SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-189356- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 14:36:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** Mejorando la estabilidad postural y las funciones incidentales en pacientes

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Chelsea Therapeutics

DOMICILIO Estados Unidos de América

74. **APODERADO** Juan Carlos Uribe Restrepo

22. **BOGOTÁ, D.C.,** Agosto 28 / 2014

(FORMA P-10)

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-189356- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 14:36:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

ication

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1 TIPO DE SOLICITUD

☑ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☑ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/ US2013/023828 **Fecha** 30/01/2013

Publicación Internacional No. WO 2013/116325 A1 **Fecha** 08/08/2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

MEJORANDO LA ESTABILIDAD POSTURAL Y LAS FUNCIONES INCIDENTALES EN PACIENTES

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61K 31/198 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1	CHELSEA THERAPEUTICS, INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN : 3530 TORINGDON WAY, OFICINA 200, CHARLOTTE, CAROLINA DEL NORTE 28277 No. TELÉFONO
CIUDAD CHARLOTTE CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO CAROLINA DEL NORTE NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
PAÍS DE RESIDENCIA ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	HEWITT	ARTHUR L.	ESTADOUNIDENSE
2	SCHWIETERMAN	WILLIAM	ESTADOUNIDENSE
3	SZAKACS	CAMERON	ESTADOUNIDENSE
4	ROWSE	GERRY	ESTADOUNIDENSE
5	CIOFFI	CHRISTOPHER	ESTADOUNIDENSE

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CAROLINA DEL NORTE	CHARLOTTE	8031 PEMSWOOD STREET CHARLOTTE, CAROLINA DEL NORTE 28277
2	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CAROLINA DEL NORTE	ALABAMA	3901 POINT ROAD MOBILE, ALABAMA 36619
3	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CAROLINA DEL NORTE	CHARLOTTE	10311 GUNNISON LANE CHARLOTTE, CAROLINA DEL NORTE 28277
4	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CAROLINA DEL NORTE	WAXHAW	111 ABBOTSBURY COURT WAXHAW, CAROLINA DEL NORTE 28173
5	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CAROLINA DEL NORTE	CHARLOTTE	360 VIBURNUM WAY COURT CHARLOTTE, CAROLINA DEL NORTE 28208

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☑ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
URIBE RESTREPO	JUAN CARLOS	C.C . 79.159.313 T.P . 54.493

DIRECCIÓN CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTA, D.C., COLOMBIA No. TELÉFONO 6019660
CIUDAD BOGOTÁ. D.C. COLOMBIA CORREO ELECTRÓNICO tum@tumnet.com
PAÍS COLOMBIA No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

2

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ■ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/592,755	31/01/2012
2			
3			

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☑ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☑ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☑ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☑ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO | **N°** | **Fecha**

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☑ Descripción — N° de folios:
2. ☑ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 30
3. ☑ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☑ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☑ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☑ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☑ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

3

	16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. **17.** ☑ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	NUMERO DE RADICACIÓN
☑ Patente de invención		

☐ Patente de Modelo de Utilidad	FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3				
4				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2				
3				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	ROBERTS	MICHAEL J.	ESTADOUNIDENSE
7.			
8			
9.			
10.			
11			
12			

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	7805 PEMSWOOD STREET CHARLOTTE, CAROLINA DEL NORT, 28277	CHARLOTTE	CAROLINA DEL NORTE	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
7.				
8				
9.				
10				
11.				
12.				

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4				
5.				
6				
7				
8.				
9				
10.				

MEJORANDO LA ESTABILIDAD POSTURAL Y LAS FUNCIONES INCIDENTALES EN PACIENTES

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención está dirigida a composiciones, sistemas y métodos para mejorar la estabilidad postural en pacientes. Más particularmente, las composiciones, los sistemas y los métodos de la solicitud comprenden la administración de droxidopa a los pacientes. Además, la solicitud está dirigida a mejorar las funciones incidentales a la estabilidad postural, incluyendo la capacidad de estar de pie, permanecer de pie, y resistir las caídas.

ANTECEDENTES

Las caídas son una causa importante de lesiones accidentales que pueden afectar muchas poblaciones de pacientes. En particular, el caerse puede ser comórbido con diversas enfermedades crónicas, particularmente enfermedades que pueden ser caracterizadas por la inestabilidad postural.

La enfermedad de Parkinson ("EP") es un ejemplo de una enfermedad crónica en la cual las caídas pueden ser una característica importante incapacitante de la condición, aunque la epidemiologia de las caídas en la EP es ampliamente desconocida dentro de la técnica. Ver Bloem y otros (2001), *Revista de Neurología, 248*, páginas 950 a 958, el cual es incorporada en el presente como referencia. Las pruebas han indicado que las caídas son muy comunes entre los pacientes con EP, inclusive relativamente temprano en el curso de la enfermedad. Los estimativos muestran que entre el 40% y el 70% de los pacientes con EP se caen cada año, con un tercio que se cae de manera repetitiva. Ver Balash y otros (2005), *Revista de Neurología, 252*, páginas 1310 a 1315, el cual es incorporada en el presente como referencia. Por otra parte, la incidencia en las caídas puede ser incluso mayor de lo que se ha reconocido con anterioridad debido a pocos reportes y/o a lo que se ha denominado "amnesia para las caídas" que puede ocurrir en pacientes con EP que tienen una discapacidad cognitiva.

Los datos de las pruebas han indicado que la eliminación de riesgos externos de caídas (por ejemplo, las escaleras, muebles muy cercas los unos de los otros, etc.) puede eliminar únicamente una minoría de caídas en los pacientes con EP debido a que dichos pacientes tienden a sufrir de una alta proporción de caídas intrínsecas que no se encuentran relacionadas con riesgos ambientales. En sus pruebas, Bloem y otros encontraron que los pacientes comúnmente tenían caídas de centro de masa (en la mayoría de las veces mientras se daban la vuelta), lo cual sugiere que un desorden de equilibrio subyacente fue el causante de la mayoría de las caídas. En las pruebas de Ashburn y otros (2008), *Discapacidad y Rehabilitación*, 30 (16): 1205 a 1212, el cual es incorporado en el presente como referencia, el uso de diarios de las caídas por parte de los pacientes con EP indicó que el 45% de las caídas ocurrió cuando el paciente estaba caminando, volteándose, subiendo o bajando escalones, o cargando algo de uno lugar a otro; 32% de las caídas ocurrió cuando el paciente estaba de pie, tal como cuando se estaba inclinando

hacia adelante o tratando de alcanzar un objeto, lavándose, vistiéndose o llevando a cabo cualquier otra tarea diaria; 21% de las caídas ocurrió cuando un paciente se estaba transfiriendo, tal como hacia o desde una silla, un carro, una cama, o un baño; y 2% de las caídas ocurrió cuando los pacientes se resbalaban de manera no intencional por fuera de una silla o se salían de la cama. Las pruebas indicaron que la causa subyacente de la mayoría de las caídas estando de pie (69%) fue la pérdida del equilibrio. Por otra parte, el quedarse paralizado, la festinación o una pierna que no se mueve como es esperado únicamente representaron alrededor de 5% cada una de las caídas registradas. En aún otra prueba realizada por Matinolli y otros (2011), *Acta Neurológica Scandinávica, 123*: 193 a 200, la cual es incorporada en el presente como referencia, 25% de las personas que se caían de manera recurrente en un seguimiento de dos años presentaron un bloqueo en la marcha; sin embargo, 51% de las personas que se caían de manera recurrente reportaron caídas no relacionadas con el bloqueo en la marcha. Además, 59% de las personas que se caían de manera recurrente sufrían de hipotensión ortostática neurogénica ("NOH", por sus siglas en inglés) y 47% de las personas que se caían de manera no recurrente sufrían de NOH. Las pruebas realizadas por Bloem y otros sugirieron que la medicación contra el Parkinson no reducía los problemas de equilibrio debido a que dos tercios de las caídas en el estudio ocurrieron cuando los pacientes consideraban que sus síntomas estaban bien controlados (por ejemplo, con levodopa y/o un agonista de dopamina, tal como apomorfina). Esto es consistente con el estudio realizado por Matinolli y otros, en donde el 86% de las personas que se caían de manera recurrente estaban tomando levodopa como un medicamente contra el Parkinson. Matinolli y otros concluyeron que las personas que se caían de manera recurrente presentaban un balanceo postural incrementado cuando se comparaban con las personas que no se caían de manera recurrente, y otros estudios han sugerido que la inestabilidad postural en la EP es resistente a la farmacoterapia convencional. Ver Bloem y otros (1996), *Desordenes del Movimiento, 11*: 509 a 521; Bonnet y otros. (1987), *Neurología, 37*: 1539 a 1542; y Klawans, HL (1986), *Desordenes del Movimiento, 1*: 187a 192, las cuales son incorporadas en el presente como referencia.

En particular, en una prueba realizada por Koller y otros, (1989), *Neurofarmacología Clínica, 2*: 98 a 105, la cual es incorporada en el presente como referencia, 38% de los pacientes con EP sufrieron caídas, y 13% se cayó más de una vez por semana. La hipotensión postural fue poco común y no se correlacionó con las caídas en este estudio; sin embargo, las caídas sí se correlacionaron con la inestabilidad postural, la bradiquinesia, y la rigidez pero no con los temblores. La frecuencia de las caídas en esta prueba estuvo correlacionada únicamente con la severidad de la inestabilidad postural en la EP. Por otra parte, las personas que se cayeron de manera recurrente y la inestabilidad postural no cambiaron por la terapia dopaminérgica, aunque algunas personas que se cayeron de manera recurrente con dificultades en la marcha y bradiquinesia mejoraron con la terapia de levodopa. La conclusión de este estudio fue que las caídas frecuentes son causadas por la inestabilidad postural, que dicha inestabilidad no es

reversible con terapia dopaminérgica (por ejemplo, con levodopa), y que las caídas en la EP en general no responden bien a la terapia con fármacos.

Aunque la levodopa ha sido utilizada durante muchos años como una terapia para los pacientes con EP, se ha reconocido que algunos síntomas de la EP no responden a la terapia con levodopa, y esto puede ser atribuido a una amplia neurodegeneración diferente a la de las neuronas de dopamina. Debido a que la terapia con levodopa no proporciona un efecto significativo en todos los síntomas de la EP, se han llevado a cabo investigaciones previas para encontrar terapias alternativas. Por ejemplo, Narabayashi y otros (*Procedimientos de la Academia de Japón*, 57, Serie B, No.9, 351-354 (1981)) indicaron que algunos síntomas de la EP pueden deberse a una disfunción del sistema nervioso de la norepinefrina. Para activar el sistema nervioso de la norepinefrina, la droxidopa fue administrada a los pacientes con EP que sufrían de "bloqueo de la marcha", y se reportó un efecto beneficioso. Estudios adicionales llevaron a la aprobación de la droxidopa para uso en Japón (ver Narabayashi y otros, "Evaluación clínica" vol. 15 (No. 3) 423 - 457(1987): Evaluación Clínica, 15: 423 - 457, 1987, Oct.). Sin embargo, la tasa de eficacia de la droxidopa en el bloqueo de la marcha no fue necesariamente alta en los estudios reportados. En la guía de enfermedades de la Sociedad Neurológica Japonesa, la droxidopa es considerada como un medicamento a ser opcionalmente tratado en pacientes con EP. No obstante, la efectividad de la droxidopa en el bloqueo de la marcha ha sido previamente cuestionada (ver Quinn y otros, "La administración aguda de DL-treo DOPS no afecta el fenómeno del bloqueo en los pacientes con Parkinson", *Neurología*, 1984, 34:149).

La reducción en las caídas es deseable debido a la alta proporción de consecuencias adversas las cuales incluyen lesiones en los tejidos blandos, huesos rotos, o miedo a caídas futuras, lo cual puede llevar a una restricción auto impuesta de la actividad física e inclusive un aislamiento social. Por consiguiente, persiste una necesidad en la técnica de intervenciones adicionales para reducir las caídas, particularmente en pacientes con EP, y más particularmente de intervenciones que sean seguras y que puedan ser fácilmente introducidas a una amplia población de pacientes, yal como una terapia con medicamentos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona composiciones, sistemas, y métodos para reducir las caídas en pacientes, particularmente en pacientes con una historia de caídas y/o pacientes con una enfermedad o condición subyacente que cause una tendencia o propensión a las caídas. Más particularmente, los pacientes sujetos de la presente invención pueden incluir pacientes sujetos a la caracterización de la severidad de una condición relacionada con caídas. Por ejemplo, los pacientes que pueden ser tratados de acuerdo con la presente invención incluyen pacientes con enfermedad de Parkinson ("EP D"), y la severidad de la EP puede ser caracterizada a través de escalas de evaluación, tal como la escala de evaluación de Hoehn y Yahr y las versiones de la

Hoja en blanco

Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson ("UPDRS", por sus siglas en inglés).

Las composiciones, los sistemas, y los métodos de la invención específicamente pueden comprender la administración de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Las composiciones, los sistemas, y los métodos en general comprenden droxidopa como el único agente activo. En la alternativa, la droxidopa puede ser administrada en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Aunque la presente invención puede ser descrita en el presente en relación con el tratamiento de pacientes con EP, se entiende que las composiciones, los sistemas y los métodos para reducir las caídas en pacientes pueden hacerse extensivas a cualquier paciente o población de pacientes que sufra de una enfermedad o condición en la cual las caídas recurrentes son una característica de la misma. Debido a que las caídas recurrentes son un síntoma reconocido de la EP, particularmente en los pacientes que sufren de hipotensión ortostática neurogénica ("NOH"), la presente divulgación particularmente describe la invención en relación con esta condición o combinación de condiciones. Se pretende, sin embargo, que el presente asunto abarque condiciones adicionales, tal como se anotó con anterioridad.

