutica que comprende como principios activos:

- (i) (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- (ii) L-Dopa

¹ DOPAMINA

La dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina) es el precursor metabólico inmediato de la noradrenalina y de la adrenalina, es un neurotransmisor central de importancia particular en la regulación del movimiento.

METIL-DOPA

La metil-Dopa (α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina) es un agente agonista adrenérgico α_2 -selectivo, razón por la cual se metaboliza en α -metilnoradrenalina en el encéfalo y se cree que este compuesto activa a los receptores α_2 -adrenérgicos centrales y disminuye la presión arterial.

La metil-dopa se sintetizó como un análogo de la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) diseñada para inhibir de manera competitiva la enzima aminoácido L-aromático descarboxilasa que actúa en la vía biosintética de las catecolaminas.

L-DOPA

Es la forma levógira de la 3-4 dihidroxifenilalanina. Se sintetiza a partir de la L-tirosina por acción de la tirosin-hidroxilasa, que necesita una tetrahidropteridina, O_2 y Fe^{++} como cofactores. La L-Dopa es a su vez un sustrato de la Dopa-decarboxilasa

La Levodopa es transportada a través de la barrera hematoencefálica por un transportador de aminoácidos grandes neutros sodio dependiente y saturable. Puede existir competencia entre levodopa y otros aminoácidos. Una vez en SNC la levodopa es decarboxilada a dopamina a nivel de las terminales dopaminérgicas.

Aproximadamente un 10% de L-Dopa se transforma en 3-O-metildopa por acción de la COMT (catecol- O - metiltransferasa). Este metabolito tiene una vida media prolongada (15 hs) y tiende a acumularse más que la L-Dopa en tratamientos crónicos. La 3-Ometildopa atraviesa la barrera hematoencefálica usando el mismo transportador que la L-Dopa y puede limitar el ingreso de esta en tratamientos prolongados.

[illegible]

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

609 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637-1508

(773) 936-3200

www.lib.uchicago.edu

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

[illegible][illegible]

1. The first part of the document is a list of names and their corresponding addresses. The names are listed in a column on the left, and the addresses are listed in a column on the right. The names are: John Doe, Jane Smith, and Bob Johnson. The addresses are: 123 Main St, 456 Elm St, and 789 Oak St.

123

100

5 20 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000

172

[illegible]

10

The first of these is the fact that the
 Government has been unable to secure
 the necessary funds to carry out its
 policy of non-interference in the
 internal affairs of the Republic of
 China. This has been due to the
 fact that the Government has been
 unable to secure the necessary funds
 to carry out its policy of non-
 interference in the internal affairs
 of the Republic of China.

10

1. The first part of the document is a list of names and their corresponding addresses. The names are listed in a single column, and the addresses are listed in a single column. The names are: John Doe, Jane Doe, and John Doe. The addresses are: 123 Main Street, 456 Main Street, and 789 Main Street.

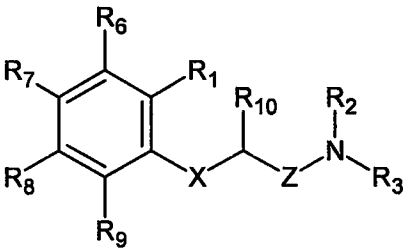
1. The first step in the process of the investigation is the identification of the problem. This is done by the investigator, who is usually a member of the research team. The investigator will identify the problem by looking at the data and trying to find out what is going on.

En combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Documento D1:

La publicación **D1** hace referencia a compuestos derivados del núcleo de la fórmula (I), a continuación relacionado, como es el caso del activo (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano (Sarizotán), el cual, puede formularse en composiciones farmacéuticas en dosis aproximadas entre 0,2 y 500mg – ver columna 21 líneas 6 a 8 del folio146 -.

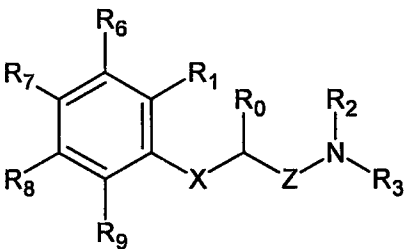


En dicho documento también se señalan composiciones farmacéuticas constituidas por estructuras que responden a la fórmula (I) las cuales pueden formularse en combinación con Metil-dopa para el tratamiento de desordenes del sistema nervioso central como depresión y/o psicosis e incluso hipertensión (ver columna 10 líneas 1 a 4 del folio 140).

En el folio 136 del antecedente **D1** se indica que los compuestos que responden a la estructura (I) modifican la acumulación de dopamina en el cuerpo estriado, por ende de la modulación de los efectos dopaminérgicos.

Documento D2:

La publicación **D2** hace referencia a compuestos amino-tio-éter derivados que presentan la siguiente estructura:



Dentro de los que se cuenta el compuesto 1N-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil]-N-(2-cromanil-metil)-amina del ejemplo 5 – Sarizotán -, el cual junto con Metil-dopa pueden constituir composiciones farmacéuticas destinadas para el tratamiento de la tensión, depresión y/o psicosis (ver folio 130 del antecedente **D2**).

Evaluación de Diferencias Técnicas:

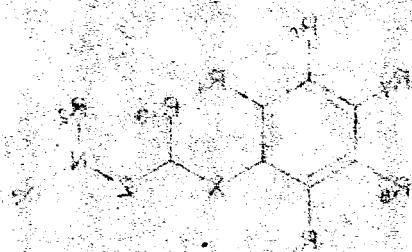
Tabla 1.

Materia Reivindicada (folio 159)	D1 (folio 130)	D2 (folio 130)
Composición farmacéutica de:	Preparaciones farmacéuticas de:	Composiciones medicamentosas de:
(R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano (Sarizotán)	Compuestos de fórmula (I) como Sarizotán	Compuestos de fórmula (I) como Sarizotán
L-Dopa	Metil-Dopa	Metil-Dopa

Como se observa, existen composiciones que contienen el compuesto Sarizotán en

En combinación con uno o más compuestos...
 El estado del arte previo a la invención...
 Documentos

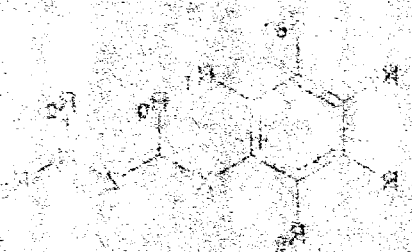
El presente documento describe...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...



El presente documento describe...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...

El presente documento describe...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...

El presente documento describe...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...



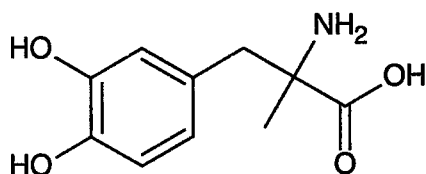
El presente documento describe...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...

Resumen de la invención

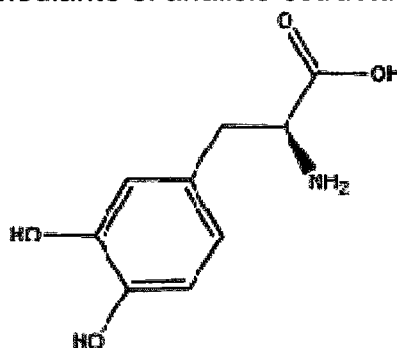
Título	Número de la invención	Fecha de la invención
Resumen de la invención	Resumen de la invención	Resumen de la invención
Resumen de la invención	Resumen de la invención	Resumen de la invención
Resumen de la invención	Resumen de la invención	Resumen de la invención

El presente documento describe...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...
 La invención se refiere a...
 El compuesto de la invención...

combinación con principios activos como Metil-dopa, compuesto análogo estructural de la L-dopa, tal y como puede observarse mediante el análisis estructural:



Metil-dopa



L-Dopa

Y siendo que ésta constituye la única diferencia técnica existente entre las características que definen las composiciones reclamadas por el interesado y la materia que revela el estado del arte, es posible concluir que dicha diferencia resulta irrelevante para efecto de la valoración de la altura inventiva dado que un conocedor de la materia había podido anticipar las composiciones reclamadas mediante un análisis de relación estructura- actividad entre la L-dopa y la Metil-dopa.

Del efecto técnico y el problema técnico objetivo:

El problema técnico planteado estriba en la necesidad de diseñar y formular una composición farmacéutica que disminuya los efectos secundarios de fármacos dopaminérgicos como Levodopa durante el tratamiento del Parkinson, en especial las afecciones extrapiramidales en el movimiento producidos por los neurolépticos.

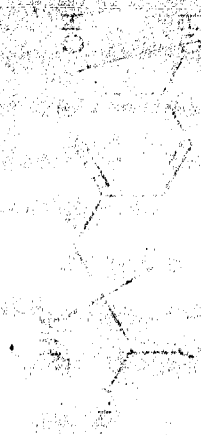
De acuerdo con el sustento descriptivo que acompaña la solicitud, el activo Sarizotán es el encargado de modular los efectos adversos causados por la dopamina, tal es el caso de la discinesia y la psicosis. En este sentido, sus efectos se conservarán aunque se combine con el agente dopaminérgico Metil-dopa, ya que el mecanismo de acción de Sarizotán tiene que ver exclusivamente con la modulación agonista del receptor 5-HT1A, es decir, con la reducción de los efectos adversos originados en la terapia dopaminérgica para el tratamiento del Parkinson.

En consecuencia, la reducción en la acumulación de DOPA es la responsable de la reducción de dichos efectos adversos originados por la dosificación del agente dopaminérgico y en razón a que el activo Sarizotán lo genera por su mecanismo de acción particular, la presencia del grupo químico metilo en la estructura de la dopamina no obsta para que se produzca la misma reducción de efectos adversos que con la levodopa.