En ciertas incorporaciones, la invención puede proporcionar un método para reducir las caídas en un paciente con EP, particularmente un paciente con EP que sufre de NOH. Específicamente, el método puede comprender administrar al paciente una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Dicha reducción en las caídas puede ser mostrada por una reducción posterior a la administración en el número medio de caídas por paciente por semana en comparación al número medio de punto de referencia de caídas por paciente por semana antes de la administración de la droxidopa. Por ejemplo, el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana puede ser reducido en por lo menos 20%, en por lo menos 50% o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente. El número de caídas de pacientes puede ser identificado con base en una presentación de reportes por parte del paciente, como por ejemplo a través de un diario electrónico.

En algunas incorporaciones, la reducción en las caídas puede estar acompañada por una reducción en la inestabilidad postural. En particular, la reducción en la inestabilidad postural puede ser identificable a través de una escala de evaluación reconocida en la técnica. Por ejemplo, la reducción en la inestabilidad postural puede ser mostrada por una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de

punto de referencia antes de la administración de la droxidopa. Específicamente, la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración puede ser mejorada en por lo menos 0.2 puntos, por lo menos 0.3 puntos, por lo menos 0.4 puntos, o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente.

Como otro ejemplo, la reducción en las caídas puede estar acompañada por una reducción en la severidad de los síntomas motores y/o no motores relacionados con la EP según son medidos por la escala UPDRS. Específicamente, dicha reducción en las caídas puede ser mostrada por medio de una puntuación en la UPDRS para un paciente que ha mejorado en comparación con una puntuación en la UPDRS de punto de referencia antes de la administración de la droxidopa. Más particularmente, la puntuación en la UPDRS posterior a la administración puede ser mejorada en por lo menos 4 puntos, por lo menos 10 puntos o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente.

En incorporaciones adicionales, la invención puede proporcionar un método para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con EP. Más particularmente, dicha mejoría puede ser en un paciente con EP que presente una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia que es indicativa de una inestabilidad postural. Una puntuación mínima indicativa de inestabilidad postural, por ejemplo, puede ser una puntuación de por lo menos 0.5, por lo menos 1.0 u otro valor tal como es descrito por otra parte en el presente. El método específicamente puede comprender administrar al paciente una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, la administración es tal que una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente ha mejorado en comparación con una puntuación de punto de referencia. Por ejemplo, dicha puntuación puede ser mejorada en por lo menos 0.2 puntos, por lo menos 0.3 puntos, por lo menos 0.4 puntos o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente.

En aún otras incorporaciones, la invención puede proporcionar un método para mejorar la severidad de los síntomas motores y/o no motores en un paciente con EP, particularmente un paciente con EP que presente una puntuación de punto de referencia en la UPDRS indicativa de síntomas motores y/o no motores relacionados con la EP. Dicho método puede comprender administrar al paciente una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, la administración es tal que una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente ha mejorado en comparación con una puntuación de punto de referencia. La puntuación en la UPDRS puede específicamente ser mejorada en por lo menos 5 puntos, por lo menos 10 puntos, o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente.

En algunas incorporaciones, las composiciones, los sistemas, y los métodos de la invención pueden comprender el uso de droxidopa en alguna combinación con uno o más

agentes activos adicionales. Cualquier agente activo adicional que sea reconocido como apropiado para administración a un paciente que sufre de caídas recurrentes, tal como un paciente con EP, más particularmente un paciente con EP que sufre de NOH, puede ser combinado con droxidopa de acuerdo con la presente invención. En incorporaciones específicas, agentes activos ejemplares para dicha combinación pueden incluir compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

Cuando uno o más agentes activos adicionales son utilizados con la droxidopa de acuerdo con la presente invención, el uno o más agentes activos, en algunas incorporaciones, pueden ser administrados con la droxidopa en una única composición farmacéutica. En otras incorporaciones, el uno o más agentes activos adicionales pueden ser administrados de manera separada de la droxidopa. La forma en la cual los agentes activos son administrados también puede variar de acuerdo con la invención. Por ejemplo, en ciertas incorporaciones, la droxidopa puede ser administrada en una forma de liberación sostenida, una forma de liberación controlada, o una forma de liberación inmediata. En otras incorporaciones, la droxidopa específicamente puede ser administrada en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo. Otras formas adicionales de administración pueden ser previstas, tal como es revelado de otra manera en el presente.

En incorporaciones adicionales, la presente revelación puede proporcionar una composición que comprende una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP) que presenta síntomas de inestabilidad postural. Más particularmente, la inestabilidad postural mejorada puede estar definida a través de una reducción en las caídas. En incorporaciones adicionales, la inestabilidad postural puede estar definida a través de una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia indicativa de la inestabilidad postural, y la mejora en la inestabilidad postural puede estar definida por una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia. En incorporaciones adicionales, la inestabilidad postural puede estar definida por una puntuación de punto de referencia en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y la mejoría en la inestabilidad postural puede estar definida por una puntuación en la UPDRS posterior a la administración que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia. Dichas composiciones pueden comprender uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y

combinaciones de los mismos. Por otra parte, la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma pueden estar en una forma de liberación sostenida, una forma de liberación controlada o una forma de liberación inmediata. En particular, la droxidopa puede estar en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Habiendo descrito la invención en términos generales, se hará ahora referencia a los dibujos que se acompañan en donde:

La FIGURA 1 es una gráfica que ilustra el número total de caídas de pacientes en el estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 2 es una gráfica que ilustra el número de caídas por paciente por semana en el estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 3 es una gráfica que ilustra la distribución acumulativa de caídas de pacientes con el tiempo en el estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 4 es una gráfica que ilustra el número de caídas de pacientes reportadas en el estudio descrito en el Ejemplo 1 como un análisis de sensibilidad del análisis completo establecido con los dos pacientes con el número más alto de caídas excluidos de cada grupo de tratamiento;

La FIGURA 5 es una gráfica que ilustra el número de caídas de pacientes por semana reportadas en el estudio descrito en el Ejemplo 1 como un análisis de sensibilidad del análisis completo establecido con los cinco pacientes con el número más alto de caídas excluidos de cada grupo de tratamiento;

La FIGURA 6 es una gráfica que ilustra la distribución acumulativa de las caídas de los pacientes reportadas en el estudio descrito en el Ejemplo 1 cuando los primeros 10 días de tratamiento son excluidos;

La FIGURA 7 es una gráfica que ilustra el cambio del punto de referencia en las puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr al final del estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 8 es una gráfica que ilustra el cambio del punto de referencia en las puntuaciones en MDS-UPDRS al final del estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 9 es una gráfica que ilustra el número de caídas por paciente por semana en el estudio descrito en el Ejemplo 2; y

La FIGURA 10 es una gráfica que ilustra el número de caídas de pacientes por semana reportadas en el estudio descrito en el Ejemplo 2 como un análisis de sensibilidad del análisis completo establecido con los dos pacientes, cinco pacientes o 10 pacientes con el número más alto de caídas excluidos de cada grupo de tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención será ahora descrita más completamente de aquí en adelante a través de referencia a diversas incorporaciones. Estas incorporaciones son proporcionadas de tal manera que esta divulgación será exhaustiva y completa, y transmitirá totalmente el alcance de ña invención para aquellos versados en la materia. De hecho, la invención puede ser incorporada en muchas formas diferentes y no debe ser interpretada como limitada a las incorporaciones indicadas en el presente; por el contrario, estas incorporaciones son proporcionadas para que esta divulgación satisfaga los requisitos legales aplicables. Tal como se utiliza en la memoria descriptiva, y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un/una", "el/la", incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente disponga lo contrario.

La presente invención proporciona composiciones, sistemas, y métodos para uso en el tratamiento de un síntoma de la EP, particularmente en el tratamiento de la inestabilidad postural anormal, y más particularmente para reducir las caídas en los pacientes. Una ocurrencia que constituye una "caída" de acuerdo con la presente invención puede seguir la definición de la Organización Mundial de la Salud de "de manera inadvertida llegar a tenderse al suelo, al piso u a otro nivel más bajo, excluyendo el cambio intencional en la posición para llegar a tenderse sobre muebles, paredes u otros objetos". Ver la Organización Mundial de la Salud: reporte Global de la OMS sobre Prevención de Caída en la Edad Avanzada (2007), el cual es incorporado en el presente como referencia. En incorporaciones específicas (tal como en relación con el Ejemplo anexo al presente), una caída puede ser definida como una llegada a tenderse de manera individual e inadvertida sobre el suelo, el piso o simplemente otro nivel más bajo que en donde el individuo empezó. En incorporaciones adicionales, una caída puede ser definida de manera alternativa como cualquiera de las siguientes:

"llegar al piso o algún nivel inferior de manera no intencional y de manera diferente a como consecuencia de haber sufrido un golpe, una pérdida de consciencia, una aparición repentina de una parálisis como en un derrame o en un convulsión epiléptica" (ver Gibson y otros (1987), *Boletín Médico Danés 24* (Suplemento 4): páginas 1 a 24, el cual es incorporado en el presente como referencia);

"una caída es un cambio repentino, no intencional en la posición que hace que un individuo llegue a un nivel inferior, sobre un objeto, el piso, el suelo, de manera diferente a como consecuencia de una aparición repentina de una parálisis, una convulsión epiléptica, o una fuerza externa abrumadora" (ver Feder y otros (2000), *Diario Médico Británico 321*: páginas 1007 a 1011, el cual es incorporado en el presente como referencia);

"llegar a descansar de manera no intencional en el suelo, el piso u otro nivel inferior" (ver Wolf y otros (1996), *Diario de la Sociedad Americana de Geriatría, 44*, páginas 489 a 497, el cual es incorporado en el presente como referencia); o

"una pérdida inesperada del equilibrio que da como resultado llegar a descansar en el piso, el suelo o un objeto inferior al nivel de la rodilla" (ver Lach y otros (1991), *Diario de*

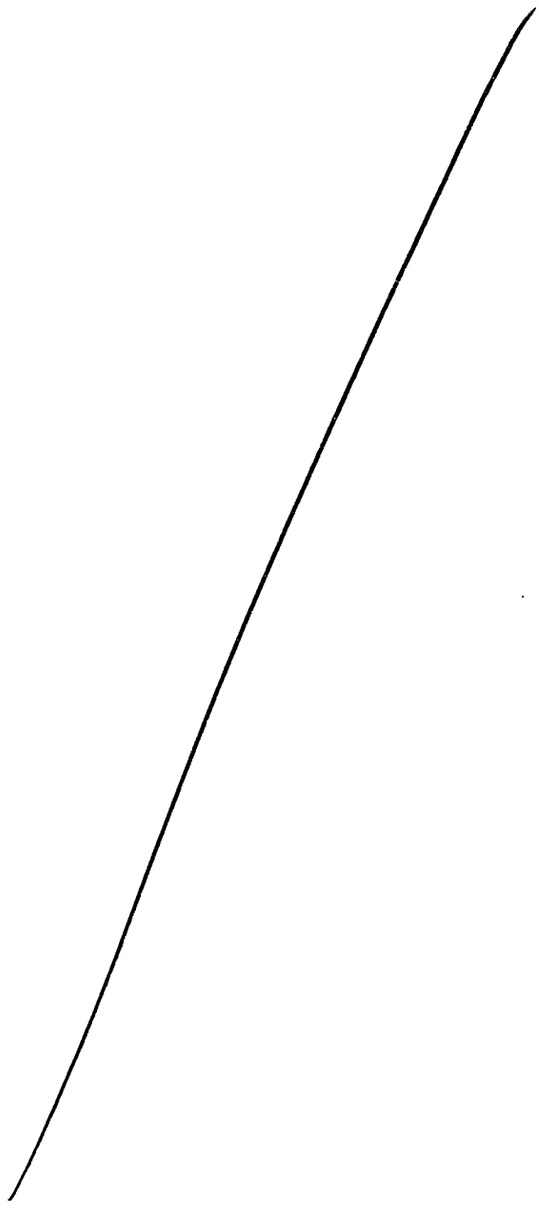
la Sociedad Americana de Geriatría, 39, páginas 197 a 202, el cual es incorporado en el presente como referencia).

Cualquier persona que tenga movilidad ascendente está sujeta a caerse. Tal como se anotó con anterioridad, sin embargo, ciertas poblaciones de pacientes pueden ser caracterizadas por un riesgo aumentado de caídas y/o una incidencia aumentada de caídas. Se entendería que dicho riesgo y/o incidencia "aumentados" serían relativos a las ocurrencias aleatorias de caídas en individuos adultos promedio que no sufren de ninguna enfermedad o condición que aumente el riesgo y/o la incidencia de caídas. Específicamente, aunque dichos individuos adultos promedio pueden caerse ocasionalmente cuando están realizando actividades físicas extraordinarias, las caídas mientras se están llevando a cabo actividades diarias normales ocurren únicamente de manera aleatoria y/o de manera poco frecuente. Por el contrario, las personas que se caen de manera recurrente experimentan típicamente una enfermedad o condición permanente que provoca caídas con una frecuencia que puede ser identificable. Por ejemplo, un paciente que sufre de o que presenta caídas recurrentes puede ser descrito de acuerdo con un número medio de caídas a lo largo de un periodo de tiempo específico. De manera específica, en ciertas incorporaciones, una persona que se cae de manera recurrente de acuerdo con la presente invención puede ser un paciente que experimente una media de por lo menos una caída por mes, por lo menos dos caídas por mes, por lo menos tres caídas al mes, por lo menos cuatro caídas al mes, por lo menos cinco caídas al mes, por lo menos seis caídas al mes, por lo menos siete caídas al mes, o por lo menos ocho caídas al mes. En incorporaciones adicionales, una persona que se cae de manera recurrente de acuerdo con la presente invención puede ser un paciente que experimente una media de por lo menos 0.1 caídas por semana, por lo menos 0.2 caídas por semana, por lo menos 0.4 caídas por semana, por lo menos 0.5 caídas por semana, por lo menos 0.6 caídas por semana, por lo menos 0.8 caídas por semana, por lo menos 1 caída por semana, por lo menos 1.2 caídas por semana, por lo menos 1.4 caídas por semana, por lo menos 1.5 caídas por semana, por lo menos 1.6 caídas por semana, por lo menos 1.8 caídas por semana, o por lo menos 2 caídas por semana. En incorporaciones adicionales, una persona que se cae de manera recurrente de acuerdo con la presente invención puede ser un paciente que experimente una media de 0.1 a 5 caídas por semana, de 0.1 a 4.5 caídas por semana, de 0.1 a 4 caídas por semana, de 0.1 a 3.5 caídas por semana, de 0.1 a 3 caídas por semana, de 0.5 a 5 caídas por semana, de 0.5 a 4.5 caídas por semana, de 0.5 a 4 caídas por semana, de 0.5 a 3.5 caídas por semana, o de 0.5 a 3 caídas por semana. Dicho número medio de caídas preferiblemente está definido por el número de caídas sufrido por el paciente durante un periodo de tiempo de por lo menos dos semanas, por lo menos tres semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos cinco semanas, por lo menos seis semanas, por lo menos dos meses, por lo menos tres meses, por lo menos cuatro meses, por lo menos cinco meses, por lo menos seis meses, por lo menos siete meses, por lo menos ocho meses, por lo menos nueve meses, por lo menos 10 meses, por lo menos 11 meses, o por lo menos un año.

En ciertas incorporaciones, las composiciones, los sistemas, y los métodos proporcionados por la presente invención se pueden aplicar a una población generalizada de pacientes, tal como cualquier población de pacientes que sea conocida como de personas que se caen de manera recurrente o cualquier población de pacientes que presenten características de personas que se caen de manera recurrente. En otras incorporaciones, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención pueden ser aplicados de una manera profiláctica a pacientes que no han experimentado una caída pero que han sido diagnosticados con una condición que aumenta la posibilidad de que puedan experimentar una caída. En incorporaciones adicionales, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención pueden ser aplicados a poblaciones de pacientes en las cuales las caídas pueden estar caracterizadas como sintomáticas de o que de otra manera se relacionan con una causa subyacente específica, tal como cualquier población de pacientes que sufren de un grupo de enfermedades o condiciones de las cuales las caídas son sintomáticas, cualquier población de pacientes que sufren de una enfermedad o condición especifica de la cual las caídas son sintomáticas, o cualquier población de pacientes que presentan una manifestación física de una enfermedad o condición en la cual la manifestación física está relacionada con caídas. En ciertas incorporaciones, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes que presenten inestabilidad postural. En otras incorporaciones, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes que sufren de enfermedad de Parkinson ("EP"). En incorporaciones particulares, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes con EP que presenten una inestabilidad postural anormal. En incorporaciones específicas, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes con EP que sufren de hipotensión ortostática neurogénica ("NOH"). En incorporaciones más específicas, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes con EP que sufren de NOH y que presentan inestabilidad postural. En incorporaciones adicionales, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes con EP que sufren de síntomas motores relacionados con la EP y/o síntomas no motores relacionados con la EP.

En ciertas incorporaciones, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención pueden ser particularmente útiles para reducir las caídas específicamente en pacientes con EP. Tal como se anotó con anterioridad, las caídas son una consecuencia reconocida y muchas veces incapacitante de la EP que es intrínseca de la enfermedad y no es típicamente solucionada a través de la eliminación de los riesgos ambientales.

Los síntomas motores cardinales típicamente reconocidos de la EP incluyen temblores en reposo, rigidez, aquinesia (o bradiquinesia), e inestabilidad postural (así como una postura flexionada y quedarse paralizado). Síntomas motores adicionales relacionados con la EP pueden incluir hipomimia, disartria, disfagia, sialorrea, una disminución en el balanceo de los brazos, caminar arrastrando los pies, festinación, dificultar para levantarse de una posición sentada o de



voltearse en una posición acostada, micrografía, dificultad o lentitud en llevar a cabo las actividades de la vida diaria (por ejemplo, la higiene, la alimentación, etc.), reflejo glabelar, blefaroespasmo, distonia, deformidad estriatal, escoliosis, y camptocormia.

Aunque diversos síntomas motores relacionados con la EP pueden aumentar el riesgo de tropezar o de perder el equilibrio, es interesante anotar que la realización de pruebas ya descritas con anterioridad ha indicado que las caídas recurrentes en pacientes con EP están estrechamente correlacionadas con la inestabilidad postural. Por otro lado, la realización de dichas pruebas en general ha indicado que las intervenciones farmacológicas dopaminérgicas han sido consideradas poco efectivas en la prevención o en la reducción de las caídas en los pacientes con la EP, particularmente en los pacientes con la EP que presentan una inestabilidad postural como un síntoma motor de la enfermedad.

Los pacientes que sufren de la EP también pueden presentar síntomas no motores. Dichos síntomas pueden incluir una discapacidad cognitiva, bradifrenia, fenómeno de la punta de la lengua, depresión, apatía, anhedonía, fatiga, anosmia, ageusia, dolor, parestesia, disautonomia (incluyendo hipotensión ortostática, estreñimiento, disfunción urinaria y sexual, hiperhidrosis, y seborrea), y desordenes del sueño (incluyendo trastorno del comportamiento REM, sueños vívidos, somnolencia durante el día, fragmentación del sueño y síndrome de piernas inquietas).

En incorporaciones en las cuales la invención proporciona una reducción en las caídas de los pacientes, la reducción puede estar definida por una reducción posterior a la administración en el número medio de caídas por paciente por unidad de tiempo en comparación con un número medio de punto de referencia de caídas por paciente por unidad de tiempo antes del tratamiento de acuerdo con la invención. Por ejemplo, una unidad de tiempo puede ser medida en horas, días, semanas, meses o años. El número medio de caídas puede estar caracterizado en cualquiera de los métodos discutidos anteriormente, incluyendo cualquier método aplicable adicional en el campo. En incorporaciones específicas, el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por unidad de tiempo puede ser reducido en por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, o por lo menos 505. En otras incorporaciones, la reducción puede ser cuantificada de manera más específica. Por ejemplo, el número medio de caídas por paciente por unidad de tiempo puede ser reducido desde por lo menos 3.0 caídas a menos de 2.5 caídas, de por lo menos 3.0 caídas a menos de 2.0 caídas, de por lo menos 3.0 caídas a menos de 1.5 caídas, de por lo menos 3.0 caídas a menos de 1.0 caídas, de por lo menos 3.0 caídas a menos de 0.5 caídas, de por lo menos 2.5 caídas a menos de 2.0 caídas, de por lo menos 2.5 caídas a menos de 1.5 caídas, de por lo menos 2.5 caídas a menos de 1.0 caídas, de por lo menos 2.5 caídas a menos de 0.5 caídas, de por lo menos 2.0 caídas a menos de 1.5 caídas, de por lo menos 2.0 caídas a menos de 1.0 caídas, de por lo menos 2.0 caídas a menos de 0.5 caídas, de por lo menos 1.5 caídas a menos de 1.0 caídas, de por lo menos 1.5 caídas a menos de 0.5 caídas, o de por lo menos 1.0 caídas a menos de 0.5 caídas.

El número de caídas sufridas por un paciente o una población de pacientes pueden ser identificados utilizando cualquier medio útil en la técnica, específicamente los reportes realizados por parte del paciente - por ejemplo, a través de un diario electrónico. Por consiguiente, en diversas incorporaciones, la invención puede ser definida en relación con el método a través del cual los datos para evaluar la efectividad son recopilados. Por ejemplo, el número de caídas que un paciente sufre a lo largo de un periodo de tiempo definido puede ser establecido utilizando los reportes presentados por el paciente o los pacientes.

Un método que puede ser utilizado de acuerdo con la invención consiste de cuestionarios periódicos en los cuales a los pacientes (o a sus cuidadores informados) se les solicita que recuerden si y cuántas veces el paciente se ha caído durante la unidad de tiempo definida. Aunque este es un método útil, debe anotarse que dicha recopilación periódica de datos puede estar propensa a la presentación de pocos o de demasiados reportes sobre las ocurrencias de las caídas.

Los diarios escritos en papel o los calendarios escritos en papel para uso en recolectar los datos del auto-reporte sobre las caídas pueden ser particularmente beneficios debido a que dichos medios se basan en la recolección de datos prospecticos en vez de la recolección retrospectiva. De esta manera, los diarios o los calendarios escritos en papel han sido descritos recientemente como el estándar de oro para la recolección de datos de auto-reportes. Ver Hannan y otros (2010), *Revista Americana de Epidemiologia, 171*: páginas 1031 a 1036, la cual es incorporada en el presente como referencia. Dichos medios, sin embargo, pueden ser considerados de alguna manera como rudimentarios a la luz de los avances tecnológicos en la recolección electrónica de datos.

Se cree que los diarios electrónicos para la recolección de datos son superiores a los instrumentos de papel existentes debido a su capacidad para capturar datos en "tiempo real", para superar las dificultades con la escritura que muchas veces enfrentan los pacientes con la EP, para reducir el riesgo de la pérdida de datos, y para permitir una integridad mejorada a través de datos confiables y exactos. Los diarios electrónicos pueden incluir estampillas de tiempo, funciones de recordatorios, y la capacidad de monitorear el cumplimiento tan pronto como los datos sean ingresados. Debido a estas y a otras ventajas, se ha observado que el cumplimiento de los pacientes con una terminación oportuna de los procedimientos del estudio ha estado en aproximadamente 90% para los diarios electrónicos. Ver Hufford y Shields (Abril de 2002), *Pruebas Clínicas Aplicadas*: páginas 46 a 56, http://www.ACTmagazine.com, el cual es incorporada en el presente como referencia.

Una variedad de escalas de evaluación con utilizadas para la evaluación del impedimentos y de la discapacidad en los pacientes con la EP. Dos de dichas escalas son particularmente útiles para definir la eficacia de la presente invención, particularmente debido a la relación reconocida entre la inestabilidad postural y las caídas en los pacientes con EP, así como el efecto de otros

síntomas motores relacionados con la EP y síntomas no motores relacionados con la EP en las caídas en los pacientes con EP.

La escala de estadificación de Hoehn y Yahr está basada en el concepto doble de que la severidad de la disfunción parkinsoniana global se relaciona con la afectación motora bilateral y el equilibrio/la marcha comprometidos. Ver Goetz y otros (2004) *Sociedad de Desordenes en el Movimiento, 19*(9): páginas 1020 a 1028, la cual es incorporada en el presente como referencia. De esta manera, la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está fuertemente inclinada hacia la inestabilidad postural como el índice principal de la severidad de la enfermedad. Como resultado, las mejorías en la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de los pacientes con EP pueden servir como una medida altamente útil del efecto del tratamiento en relación con los problemas asociados con la afectación motora, el equilibrio/la marcha comprometidos, y particularmente la inestabilidad postural, tal como las caídas. Tal como lo reportaron Goetz y otros, los estudios sobre las pruebas y las valoraciones motoras objetivas y cuantitativas de las labores que se llevan a cabo en la vida diaria han identificado correlaciones significativas entre el desempeño motor objetivo y la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr. En muchas instancias, la progresión en la escala de Hoehn y Yahr puede ser un factor determinante para iniciar los tratamientos dopaminérgicos – esto es, el tratamiento con levodopa; se ha encontrado que el tratamiento con levodopa prolonga la latencias a las etapas sucesivas en la escala de Hoehn y Yahr. De manera interesante, pocos tratamientos han mostrado afectar de manera positiva la puntuación de Hoehn y Yahr en pacientes con EP. Inclusive con tratamientos con fármacos de la EP que de otra manera lleva a mejorías clínicamente pertinentes, las puntuaciones en la escala de Hoehn y Yahr no revierten de regularmente a una etapa inferior. Por otra parte, algunos estudios de terapias dopaminérgicas han encontrado que los porcentajes de pacientes que llegan a etapas más altas de la escala de Hoehn y Yahr a lo largo de 10 años son similares a las cifras de la era anterior a la levodopa. Así, pareciera que las terapias con fármacos comunes para la EP no han previamente mostrado afectar de manera positiva la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr, y pocos tratamientos, de hecho, han mostrado mejorar la reversión en la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr. Por consiguiente, una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr para un paciente con EP como resultado de un tratamiento específico puede ser un indicador sorprendente de la eficacia del tratamiento más allá de lo que normalmente se esperaría en la técnica.