El mismo documento D1 señala de manera contundente que los derivados de fórmula (I), como Sarizotán, son capaces de modificar la acumulación de DOPA en el cuerpo estriado y de 5-HTP en el núcleo de rafé (ver columna 2 folio 136 documento D1). Y la bibliografía básica sobre el mecanismo de acción de las aminas simpaticomiméticas ha señalado en repetidas oportunidades el comportamiento análogo de estructuras como levodopa y metil-dopa que aumentan el tono dopaminérgico, uno de los efectos requeridos en el tratamiento del Parkinson. Así al combinar Sarizotán con L-Dopa o Sarizotán con Metil-Dopa es de esperarse la reducción de los efectos secundarios, toda vez que la actividad específica de Sarizotán ya había sido divulgada en el antecedente D1 y la modulación en la acumulación de dopamina constituye un efecto propio de la actividad de Sarizotán.

10

[The page contains faint, illegible markings or bleed-through from the reverse side.]

[illegible]

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE
LIBRARY OF THE
BOSTON PUBLIC LIBRARY
ASTOR LENOX TILDEN FOUNDATION
100 NASSAU ST.
NEW YORK

1. The first part of the document is a list of names and their corresponding addresses. The names are listed in the left column, and the addresses are listed in the right column. The names are: John Doe, Jane Smith, and Bob Johnson. The addresses are: 123 Main St, 456 Elm St, and 789 Oak St.

2. The second part of the document is a table with two columns. The first column is labeled "Name" and the second column is labeled "Address". The table contains the following data:

Name	Address
John Doe	123 Main St
Jane Smith	456 Elm St
Bob Johnson	789 Oak St

3. The third part of the document is a paragraph of text. It describes the purpose of the document and the information it contains. It states that the document is a list of names and addresses, and that it is intended to be used for mailing purposes.

4. The fourth part of the document is a list of names and their corresponding addresses. The names are listed in the left column, and the addresses are listed in the right column. The names are: John Doe, Jane Smith, and Bob Johnson. The addresses are: 123 Main St, 456 Elm St, and 789 Oak St.

5. The fifth part of the document is a table with two columns. The first column is labeled "Name" and the second column is labeled "Address". The table contains the following data:

Name	Address
John Doe	123 Main St
Jane Smith	456 Elm St
Bob Johnson	789 Oak St

6. The sixth part of the document is a paragraph of text. It describes the purpose of the document and the information it contains. It states that the document is a list of names and addresses, and that it is intended to be used for mailing purposes.

7. The seventh part of the document is a list of names and their corresponding addresses. The names are listed in the left column, and the addresses are listed in the right column. The names are: John Doe, Jane Smith, and Bob Johnson. The addresses are: 123 Main St, 456 Elm St, and 789 Oak St.

8. The eighth part of the document is a table with two columns. The first column is labeled "Name" and the second column is labeled "Address". The table contains the following data:

Name	Address
John Doe	123 Main St
Jane Smith	456 Elm St
Bob Johnson	789 Oak St

9. The ninth part of the document is a paragraph of text. It describes the purpose of the document and the information it contains. It states that the document is a list of names and addresses, and that it is intended to be used for mailing purposes.

10. The tenth part of the document is a list of names and their corresponding addresses. The names are listed in the left column, and the addresses are listed in the right column. The names are: John Doe, Jane Smith, and Bob Johnson. The addresses are: 123 Main St, 456 Elm St, and 789 Oak St.

[illegible]

Ahora bien, los fármacos ejercen sus acciones biológicas como resultado de su interacción con determinadas estructuras celulares (es decir, los receptores) y para que dos compuestos sean considerados bioequivalentes, será preciso que exista entre ellos la máxima relación de analogía en cuanto a propiedades estéricas, polares, químicas y físicas, responsables de tal interacción.

En el caso de la Metil-dopa y la L-dopa es importante reiterar que las moléculas sólo difieren en la presencia de un grupo químico pero conservan el mismo número de electrones periféricos, en este sentido, ejercerán el mismo efecto terapéutico y por consiguiente, se comportarán de la misma forma en la modulación de los receptores Dopaminérgicos.

Adicionalmente, un indicio de falta de altura inventiva constituye el intercambio de material por otro análogo conocido, situación que ocurre cuando se intercambia levodopa por metil-dopa –equivalentes estructurales - en la combinación con Sarizotán.

En suma, a partir de las enseñanzas de cualquiera de los documentos **D1** ó **D2** es posible derivar las características técnicas esenciales de la combinación farmacológica reclamada y por ende cada uno de los documentos relacionados constituyen anticipaciones técnicas que dan cuenta de la falta de altura inventiva de la materia reivindicada y del incumplimiento del artículo 18 de la norma andina.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** la reivindicación: 1 (folio: 159)

Bogotá, D.C., 17/02/2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 450	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
--------------------------	---