Así, en incorporaciones adicionales, la invención puede abarcar métodos para mejorar la inestabilidad postural en pacientes con la EP. Específicamente, los pacientes con EP pueden ser caracterizados como aquellos que presentan una puntuación de punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr indicativa de inestabilidad postural. En dichos métodos, la eficacia puede ser evidenciada a través de una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y

Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con una puntuación de punto de referencia tomada antes del tratamiento de acuerdo con la invención.

Las composiciones, los sistemas y los métodos de la presente invención más particularmente pueden proporcionar una mejoría en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de un paciente, particularmente un paciente con EP, más particularmente un paciente con EP que presenta inestabilidad postural, y aún más particularmente un paciente con EP que tiene NOH y que también presenta inestabilidad postural. En dichas incorporaciones, la invención puede ser caracterizada por reducir las caídas en el paciente o la población de pacientes específicos, reduciendo la incidencia de caídas en el paciente o la población de pacientes específicos o mejorando la inestabilidad postural en el paciente o la población de pacientes específicos. En otras incorporaciones, la invención puede ser caracterizada específicamente por mejorar la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr del paciente o de la población de pacientes específicos. En algunas incorporaciones, el paciente o la población de pacientes pueden ser caracterizados por presentar una puntuación de punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, y dicha puntuación puede además ser caracterizada por ser indicativa de una inestabilidad postural. Aunque la inestabilidad postural es un rasgo característico para categorizar a un paciente para que esté enmarcado dentro de una etapa específica de la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, los datos indican que las categorías de estadificación de Hoehn y Yahr no deben ser aplicadas de manera estricta con base en la nomenclatura indicadora de las etapas. Blaszczyk y otros ("Evaluación de la inestabilidad postural en pacientes con enfermedad de Parkinson", publicado en línea el 4 de julio de 2007, http://www.cmich.edu/chp/Documents/college_of_health_professions/Clinic/bridges/Assessment%20of%20postural%20instability%20in%20patients%20with%20parkinsons%20disease.pdf, la cual es incorporada en el presente como referencia), llevaron a cabo pruebas que muestran que los pacientes con EP con puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr en el rango a 1 3 presentaban una inestabilidad postural notable con caídas recurrentes. Dichas pruebas específicamente determinaron que un balanceo medio lateral y un área de balanceo mientras se está de pie con los ojos cerrados incrementados son característicos de la instabilidad postural parkinsoniana (evidente en pacientes con puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr a lo largo de todo el rango evaluado) y que están correlacionados con las caídas no relacionadas con un bloqueo. Blaszczyk y otros específicamente indicaron que sus resultados confirmaron que el deterioro del control en la estabilidad postural es un proceso continuo que empieza con la aparición de la enfermedad, y aun así mecanismos compensatorios eficientes pueden nublar los déficits resultantes hasta las etapas tardías de la enfermedad cuando los efectos combinados culminan en una aumentada recurrencia de caídas. Por consiguiente, las puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr menores a 3.0 pueden aun ser vistas como indicativas de una inestabilidad postural, y no se cree que se hayan visto en la técnica hasta ahora las mejoras en la estabilidad postural evidenciadas por una mejoría en la

puntuación en la escala de Hoehn y Yahr como un efecto de la intervención farmacológica de acuerdo con la invención.

De manera típica, la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr es valorada entre 1 y 5 en incrementos de 0.5 o 1.0 unidades. Múltiples puntuaciones para un paciente individual pueden ser promediadas para lograr una media a lo largo de una escala continua de 0 a 5. De igual manera, las puntuaciones para una población de pacientes pueden ser promediadas para lograr una media para la población a lo largo de una escala continua de 0 a 5. Así, la invención puede ser caracterizada de tal manera que la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior al tratamiento (o posterior a la administración) ha mejorado en por lo menos 0.2 unidades, por lo menos 0.3 unidades, por lo menos 0.4 unidades, por lo menos 0.5 unidades, por lo menos 0.6 unidades, por lo menos 0.7 unidades, por lo menos 0.8 unidades, por lo menos 0.9 unidades, o por lo menos 1.0 unidades. Aún mayores mejorías pueden ser logradas de acuerdo con la invención. En otras incorporaciones, la invención puede ser caracterizada por mejorar la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr para un paciente con EP en unidades completas – esto es, en por lo menos 0.5 unidades, por lo menos 1 unidad, por lo menos 1.5 unidades, o por lo menos 2 unidades. En incorporaciones adicionales, la invención puede ser caracterizada por mejorar la estadificación la escala de evaluación de Hoehn y Yahr para un paciente con EP de una etapa anterior al tratamiento (o de punto de referencia) a una etapa posterior al tratamiento que sea menor en valor. Dicha mejoría puede ser definida como cualquiera de los siguientes: la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 4.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es mejor que 4.0; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 3.0; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.8; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 3 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.2; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.3; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es

mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.0. En aún otras incorporaciones, dichas mejorías pueden ser definidas como cualquiera de los siguientes: la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 4.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 1.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 1.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 0.5 o menor.

La Escala de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson ("UPDRS") es una escala bien establecida para evaluar la discapacidad y el impedimento. Los estudios que hacen uso de la UPDRS para hacer un seguimiento al progreso de la EP sugieren que el curso de la EP no es lineal y que la proporción de deterioro es variable y más rápida en la fase temprana de la enfermedad y en pacientes con inestabilidad postural y dificultades en la marcha. La UPDRS considera los síntomas motores relacionados con la EP y los síntomas no motores relacionados con la EP en su estructura de cuatro componentes (esto es, la Parte I – mentación, comportamiento y estado de

ánimo; Parte II – actividades de la vida cotidiana; Parte III – motor; y Parte IV – complicaciones). De todas las escalas clínicas disponibles para la evaluación de los impedimentos y la discapacidad parkinsonianos, la UPDRS es uno d los instrumentos más comúnmente utilizados, y las agencias regulatorias de los Estados Unidos y Europeas han confiado en la escala para nuevas aprobaciones de fármacos. Se han documentado mejorías significativas en las puntuaciones totales en la UPDRS, en sub-escalas individuales (por ejemplo, las Partes II y III), y en los promedios de las puntuaciones de las sub-escalas obtenidas durante puntuaciones de intervalos entre fluctuadores en comparación con el placebo. Por otra parte, se han observado mejorías en la UPDRS en pacientes con estudios alrededor de nuevos tratamientos para la EP.

La UPDRS está basada en una serie de preguntas en donde a las respuestas se les asigna una puntuación en una escala de cero en adelante. Las mayores puntuaciones son indicativas de una severidad incrementada. La puntuación total puede ser considerada así como las puntuaciones de las sub-escalas. Una puntuación inicial en la UPDRS (o una puntuación de punto de referencia) puede ser evaluada en relación con una puntuación posterior al tratamiento (o posterior a la administración) en donde una reducción en la puntuación puede ser indicativa de una disminución en la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP, los síntomas no motores relacionados con la EP, o los síntomas motores y no motores relacionados con la EP del paciente (o de la población). Debido a que la puntuación en la UPDRS puede ser evaluada como un todo o con base en una sub-escala, es posible evaluar una puntuación en la UPDRS como indicativa de síntomas motores relacionados con la EP, síntomas no motores relacionados con la EP, o síntomas motores y no motores relacionados con la EP. Un paciente con una puntuación en la UPDRS de cero (en una sub-escala o en la prueba como un todo) será visto como no presentando ningún síntomas motor y/o no motor relacionado con la EP (en relación con la sub-escala o la prueba como un todo). Una puntuación mayor que cero puede ser vista como indicativa de síntomas motores y/o no motores relacionados con la EP dependiendo de si la puntuación está en una sub-escala o la prueba como un todo. Las puntuaciones más altas son indicativas de una mayor severidad de los síntomas relacionados con la EP.

Así, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención puede ser caracterizados en relación con una mejoría de la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP, los síntomas no motores relacionados con la EP, o los síntomas motores y no motores relacionados con la EP a través de la comparación de la puntuación de la prueba de la UPDRS posterior al tratamiento (o posterior a la administración) con la puntuación de la prueba de la UPDRS anterior al tratamiento (o de punto de referencia) para el mismo paciente. En diversas incorporaciones, la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP, los síntomas no motores relacionados con la EP, o los síntomas motores y no motores relacionados con la EP puede ser definida como habiéndose mejorado cuando la puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia. En ciertas incorporaciones, la mejoría puede estar definida con base en una reducción

específica en la puntuación en la UPDRS. Específicamente, la puntuación puede ser reducida en por lo menos 2 puntos, por lo menos 4 puntos, por lo menos 5 puntos, por lo menos 6 puntos, por lo menos 8 puntos, por lo menos 10 puntos, por lo menos 12 puntos, por lo menos 14 puntos, por lo menos 15 puntos, por lo menos 16 puntos, por lo menos 18 puntos, o por lo menos 20 puntos. Dichas mejorías pueden estar relacionadas con la puntuación global de la prueba de la UPDRS, pueden estar relacionadas con la puntuación de la Parte I, pueden estar relacionadas con la puntuación de la Parte II, pueden estar relacionadas con la puntuación de la Parte III, pueden estar relacionadas con la puntuación de la Parte IV, o pueden estar relacionadas con cualquier combinación de dos o tres de las Partes. Cuando la mejoría está relacionada con la Parte II o con alguna combinación que incluye la Parte II, la mejoría puede ser caracterizada específicamente como una mejoría en la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP. Cuando la mejoría se relaciona con una Parte o una combinación de Partes que no incluye la Parte III, la mejoría puede ser caracterizada específicamente como una mejoría en la severidad de los síntomas no motores relacionados con la EP. En incorporaciones adicionales, la mejoría puede ser definida con base en un cambio en el porcentaje entre una puntuación en la UPDRS posterior a la administración y una puntuación en la UPDRS de punto de referencia. Específicamente, la puntuación puede ser reducida en por lo menos 2%, por lo menos 4%, por lo menos 5%, por lo menos 6%, por lo menos 8%, por lo menos 10%, por lo menos 12%, por lo menos 15%, por lo menos 18%, por lo menos 20%, o por lo menos 25%. Por otro lado, cualquier mejoría tal como se discutió con anterioridad puede estar relacionada con la puntuación de una única prueba para un único paciente, la media de múltiples puntuaciones para un único paciente, o la media de las puntuaciones para una población de pacientes. Así, la invención expresamente se relaciona con el tratamiento de un paciente individual, así como el tratamiento de una población de pacientes, según ha sido descrito de otra manera en el presente.

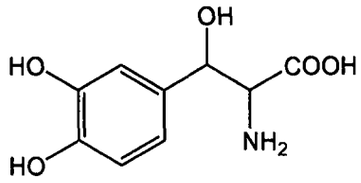
Tal como se anotó con anterioridad, un número significativo de pacientes con la EP también se ven afectados con NOH. De esta manera, la presente invención puede relacionarse específicamente con el tratamiento de pacientes con EP que sufren de NOH. Aunque la NOH en sí misma puede ser un desencadenante de caídas debido al mareo inmediatamente después de ponerse de pie, no debe considerarse, de manera equivocada, que la reducción en las caídas lograda de acuerdo con la presente invención surge de una mera disminución en dichos mareos inmediatamente después de ponerse de pie. Por el contrario, se cree que las composiciones, los sistemas y los métodos de la presente invención mejoran la estabilidad postural en los pacientes con EP, y esta relación está respaldada por los Ejemplos anexos en los cuales las puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de pacientes con EP con NOH mejoraron después de la aplicación de las composiciones, sistemas y métodos de la presente invención. Debido a que se reconoce que la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está estrechamente relacionada con la inestabilidad postural en pacientes con EP, se cree que la reducción en las caídas vista en pacientes que utilizan las composiciones, los sistemas y los métodos de la

presente invención, particularmente los pacientes con EP, incluyendo los pacientes con EP con NOH, surge de una mejoría en la estabilidad postural. Aunque no se cree que sea un requisito para definir la presente invención, en algunas incorporaciones, la presente invención puede ser caracterizada por reducir caídas en pacientes con EP que sufren de NOH en donde la reducción surge de una mejoría en la estabilidad postural del paciente con EP y no está estrictamente relacionada con mejorías en los mareos u otros síntomas de la NOH que ocurren únicamente de manera típica dentro de un corto espacio de tiempo después de levantarse de una posición acostada o sentada. La mejoría en la estabilidad postural puede ser expresamente caracterizada a través de una mejoría en la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr del paciente con EP a partir de una puntuación de punto de referencia (antes del tratamiento de acuerdo con la invención) y una puntuación posterior al tratamiento. En algunas incorporaciones, esta mejoría en la estabilidad postural puede ser expresamente caracterizada a través de una mejoría en la puntuación en la UPDRS del paciente con EP a partir de una puntuación de punto de referencia (antes del tratamiento de acuerdo con la invención) y una puntuación posterior al tratamiento, particularmente en donde la mejoría se presenta en la Parte III de la UPDRS.

De manera similar, una mejoría en la puntuación en la UPDRS del paciente con EP puede ser una característica de una mejoría general en los síntomas motores relacionados con la EP del paciente, así como los síntomas no motores relacionados con la EP del paciente. Tal como se discutió con anterioridad, en diversas incorporaciones, la invención puede ser descrita como reductora de la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP, los síntomas no motores relacionados con la EP, o ambos síntomas motores y no motores relacionados con la EP según se hace evidente a través de una reducción en la puntuación global del paciente en la UPDRS (o en una, dos o tres Partes de la misma) a partir de una puntuación de punto de referencia antes del tratamiento de acuerdo con la invención y la puntuación posterior al tratamiento.

Las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención particularmente pueden comprender el uso de uno o más agentes activos, los cuales pueden ser administrados como una o más composiciones farmacéuticas, tales como las que comprenden uno o más agentes activos y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Específicamente, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención comprenden el uso de droxidopa como un agente activo.

La droxidopa es también conocida como treo-3-(3,4-dihidroxifenil) serina, treo-ß, 3-dihidroxi-L-tirosina, ácido (-)-(2S, 3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico, y treo-dopaserina, así como los términos comunes DOPS, treo-DOPS y L-DOPS. La estructura de la droxidopa se encuentra a continuación en la Fórmula (1).



(1)

El compuesto es ópticamente activo y puede ser proporcionado en diversas formas, incluyendo L-treo-DOPS, D-treo-DOPS, L-eritro-DOPS, y D-eritro-DOPS. Los compuestos también pueden existir en la forma racémica. El isómero L-treo es generalmente preferido de acuerdo con la presente invención; sin embargo, la invención también abarca composiciones y métodos de uso que incorporan las otras formas de droxidopa. Por consiguiente, tal como se utiliza a lo largo de la presente revelación, el término "droxidopa" está destinado para que abarque cualquier isómero aislado o purificado, o mezcla enriquecida de isómero (por ejemplo, el isómero L-treo), así como las formas racémicas de la droxidopa. Cuando se anota de manera específica, las incorporaciones de la invención pueden abarcar expresamente cualquiera de los isómeros mencionados con anterioridad y/o las formas racémicas de la droxidopa. Por ejemplo, la invención puede específicamente abarcar el uso de la droxidopa que está en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

La droxidopa es un aminoácido sintético precursor de norepinefrina que es convertido directamente a norepinefrina a través de la acción de la dopa descarboxilasa (DDC). La droxidopa ha sido utilizada para tratar hipotensión ortostática neurogénica (NOH) y ha sido utilizada en el tratamiento de pacientes con EP. Se han observado múltiples actividades farmacológicas con la droxidopa, incluyendo los siguientes: (1) es directamente convertida a 1-norepinefrina a través de la acción de la L-aminoácido aromático descarboxilasa la cual está ampliamente distribuida en un cuerpo viviente, y por lo tanto tiene un efecto de reponer la norepinefrina; (2) tiene una permeabilidad limitada a través de la barrera hematoencefálica hacia el cerebro; (3) recupera de manera específica las funciones nerviosas activadas por la norepinefrina que han disminuido en el sistema nervioso central y periférico; y (4) presenta diversas acciones, como norepinefrina, a través de los receptores de adrenalina en diversos tejidos.

La droxidopa para uso de acuerdo con la invención puede ser preparada a través de métodos convencionales, incluyendo métodos particularmente útiles para aislar el L-isómero de la droxidopa. Ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 3.920.728; la Patente de los Estados Unidos No. 4.319.040; la Patente de los Estados Unidos No. 4.480.109; la Patente de los Estados Unidos No. 4.562.263; la Patente de los Estados Unidos No. 4.699.879; la Patente de los Estados Unidos No. 5.739.387; y la Patente de los Estados Unidos No. 5.864.041, las cuales son incorporadas en el presente como referencia.

La presente invención también abarca ésteres, amidas, sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de la droxidopa. En una incorporación, la invención incluye el uso

de ésteres de droxidopa los cuales permiten una descarboxilación más lenta o retrasada de la droxidopa proveniente de la degradación hidrolítica o enzimática del enlace éster. Tal como sería reconocido por una persona versada en la materia, un éster de droxidopa puede ser formado por medio de reemplazar el hidrógeno en el grupo éster carboxílico con cualquier grupo formador de éster. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5.288.898, la cual es incorporada en el presente como referencia, revela diversos ésteres de N-metil fenilserina, incluyendo ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres n-propílicos, esteres isopropílicos, esteres n-butílicos, esteres isobutílicos, esteres tert-butílicos, esteres n-pentílicos, esteres isopentílicos, esteres n-hexílicos, y similares, y la presente invención abarca dichos esteres, así como otros esteres. Ejemplos adicionales de grupos formadores de éster que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención se encuentran revelados en la Patente de los Estados Unidos No. 5.846.041, la cual es incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

Además de la droxidopa, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención pueden abarcar el uso de agentes activos adicionales. En incorporaciones adicionales, un agente activo utilizado en combinación con la droxidopa comprende uno o más inhibidores de la DOPA descarboxilasa (DDC). La DDC cataliza la descarboxilación de la levodopa (L-DOPA o 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina) y 5-hidroxitriptófano (5-HTP) para producir dopamina y serotonina, respectivamente. De manera similar, la DDC cataliza la conversión de droxidopa a norepinefrina. Los inhibidores de la DDC previenen las conversiones anotadas con anterioridad y son útiles en combinación con fármacos precursores (tales como droxidopa) para enfocar la conversión dentro del sistema nervioso central y, así, incrementar la concentración de droxidopa en el SNC.

Cualquier compuesto típicamente reconocido por inhibir o disminuir la actividad de la DDC puede ser utilizado de acuerdo con la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la DDC útiles de acuerdo con la invención comprenden benserazida, carbidopa, difluorometildopa, α-metildopa, y combinaciones de los mismos.

La combinación de la droxidopa con un inhibidor de la DDC puede ser particularmente beneficiosa para enfocar el efecto de la droxidopa en los niveles en aumento de la norepinefrina. Muchos inhibidores de la DDC, tales como benserazida y carbidopa, no entran en el sistema nervioso central. Por el contrario, ellos permanecen dentro de la periferia en donde ellos evitan la descarboxilación de compuestos (tales como levodopa o droxidopa) en los metabolitos activos (tales como norepinefrina). De esta manera, cuando el inhibidor de la DDC que no va al SNC es administrado en combinación con la droxidopa, el inhibidor de la DDC evita la descarboxilación de la droxidopa en la periferia y, por lo tanto, permite que más droxidopa entre al SNC intacta. Una vez que se encuentra dentro del SNC (y, por lo tanto, segregada del inhibidor de la DDC), la droxidopa puede ser convertida a norepinefrina. Por consiguiente, la combinación de un inhibidor de la DDC con droxidopa puede aumentar de capacidad efectiva de la droxidopa para proporcionar norepinefrina dentro del SNC y, de esta manera, reducir la dosis de la droxidopa necesaria para que sea efectiva en el tratamiento.

En incorporaciones adicionales, un agente active utilizado en combinación con la droxidopa comprende uno o más compuestos que por lo menos parcialmente inhiben la función de catecol-O-metiltransferasa (dichos compuestos son generalmente denominados como "inhibidores de la COMT"). La catecol-O-metiltransferasa cataliza la transferencia del grupo metilo de S-adenosil-L-metionina a diversos compuestos catecol (por ejemplo, catecolaminas), incluyendo dopamina, epinefrina, norepinefrina, y droxidopa. La enzima de la COMT es importante en la inactivación extra neuronal de catecolaminas y fármacos con estructuras catecol, y es generalmente una de las más importantes enzimas involucradas en el metabolismo de las catecolaminas y sus metabolitos. Se encuentra presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo el sistema nervioso periférico y central.

Los inhibidores de la COMT hacen más lento el metabolismo y la eliminación de los compuestos catecol por medio de incrementar su vida media. Por consiguiente, los inhibidores de la COMT pueden funcionar para aumentar los niveles de compuestos catecol que ocurren naturalmente, así como para alterar la farmacoquinesia de los compuestos catecol administrados (tales como L-ß-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), un precursor intermedia de dopamina, generalmente utilizado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson). Los inhibidores de la COMT pueden actuar de manera periférica (tal como el compuesto entacapona), mientras que otros (tales como la tolcapona) son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, actuar de manera central y periférica.

Cualquier compuesto generalmente reconocido como un inhibidor de la COMT puede ser utilizado como un agente activo adicional de acuerdo con la invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la COMT útiles de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: [(E) -2-ciano-N, N-dietil-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil) propenamida], también llamado entacapona (COMTAN®); 4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona, también llamado tolcapona (TASMAR®); y 3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-metileno-2,4-pentanodiona, también llamado nitecapona. Además de los ejemplos anteriores, la Patente de Estados Unidos No. 6.512.136 (cuya revelación es incorporada en el presente como referencia) describe diversos compuestos sustituidos 2-fenil-1-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil) -1-etanona que pueden también ser útiles como inhibidores de la COMT acuerdo con la presente invención. De igual manera, la patente de los Estados Unidos No. 4.963.590; GB 2 200 109; la patente de los Estados Unidos No. 6.150.412; y EP 237 929, cada una describen grupos de compuestos inhibidores de la COMT que podrían ser útiles de acuerdo con la presente invención, y la revelación de cada uno de los documentos indicados anteriormente es incorporada en el presente como referencia.

Aunque no pretendiendo estar limitados por la teoría, al proporcionar droxidopa en combinación con un inhibidor de la COMT, se cree que la capacidad de la droxidopa para efectuar el tratamiento se conserva. Específicamente, al inhibir la acción de la COMT, el compuesto inhibidor de la COMT vuelve más lento o retrasa el metabolismo de la droxidopa (así como la norepinefrina misma). Esto influencia la concentración global de plasma de la droxidopa al

incrementar tanto la concentración máxima de plasma (C_{max}) y la vida media de la droxidopa administrada. Esto es particularmente beneficioso en cuanto a que permite dosificaciones reducidas de droxidopa sin limitar el tratamiento efectivo, Además, la combinación del inhibidor de la COMT con la droxidopa puede ser efectiva para aumentar la duración de la actividad de la droxidopa (esto es, aumentar la duración de la actividad de la norepinefrina), lo cual puede permitir la reducción en la frecuencia de la dosificación de la droxidopa.

De acuerdo con otra incorporación de la invención, un agente activo utilizado en combinación con la droxidopa comprende uno o más compuestos que por lo menos parcialmente inhiben la función de la colinesterasa. Dichos compuestos inhibidores de la colinesterasa pueden también ser denominados como compuestos anticolinesterasa. Los compuestos que inhiben la colinesterasa pueden ser reversibles o no reversibles. La presente invención preferiblemente abraca cualquier compuesto que pueda ser considerado inhibidores reversibles de la colinesterasa (ya sean inhibidores competitivos o no competitivos). Los inhibidores no reversibles de la colinesterasa generalmente encuentran su uso como pesticidas (tales como diazinona y Sevin) y armas químicas (tales como tabín y sarín) y no son preferidos de acuerdo con la invención.

Se entiende que los inhibidores de la colinesterasa incluyen compuestos que aumentan los niveles de acetilcolina (o un agonista colinérgico), generalmente a través de la reducción o impidiendo la actividad de los productos químicos involucrados en la descomposición de la acetilcolina, tal como acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la colinesterasa también pueden incluir compuestos que tienen otros mecanismos de acción, tales como estimular la liberación de acetilcolina, mejorar la respuesta de los receptores de acetilcolina, o potenciar la liberación de la hormona del crecimiento inducida por la hormona de liberación de gonadotropinas (GNRH, por sus siglas en inglés). Por otra parte, los inhibidores de la colinesterasa pueden actuar mejorando la transmisión ganglionar.

Cualquier compuesto generalmente reconocido como un inhibidor de la colinesterasa (o un compuesto anticolinesterasa) puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la colinesterasa útiles en combinación con la droxidopa de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: 3-dimetilcarbamoiloxi-1-metilpiridinio, también denominado piridostigmina (MESTINON® o Regonol); (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, también denominado donepezilo (ARICEPT®); (S)-N-etil-3-((1-dimetil-amino)etil)-N-metilfenil-carbamato, también denominado rivastigmina (Exelon); (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro [3a, 3, 2ef] [2] benzazepin-6-ol, también denominado galantamina (REMINYL®) o RAZADYNE®); 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, también denominado tacrina (COGNEX®); metilsulfato dimetilcarbamato de (*m*-hidroxifenil) trimetilamonio también denominado neostigmina; éster dimetílico del ácido 1-hidroxi-2,2,2-tricloroetilfosfónico, también denominado metrifonato o triclorofón; éster metilcarbamato de 1,2,3,3A,8,8A-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-[2,3-b]-

indolo-5-ol, también denominado fisostigmina; dicloruro de [oxalilbis(iminoetileno)]-bis-[(o-clorobencil)dietilamonio], también denominado ambenonio (MYTELASE®); etil (*m*-hidroxifenil) dimetilamonio, también denominado edrofonio (ENLON®); demarcario; tiafisovenina; fenserina; y cimserina.

De manera más general, los compuestos útiles como inhibidores de colinesterasa de acuerdo con la invención pueden comprender compuestos de carbamato, particularmente fenilcarbamatos, compuestos de organofosfato, piperidinas y derivados de fenantreno. La invención además comprende inhibidores de colinesterasa que son ésteres de carbamoilo, tal como se revelan en la solicitud de patente de Estados Unidos publicada No. 2005/0096387, la cual es incorporada en el presente como referencia.

Los grupos de compuestos mencionados anteriormente y los compuestos específicos, son proporcionados para ejemplificar los tipos de inhibidores de la colinesterasa que son útiles de acuerdo con la invención y no deben ser visto como limitantes del alcance de la invención. De hecho, la invención puede incorporar diversos inhibidores de la colinesterasa adicionales, incluyendo los compuestos descritos en los siguientes documentos Brzostowska, Malgorzata, y otros, "Fenilcarbamatos de (-)-Eserolina, (-)-N1-Noreserolina y and (-)- Fisovenol: Inhibidores Selectivos de Acetilo y, o Butirilcolinesterasa". *Investigación Química Médica.* (1992) Vol. 2, 238 a 246; Flippen-Anderson, Judith L., y otros. " Fenilcarbamatos de Tiafisovenol": Estructuras de Rayos Equis de Agentes Anticolinesterasa Biológicamente Activos e Inactivos". *Heterociclos.* (1993) Vol. 36, Nº 1; Greig, Nigel H., y otros, "Fenserina y Heteroanálogos del Anillo C: Candidatos de Fármacos para el Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer". *Revisiones de Investigación Medicinal.* (1995) Vol. 15, Nº 1, 3 a 31; He, Xiao-shu, y otros. "Análogos de Tiafisovenina y Carbamato: Una Nueva Clase de Potentes Inhibidores de la Colinesterasa". *Investigación Química Médica.* (1992) Vol. 2, 229 a 237; Lahiri, D.K., y otros. "Inhibidores dela Colinesterasa, proteínas Precursora β-Amiloide y Péptidos β-Amiloide en la Enfermedad de Alzheimer". *Acta Neurológica Scandinavia.* (Diciembre de 2000) Vol. 102 (s176), 60-67; Pei, Xue-Feng, y otros. "Síntesis Total de Compuestos Racémicos y Ópticamente Activos Relacionados con Fisostigmina y Heteroanálogos del Anillo C de 3[-2'-(Dimetilaminoetilo]-2,3-dihidro-5-metoxi-1, 3-dimentill-1H-indol-2-ol." *Helvetica Chimica ACTA.* (1994) Vol.77; Yu, Qian-sheng y otros. "Síntesis Totales y Actividades Anticolinesterasa de (3aS)-N (8)-Norfisostigmina, (3aS)-N (8)-Norfenserina, Sus Isómeros Antípodos y Otros Análogos Sustituidos N (8)." *Diario de Medicina Química.* (1997) Vol. 40, 2895-2901; y Yu, Q.S. y otros. "Novedosos Inhibidores Selectivos a Base de Fenserina de Butirilcolinesterasa para la Enfermedad de Alzheimer". Reimpreso con permiso del *Diario de Medicina Química*, mayo 20 de 1999, 42, 1855 a 1861.

De acuerdo con aún otra incorporación de la invención, un agente activo utilizado en combinación con la droxidopa comprende uno o más compuestos que por lo menos parcialmente inhiben la función de la monoamino oxidasa. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOIs, pos sus siglas en inglés) comprenden una clase de compuestos que se cree actúan inhibiendo la

actividad de la monoamino oxidasa, una enzima generalmente encontrada en el cerebro y el hígado del cuerpo humano, cuyas funciones son descomponer los compuestos monoamino, típicamente a través de la desaminación.

Existen dos isoformas de inhibidores de la monoamino oxidasa, MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A preferiblemente desamina las monoaminas que ocurren típicamente como neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, melatonina, epinefrina, norepinefrina y dopamina). Por lo tanto, los MAOIs han sido históricamente prescritos como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, tales como agorafobia y fobia social. La isoforma MAO-B preferiblemente desamina la feniletilamina y las aminas traza. La dopamina es de igual forma desanimada a través de ambas isoformas. Los MAOIS pueden ser reversibles o no reversibles y pueden ser selectivos para una isoforma específica. Por ejemplo, se sabe que el MAOI moclobemida (también conocido como Manerix o Aurorix) es aproximadamente tres veces más selectivo para MAO-A que para MAO-B. La invención específicamente puede abarcar compuestos selectivos de MAO-A y/o MAO-B. Particularmente, el compuesto selectivo de MAO-B rasagilina (AZILECT®) puede ser utilizado en la invención.

Cualquier compuesto generalmente reconocido como un MAOI puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de MAOIs útiles en combinación con la droxidopa de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: isocarboxazida (MARPLAN®); moclobemida (Aurorix, Manerix o Moclodura); fenelzina (NARDIL®); tranilcipromina (PARNATE®); selegilina (ELDEPRYL®, EMSAM® o 1-deprenilo); lazabemida; nialamida; iproniazida (marsilida, iprozida, ipronida, rivivol o propilniazida); iproclozida; toloxatona; harmala; brofaromina (Consonar); benmoxina (Neuralex); y ciertas triptaminas, tales como 5-MeO-DMT (5-Metoxi- N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeO-AMT (5-metoxi-α-metiltriptamina).

La combinación de droxidopa con un MAOI puede proporcionar el efecto de conservar niveles corporales de norepinefrina. En incorporaciones particulares, el MAOI inhibe la acción de la monoamino oxidasa al descomponer la norepinefrina, incluyendo aquella formada de la conversión de la droxidopa. Por consiguiente, las concentraciones de plasma de droxidopa son influenciadas de manera positiva en la medida en que la vida media de la droxidopa aumenta. Esto es de nuevo particularmente beneficioso al permitir dosificaciones reducas de droxidopa sin limitar el tratamiento efectivo. Por otra parte, la combinación del MAOI con la droxidopa es también efectiva para incrementar la duración de la actividad de la droxidopa, lo cual de nuevo permite una reducción en la frecuencia de la dosificación de la droxidopa.

Cuando la droxidopa es combinada con agentes activos adicionales, la combinación puede aumentar la vida media de la droxidopa, y dicho aumento puede ser visto en una variedad de rutas, tales como a través de un efecto sobre el metabolismo del fármaco, el volumen de la distribución del fármaco, o una combinación de los dos. Por ejemplo, se ha mostrado que un aumento en la vida media de la droxidopa que surge de la combinación con un inhibidor de la COMT, tal como entacapona, es indicativo de actividad periférica que bloquea el metabolismo de

la droxidopa a 3-OM-dorxidopa (el principal metabolito de la droxidopa), aumentando de esta forma el tiempo de residencia de la droxidopa en el cuerpo. Un aumento en el volumen de la distribución indica una disminución en la cantidad del fármaco disponible para los órganos de eliminación, lo cual puede adicionalmente afectar la vida media. Efectos similares se han visto cuando se combina la droxidopa con MAOIs e inhibidores de la colinesterasa. Dichos efectos se encuentran ilustrados en la publicación de la patente de los Estados Unidos No. 2008/0015181, cuya revelación es incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

En incorporaciones específicas, además de los compuestos anteriores, la invención puede comprender el uso de agentes activos adicionales que pueden ser útiles en el tratamiento de la EP. De esta manera, la invención puede abarcar la administración de droxidopa en combinación con uno o más compuestos útiles para tratar la EP o un síntoma de la misma. En algunas incorporaciones, el compuesto adicional que trata la EP puede además ser un compuesto identificado como útil para reducir las caídas. En otras incorporaciones, el agente activo adicional puede ser un compuesto identificado como útil para mejorar un síntoma o condición diferente relacionados con la EP.

Las variantes biológicamente activas de los diversos compuestos revelados en el presente como agentes activos se encuentran también particularmente abarcadas por la invención. Dichas variantes deben mantener la actividad biológica general delos compuestos originales; sin embargo, la presencia de actividades adicionales no necesariamente limitaría el uso de las mismas en la presente invención. Dicha actividad puede ser evaluada utilizando métodos y bioensayos estándar de realización de pruebas reconocibles por las personas versadas en la materia por ser, en general, útiles para identificar dicha actividad.

De acuerdo con una incorporación de la invención, las variantes biológicamente activas adecuadas comprenden análogos y derivados de los compuestos descritos en el presente. De hecho, un único compuesto, tal como aquellos descritos en el presente, puede dar origen a una familia entera de análogos o derivados que tienen una actividad similar y, por lo tanto, utilidad de acuerdo con la presente invención. De igual manera, un único compuesto, tal como aquellos descritos en el presente, puede representar un único miembro de una familia de una clase mayor de compuestos útiles de acuerdo con la invención. Por consiguiente, la presente invención abarca completamente no solo los compuestos descritos en el presente, sino los análogos y derivados de dichos compuestos, particularmente aquellos que pueden ser identificados a través de métodos comúnmente utilizados en la técnica y que pueden ser reconocidos por la persona versada en la materia.

Los compuestos revelados en el presente como agentes activos pueden contener centros quirales, los cuales pueden ser de la configuración (R) o (S), o pueden comprender una mezcla de los mismos. Por consiguiente, la presente invención también incluye esteroisómeros de los compuestos descritos en el presente, cuando sea aplicable, ya sea de manera individual o mezclados en cualquier proporción. Los esteroisómeros pueden incluir, pero no están limitados

a, enantiómeros, diasterómeros, mezclas racémicas, y combinaciones de los mismos. Dichos esteroisómeros pueden ser preparados y separados utilizando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de inicio enantioméricos o separando isómeros de los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero no están limitados a, isómeros cis o isómeros trans a lo largo de un enlace doble. Otros isómeros están previstos entre los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden ser utilizados ya sea en forma pura o en una mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en el presente. Diversos métodos son conocidos en la técnica para preparar formas ópticamente activas y determinar la actividad. Dichos métodos incluyen pruebas estándar descritas en el presente y otras pruebas similares, las cuales son conocidas en la técnica. Ejemplos de métodos que pueden ser utilizados para obtener isómeros ópticos de los compuestos revelados en el presente son discutidos en la patente de los Estados Unidos No. 8.008.285 de Roberts y otros, cuya revelación es incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

El compuesto puede opcionalmente ser proporcionado en una composición que se encuentra enantioméricamente enriquecida, tal como una mezcla de enantiómeros en la cual un enantiómero está presente en exceso, en particular en la medida de 95% o más, o 98% o más, incluyendo 100%.

Los compuestos descritos en el presente como agentes activos también pueden estar en la forma de un éster, una amida, una sal, un solvato, un profármaco o un metabolito siempre y cuando que ellos mantengan la actividad farmacológica de acuerdo con la presente invención. Los ésteres, las amidas, las sales, los solvatos, los profármacos y otros derivados de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con los métodos generalmente conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, los métodos descritos por J. March, Química Orgánica Avanzada: Reacciones, Mecanismos y Estructura, 4ta Edición, (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992), la cual es incorporada al presente como referencia.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles de acuerdo con la invención incluyen sales de ácidos de adición. Las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables, sin embargo, pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación y la purificación de los compuestos. Sales de ácidos de adición adecuadas de acuerdo con la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen aquellas formadas de ácidos hidroclórico, hidrobrómico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxalacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, e isetiónico. Otras sales de ácidos de adición útiles incluyen ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, y similares. Ejemplos particulares de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos,

cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos.

Una sal de ácido de adición puede ser reconvertida a la base libre a través de un tratamiento con una base adecuada. La preparación de sales básicas de fracciones de ácido que pueden estar presentes en un compuesto útil de acuerdo con la presente invención puede ser preparada de una manera similar utilizando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina, o similares.

Los ésteres delos compuestos de agentes activos de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados a través de la funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes dentro de la estructura molecular del compuesto. Las amidas y los profármacos también pueden ser preparados utilizando técnicas conocidas para aquellas personas versadas en la materia. Por ejemplo, las amidas pueden ser preparadas a partir de ésteres, utilizando reactivos adecuados de amina, o ellas pueden ser preparadas a partir de anhídrido o un cloruro de ácido a través de la reacción con amoniaco o una amina de alquilo inferior. Por otra parte, los ésteres y las amidas de los compuestos de la invención pueden hacerse a través de la reacción con un agente carbonilación (por ejemplo, formato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoílo, isocianato de metilo, cloroformato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, N, N-dimetilformamida) a una temperatura de 0°C a 60°C. Ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, compuestos de acuerdo con la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

En el caso de composiciones sólidas, se entiende que los compuestos utilizados en los métodos de la invención pueden existir en diferentes formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables o metaestables y formas isotrópicas y amorfas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Si un compuesto útil como un agente activo de acuerdo con la invención es una base, la sal deseada puede ser preparada a través de cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico,

ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos de piranosidilo tal como ácido glucurónico y ácido galacturónico, ácidos alfa hidroxi tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si un compuesto descrito en el presente como un agente activo es un ácido, la sal deseada puede ser preparada a través de cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino térreo o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La presente invención además incluye profármacos y metabolitos activos de los compuestos de agentes activos descritos en el presente. Los profármacos son típicamente preparados a través de la unión covalente de una fracción, lo cual da como resultado un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que sea modificado por el sistema metabólico de un individuo. Cualquiera de los compuestos descritos en el presente puede ser administrado como un profármaco para incrementar la actividad, la biodisponibilidad, o la estabilidad del compuesto o para alterar de otra manera las propiedades del compuesto. Ejemplos típicos de profármacos incluyen variantes no activas de compuestos farmacodinámicos que tienen un grupo protector biológicamente lábil reconocido por la técnica en una fracción funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, deaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, deshidrolizados, alquilados, desalquilados, acrilados, desacrilados, fosforilados, y/o desfosforilados para producir el compuesto activo.

Se conoce una variedad de ligandos de profármacos. En general, la alquilación, la acilación u otra modificación lipofílica de uno o más heteroátomos del compuesto, tal como una amina libre o un residuo de ácido carboxílico, reducen la polaridad y permiten el paso hacia las células. Ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en la fracción de la amina libre y/o del ácido carboxílico incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: arilo; esteroides, carbohidratos (incluyendo azucares); 1, 2-diacilglicerol; alcoholes; acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato (incluyendo sulfonil alquilo o arilalquilo, tal como metanosulfonil y bencilo, en donde el grupo pentilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se establecen en la definición de un arilo dado en el presente); arilsulfonil opcionalmente sustituido; lípidos (incluyendo fosfolípidos); fosfotidilcolina; fosfocolina; residuos o derivados de aminoácidos; residuos o derivados de acil aminoácidos; péptidos; colesteroles; u otros grupos salientes

farmacéuticamente aceptables los cuales, cuando son administrados in vivo, proporcionan la fracción de la amina libre y/o dl ácido carboxílico. Cualquiera de los anteriores pude ser utilizado en combinación con los agentes activos revelados para lograr un efecto deseado.

Aunque es posible que los compuestos de agentes activos individuales utilizados en los métodos de la presente invención sean administrados en la forma química pura, se prefiere que los compuestos sean suministrados como una composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan, a través de la presente invención, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente como agentes activos. Como tal, las composiciones utilizadas en los métodos de la presente invención comprenden los compuestos farmacéuticamente activos, tal como han sido descritos con anterioridad, o ésteres, amidas, sales, solvatos, análogos, profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, las composiciones pueden ser preparadas y suministradas en una variedad de combinaciones. Por ejemplo, la composición puede comprender una única composición que contiene todos los agentes activos. De manera alternativa, la composición puede comprender múltiples composiciones que comprenden agentes activos separados a ser administrados de manera simultánea, sucesiva o en otro periodo de proximidad definido.

Los compuestos de agentes activos descritos en el presente pueden ser preparados y suministrados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Los portadores deben ser aceptables en cuanto a que sean compatibles con cualquier otro agente de la composición y que no sean no dañinos para el receptor de la misma. Un portador también puede reducir cualquier efecto lateral indeseable del agente. Dichos portadores son conocidos en la técnica. Ver, Wang *y otros.* (1980) *Revista de la Asociación de Drogas Parenterales.* 34(6):452-462, incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

Las composiciones pueden incluir composiciones de corto plazo, de inicio de acción rápido, de desaparición rápida, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación retardada, y de liberación pulsátil, siempre y cuando las composiciones logren la administración de un compuesto tal como ha sido descrito en el presente. Ver *Ciencias Farmacéuticas de Remington* (18a edición; Mack Publishing Company, Eaton, Pensilvania, 1990), incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

Las composiciones farmacéuticas para uso en los métodos de la invención son adecuados para diversos modos de suministro, incluyendo administración oral, parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraarticular, intrasinovial, intratecal, intraarterial, intracardiáca, subcutánea, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, y transdérmica), tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), vaginal, uretral y rectal. La administración también puede hacerse a través de un spray nasal, un implante quirúrgico, una pintura quirúrgica interna, una bomba de infusión, o a través de un catéter, un stent, un balón u otro dispositivo de suministro. El modo de administración más útil y/o beneficios puede variar,

especialmente dependiendo de la condición del receptor y de la enfermedad que está siendo tratada.

Las composiciones farmacéuticas pueden, de manera conveniente, estar disponibles en una forma de dosificación unitaria, a través de la cual dichas composiciones pueden ser preparadas por medio de cualquiera de los métodos generalmente conocidos en las técnicas farmacéuticas. En términos generales, dichos métodos de preparación comprenden combinar (a través de diversos métodos) los compuestos activos de la invención con un portador adecuado u otro adyuvante, el cual puede consistir de uno o más ingredientes. La combinación de los agentes activos con el uno o más adyuvantes es luego tratada físicamente para presentar la composición en una forma adecuada para ser suministrada (por ejemplo, darle forma en una tableta o formar una suspensión acuosa).

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para dosificación oral pueden tomar diversas formas, tales como tabletas, cápsulas, comprimidos, y grageas (incluyendo aquellos que se disuelven rápidamente o son efervescentes), cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo. Las composiciones también pueden estar en la forma de un polvo o de gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como una emulsión líquida (aceite en agua y agua en aceite). Los agentes activos también pueden ser suministrados como un bolo, electuario o pasta. Se entiende en términos generales que los métodos de preparaciones de las formas de dosificación mencionadas con anterioridad son en general conocidos en la técnica, y cualquiera de dichos métodos sería adecuado para la preparación de las formas respectivas de dosificación para uso en el suministro de las composiciones de acuerdo con la presente invención.

En una incorporación, un compuesto de agente activo puede ser administrado oralmente en combinación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible. Las composiciones orales pueden ser incluidas en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanca, pueden estar comprimidas en tabletas o pueden ser incorporadas directamente con los alimentos de la dieta del paciente. El porcentaje de la composición y de las preparaciones puede ser variado; sin embargo, la cantidad de sustancia en dichas composiciones terapéuticamente útiles es preferiblemente tal que se obtiene una dosificación efectiva.

En diversas incorporaciones, las composiciones de acuerdo con la revelación que contienen los compuestos de agente activo pueden hacerse utilizando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Dichas capsulas duras comprenden el compuesto, y pueden además comprender ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín. Pueden hacerse capsulas de gelatina suave que contengan el compuesto utilizando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Dichas capsulas suaves comprenden del compuesto, el cual puede estar mezclado con agua o un medio oleoso tal como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las tabletas sublinguales están diseñadas para disolverse muy rápidamente. Ejemplos de dichas composiciones incluyen tartrato de ergotamina, dinitrato de isosorbida e isoproterenol HCL. Las composiciones de estas tabletas contienen, además del fármaco, diversos excipientes solubles, tales como lactosa, sacarosa en polvo, dextrosa y manitol. Las formas sólidas de dosificación de la presente invención pueden estar opcionalmente recubiertas, y ejemplos de materiales de revestimiento incluyen, pero no están limitados a, polímeros celulósicos (tales como ftalato de acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato), ftalato de acetato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas (tales como aquellas comercialmente disponibles bajo el nombre comercial EUDRAGIT®), zeína, goma laca y polisacáridos.

Se pueden preparar composiciones en polvo o granulares de una preparación farmacéutica utilizando métodos conocidos. Dichas composiciones pueden ser administradas directamente a un paciente o utilizadas en la preparación de formas de dosificación adicional, tal como para formar tabletas, llenar capsulas o preparar una suspensión o una solución acuosa u oleosa a través de la adición de un vehículo acuoso u oleoso a la misma. Cada una de estas composiciones puede además comprender uno o más aditivos, tal como agentes dispersantes o humectantes, agentes de suspensión y preservativos. Excipientes adicionales (por ejemplo, rellenos, edulcorantes, agentes saborizantes o colorantes) también pueden ser incluidos en estas composiciones.

Las composiciones líquidas de las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración oral pueden ser preparadas, empacadas y vendidas ya sea en forma líquida o en la forma de un producto seco destinado a ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes del uso.

Una tableta que contiene uno o más compuestos de agente activo descritos en el presente puede ser fabricada a través de cualquier proceso estándar fácilmente conocido para una persona versada en la materia, tal como, por ejemplo, a través de compresión o de moldeado, opcionalmente con uno o más ingrediente adyuvantes o accesorios. Las tabletas pueden opcionalmente estar revestidas o marcadas y pueden estar formuladas para proporcionar una liberación lenta o controlada de los agentes activos.

Los adyuvantes o los ingredientes accesorios para uso en las composiciones pueden incluir cualquier ingrediente farmacéutico comúnmente considerado como aceptable en la técnica, tal como aglutinantes, rellenos, lubricantes, desintegrantes, diluyentes, surfactantes, estabilizantes, preservativos, agentes saborizantes y colorantes, y similares. Los aglutinantes son generalmente utilizados para facilitar la cohesión de la tableta y para garantizar que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no están limitados a: almidón, polisacáridos, gelatina, polietilenglicol, propilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas. Los rellenos aceptables incluyen dióxido de silicona, dióxido de titanio,

alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Los lubricantes son útiles para facilitar la fabricación de las tabletas e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Los desintegrantes, los cuales son útiles para facilitar la desintegración de la tableta, generalmente incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los diluyentes, los cuales son generalmente incluidos para proporcionar volumen a la tableta, pueden incluir fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Los surfactantes adecuados para uso en la composición pueden ser agentes activos de superficie aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los estabilizantes pueden ser incluidos en las composiciones para inhibir o aminorar las reacciones que llevan a la descomposición de los agentes activos, tal como las reacciones oxidativas.

Las formas sólidas de dosificación pueden ser formuladas como para proporcionar una liberación retardada, tal como a través de la aplicación de un revestimiento. Los revestimientos de liberación retardada son conocidos en la técnica, y las formas de dosificación que los contienen pueden ser preparadas a través de cualquier método conocido adecuado. Dichos métodos en general incluyen que, después de la preparación de la forma sólida de dosificación (por ejemplo, una tableta o un comprimido), una composición de revestimiento de liberación retardada es aplicada. La aplicación puede hacerse a través de métodos, tales como la pulverización sin aire, el revestimiento de lecho fluidizado, el uso de una bandeja de revestimiento, o similares. Los materiales para uso como un revestimiento de liberación retardada pueden ser de naturaleza polimérica, tal como un material celulósico (por ejemplo, ftalato de butirato de celulosa ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y carboximetiletilcelulosa), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, y ésteres de los mismos.

Las formas sólidas de dosificación de acuerdo con la presente invención también pueden ser de liberación sostenida (esto es, la liberación de los agentes activos durante un período de tiempo prolongado), y pueden o no también ser de liberación retardada. Composiciones de liberación sostenida son conocidas en la técnica y en general son preparadas a través de la dispersión de un fármaco dentro de una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrófilo, o un compuesto graso. De manera alternativa, una forma sólida de dosificación puede estar recubierta con uno de dichos materiales.

Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección, las cuales pueden además contener agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, los cuales hacen que las composiciones sean isotónicas con la sangre del receptor a quien van dirigidas. Las composiciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales contienen agentes de suspensión y agentes espesantes. Dichas composiciones para administración parenteral pueden venir en

presentación de contenedores de una dosis unitaria o dosis múltiples, tales como por ejemplo ampollas y viales selladas, y pueden ser almacenadas en una condición de secado por congelamiento (liofilizada) que requiere únicamente de la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua (para la inyección), inmediatamente antes del uso. Las soluciones para inyección y las suspensiones pueden ser preparadas a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo previamente descrito en el presente.

Las composiciones para uso de acuerdo con la revelación pueden ser administradas de manera transdérmica, en donde loa agentes activos son incorporados en una estructura laminada (generalmente denominada como un "parche") la cual está adaptada para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo prolongado de tiempo. Típicamente, dichos parches están disponibles como parches de una única capa de "fármaco en adhesivo" o como parches de múltiples capas en donde los agentes activos están contenidos en una capa separada de la capa adhesiva. Ambos tipos de parches también contienen generalmente una capa de soporte y un revestimiento el cual es retirado antes de ser fijado a la piel del receptor. Los parches de suministro transdérmico de fármacos también pueden estar compuestos de un reservorio subyacente a la capa de soporte que se encuentra separado de la piel del receptor a través de una membrana semi-permeable y una capa adhesiva. El suministro transdérmico de fármacos puede ocurrir a través de la difusión pasiva o puede ser facilitado utilizando electro transporte o iontoferesis.

Las composiciones para suministro rectal incluyen supositorios, cremas, ungüentos y líquidos rectales. Los supositorios pueden ser presentados como los agentes activos en combinación con un portador generalmente conocido en la técnica, tal como propilenglicol. Dichas formas de dosificación pueden estar diseñadas para que se desintegren rápidamente o durante un periodo de tiempo prolongado, y el tiempo para la desintegración completa puede oscilar desde un corto tiempo, tal como alrededor de 10 minutos, a un periodo de tiempo prolongado, tal como alrededor de 6 horas.

Las composiciones tópicas pueden venir en cualquier forma adecuada y fácilmente conocidas en la técnica para suministro de agentes activos a la superficie corporal, incluyendo dermalmente, bucalmente y sublingualmente. Los ejemplos típicos de las composiciones tópicas incluyen ungüentos, cremas, geles, pastas y soluciones. Las composiciones para administración tópica en la boca también incluyen pastillas.

En ciertas incorporaciones, los compuestos y las composiciones reveladas en el presente pueden ser suministrados a través de un dispositivo médico. Dicho suministro puede, en general, ser a través de cualquier dispositivo médico que puede ser insertado o implantado, incluyendo, pero no limitado a, stents, catéteres, catéteres balón, shunts o espirales. En una incorporación, la presente invención proporciona dispositivos médicos, tal como stents, cuya superficie está recubierta con un compuesto o composición tal como los descritos en el presente. El dispositivo médico de la invención puede ser utilizado, por ejemplo, en cualquier aplicación para tratar,

prevenir, o de otra manera afectar el curso de una enfermedad o condición, tal como aquellas reveladas en el presente.

En otra incorporación de la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes activos descritos en el presente son administradas de manera intermitente. La administración de la dosis terapéuticamente efectiva puede ser lograda de una manera continua, como por ejemplo con una composición de liberación sostenida, o puede ser lograda de acuerdo con un régimen de dosificación diario deseado, tal como por ejemplo con uno, dos, tres o más administraciones por día. La frase "periodo de tiempo de discontinuidad" pretender describir un periodo en el cual se discontinua la administración continua de liberación sostenida o diaria de la composición. El periodo de tiempo de discontinuidad puede ser más largo o más corto que el periodo de administración continua de liberación sostenida o diaria. Durante el periodo de tiempo de discontinuidad, el nivel de los componentes de la composición en el tejido relevante está sustancialmente por debajo del nivel máximo obtenido durante el tratamiento. La longitud preferida del periodo de discontinuidad depende de la concentración dela dosis efectiva y la forma de la composición que ha sido utilizada. El periodo de discontinuidad puede ser de por lo menos 2 días, por lo menos 4 días, o por lo menos 1 semana. En otras incorporaciones, el periodo de discontinuidad es de por lo menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más. Cuando se utiliza la composición de liberación sostenida, el periodo de discontinuidad debe ser extendido para tener en cuenta el mayor tiempo de residencia de la composición en el cuerpo. De manera alternativa, la frecuencia de la administración de la dosis efectiva de la composición de liberación sostenida puede ser disminuida en consecuencia. Un programa intermitente de administración de una composición de la invención puede continuar hasta que el efecto terapéutico deseado, y en últimas el tratamiento de la enfermedad o el desorden sean alcanzados.

La administración de la composición comprende administrar un agente farmacéuticamente activo tal como ha descrito en el presente o administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales (esto es, co-administración). Por consiguiente, se reconoce que los agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente puede ser administrador en una combinación fija (esto es, una única composición farmacéutica que contiene ambos agentes activos). De manera alternativa, los agentes farmacéuticamente activos pueden ser administrados de manera simultánea (esto es, composiciones separadas administradas al mismo tiempo). En otra incorporación, los agentes farmacéuticamente activos son administrados de manera secuencial (esto es, la administración de uno o más agentes farmacéuticamente activos seguida por una administración separada de uno o más agentes farmacéuticamente activos). Una persona versada en la materia reconocerá que el efecto terapéutico deseado determinará el método preferido de administración.

El suministro de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con la invención puede ser obtenido a través de la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de la composición. Por consiguiente, en una incorporación, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad efectiva para lograr cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en el presente. Esto incluye, pero no está limitado a: cantidades efectivas para reducir las caídas en un paciente con la EP, particularmente un paciente con EP que sufre de NOH; cantidades efectivas para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con la EP, particularmente un paciente con EP que sufre de NOH; cantidades efectivas para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con la EP, particularmente un paciente con EP que presenta una puntuación de punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr indicativa de inestabilidad postural; y cantidades efectivas para mejora la severidad de los síntomas motores y/o los síntomas no motores en un paciente con la EP, particularmente un paciente con EP que presente una puntuación de punto de referencia en la UPDRS indicativa de síntomas motores y/o no motores relacionados con la EP.

Los agentes activos incluidos en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención están presentes en una cantidad suficiente para suministrarle al paciente una cantidad terapéutica de un agente activo *in vivo* con ausencia de serios efectos tóxicos. La concentración del agente activo en la composición de fármaco dependerá de las proporciones de absorción, inactivación, y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos para aquellos versados en la materia. Debe anotarse que los valores de dosificación también variaran con la severidad de la condición a ser aliviada. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados con el tiempo de acuerdo con la necesidad individua y la opinión profesional de la persona que está administrando o supervisando la administración de las composiciones, y que las proporciones de dosificación establecidas en el presente son únicamente ejemplares y están destinadas a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El agente activo puede ser administrado de una sola vez, o puede ser dividido en una cantidad de dosis más pequeñas a ser administradas en intervalos variantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de acuerdo con la invención puede ser determinada con base en el peso corporal del receptor. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser descrita en términos de una dosis fija. En aún otras incorporaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos relevados en el presente puede ser descrita en términos de la concentración plasmática máxima lograda a través de la administración de los agentes activos. Por supuesto, se entiende que la cantidad terapéutica puede ser dividida en un número de dosificaciones fraccionarias administradas a lo largo del día. El rango de dosificación efectiva de las sales y los profármacos farmacéuticamente aceptables puede ser calculado con base en el peso y la vida media de la molécula parental a ser suministrada junto con el volumen de distribución del paciente. Si una sal o un profármaco

presentan actividad en sí mismos, la dosificación efectiva puede ser estimada tal como se indicó con anterioridad utilizando el peso de la sal o el profármaco, o a través de otros medios conocidos por aquellos versados en la materia.

Se contempla que las composiciones de la invención que comprenden uno o más agentes activos descritos en el presente sean administradas en cantidades terapéuticamente efectivas a un mamífero, preferiblemente un humano. Una dosis efectiva de un compuesto o una composición para el tratamiento de cualquiera de las condiciones o enfermedades descritas en el presente puede ser fácilmente determinada mediante el uso de técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Se esperaría que la cantidad efectiva de las composiciones varíe según el peso, el sexo, la edad, y la historia médica del sujeto. Otros factores también pueden influir en la cantidad efectiva de la composición a ser suministrada, incluyendo, pero no limitado a, la enfermedad específica de que se trata, el grado de involucramiento o la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis que ha sido seleccionado, y el uso de medicación concomitante. El compuesto es preferiblemente administrado durante un período de tiempo suficiente para aliviar los síntomas indeseados y los signos clínicos asociados con la condición que está siendo tratada. Los métodos para determinar la eficacia y la dosificación son conocidos por aquellos expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Isselbacher *y otros* (1996) *Principios de Harrison de Medicina Interna,* 13 edición, 1814 a 1882, la cual es incorporada en el presente como referencia.

En ciertas incorporaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa comprende alrededor de 10 mg a alrededor de 3 g. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva representa una cantidad de droxidopa que sería proporcionada en una única dosis cuando se utiliza como parte de una combinación de acuerdo con la invención. Se entiende que se proporciona la droxidopa como una sal, un éster, una amida u otra forma farmacéuticamente aceptable, la cantidad de la forma farmacéutica de droxidopa puede variar en la medida en que sea necesaria para suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa. Además, debido a que la cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa es proporcionada como una cantidad para una única dosis, las cantidades de dosificación indicadas en el presente no representan necesariamente la cantidad máxima de droxidopa que puede ser administrada durante en el curso de un periodo de 24 horas debido a que es posible que múltiples dosis de la combinación puedan ser indicadas para el tratamiento de diversas condiciones.

En incorporaciones adicionales, la cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa puede abarcar rangos variantes, y el rango apropiado puede estar basado en la severidad de la condición que está siendo tratada y el uno o más compuestos con los cuales la droxidopa es combinada. En incorporaciones específicas, una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa comprende alrededor de 10 mg a alrededor de 2 g, de alrededor de 10 mg a 1 g, de

alrededor de 20 mg a 900 mg, de alrededor de 30 mg a alrededor de 850 mg, de alrededor de 40 mg a alrededor de 800 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 60 mg a alrededor de 700 mg, de alrededor de 70 mg a alrededor de 650 mg, de alrededor de 80 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 90 mg a alrededor de 550 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, o de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg.

En aún otras incorporaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa puede ser inclusive mayor, tal como cuando es proporcionada como una formulación de liberación sostenida, extendida o continua. Tal como se entiende en la técnica, dichas formulaciones proporcionan una cantidad de fármaco aumentada en una única forma de dosificación la cual lentamente libera el fármaco con el paso del tiempo. Una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa para uso en una de dichas formulaciones puede ser calculada a la luz de las cantidades efectivas descritas con anterioridad y la frecuencia determinada de dosificación que de otra manera seria necesaria para tratar una condición dada.

Una cantidad terapéuticamente efectiva del uno o más compuestos adicionales que son combinados con droxidopa de acuerdo con la invención puede ser determinada en relación con la cantidad de droxidopa incluida en la forma de dosificación y la proporción deseada de droxidopa al/a los compuesto(s) adicional(es). De manera ventajosa, la presente invención permite una gran flexibilidad en la formulación de combinaciones. Por ejemplo, los efectos de conservación proporcionados por el uno o más compuestos adicionales pueden permitir la utilización de la droxidopa en una cantidad menor y aun así obtener los mismos, o mejores, efectos terapéuticos logrados utilizando la droxidopa sola. De igual manera, es posible aumentar los efectos terapéuticos de la droxidopa a través de la utilización de una cantidad de uno o más compuestos adicionales que sea menor que la dosificación típicamente recomendada para el uno o más compuestos adicionales.

En una incorporación, la proporción de droxidopa al uno o más compuestos adicionales está en el rango de alrededor de 500:1 a alrededor de 1:10. En incorporaciones adicionales, la proporción de droxidopa al/a los compuesto(s) adicional(es) se encuentra en el rango de alrededor de 250:1 a alrededor de 1:5, de alrededor de 100:1 a alrededor de 1:2, de alrededor de 80:1 a alrededor de1:1, de alrededor de 50:1 a alrededor de 2:1, o de alrededor de 20:1 a alrededor de 3:1.

El uno o más compuesto(s) adicional(es) combinados con droxidopa de acuerdo con la invención pueden ser incluidos en una cantidad típicamente recomendada para uso de los compuestos solos para otras indicaciones. Sin embargo, tal como se anotó con anterioridad, es posible de acuerdo con la invención utiliza el/los compuesto(s) adicional(es) en cantidades que sean menores que las típicamente recomendadas, particularmente en relación con los inhibidores de la DDC, inhibidores de la COMT, inhibidores de la colinesterasa, e inhibidores de la MAO. En ciertas incorporaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la

DDC, un inhibidor de la COMT, un inhibidor de la colinesterasa, o un inhibidor de la MAO a ser combinada con la droxidopa se encuentra en el rango de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg. Por supuesto, este rango es ejemplar y puede variar dependiendo de la cantidad de droxidopa incluida en la combinación y la proporción deseada de los compuestos en la combinación, tal como se describió con anterioridad.

La presente invención también incluye un artículo de manufactura que proporciona una composición que comprende uno o más agentes activos descritos en el presente. El artículo de manufactura pueden incluir un vial u otro contenedor que contiene una composición adecuada para uso de acuerdo con la presente invención junto con un portador, ya sea seco o en forma líquida. En particular, el artículo de manufactura puede comprender un kit que incluye un contenedor con una composición de acuerdo con la invención. En dicho kit, la composición puede ser suministrada en una variedad de combinaciones diferentes. Por ejemplo, la composición puede comprender una única dosificación que comprende todos los agentes activos. De manera alternativa, cuando se proporciona más de un agente activo, la composición puede comprender múltiples dosificaciones, cada una comprendiendo uno o más agentes activos, las dosificaciones estando destinadas para ser administradas en combinación, en sucesión, o de otra forma de manera cercana en el tiempo. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser formas sólidas (por ejemplo, tabletas, comprimidos, cápsulas, o similares) o formas líquidas (por ejemplo, viales), cada una comprendiendo un único agente activo, pero estando proporcionadas en paquetes de blísteres, bolsas, o similares, para administración en combinación.

El artículo de manufactura además incluye instrucciones en la forma de una etiqueta sobre el contenedor y/o en la forma de un inserto incluido en una caja en la cual el contenedor se encuentra empacado, para llevar a cabo el método de la invención. Las instrucciones también pueden estar impresas en la caja en la cual el vial está empacado. Las instrucciones contienen información tal como la dosificación suficiente y la información de administración como para permitirle al sujeto o al trabajador en el área administrar la composición farmacéutica. Se prevé que un trabajador en el área abarca cualquier doctor/a, enfermero/a, técnico/a, esposo/a, u otro cuidador que pueda administrar la composición. La composición farmacéutica también puede ser auto-administrada por el sujeto.

EXPERIMENTAL

La presente invención será ahora descrita con referencia específica a los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden limitar la invención sino que son proporcionados, por el contrario, como incorporaciones ejemplares. Los ejemplos ilustran el efecto de la droxidopa para reducir las caídas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

EJEMPLO 1

Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupo paralelo, controlado con placebo fue llevado a cabo para evaluar el efecto clínico de la droxidopa durante el curso de 10 semanas para reducir las caídas en pacientes con EP. El estudio incluyó un periodo de dos semanas doble ciego de ajuste de dosis seguido por un periodo de tratamiento de ocho semanas doble ciego. Un periodo de selección (de hasta 14 días) fue utilizado para determinar la elegibilidad del paciente. Los pacientes que pasaron exitosamente todas las valoraciones de la selección continuaron a las mediciones de punto de referencia. Al final de la visita del punto de referencia, los pacientes elegibles fueron aleatorizados para ser tratados ya fuera con droxidopa o con placebo (la aleatorización fue de doble ciego, 1:1). Los pacientes iniciaron a la fase de ajuste doble ciego con 100 mg 3 veces al día de droxidopa o un placebo equivalente. El tratamiento fue en aumento en incrementos de 100 mg tres veces al día hasta un máximo de 600 mg tres veces al día. Después de la finalización de la fase de ajuste de dosis, los pacientes volvieron para hacer visitas del estudio después de 8 semanas del tratamiento doble ciego a su dosis ajustada. El estudio incluyó 27 pacientes tratados con el placebo y 24 pacientes tratados con la droxidopa.

Durante el estudio, los pacientes tratados con el placebo reportaron un total de 197 caídas en comparación con 79 caídas reportadas por los pacientes tratados con la droxidopa. Ver la FIGURA 1. Más de un tercio de los pacientes no experimentó ninguna caída, mientras que una minoría (nueve pacientes que recibieron la droxidopa y 12 pacientes que recibieron el placebo) experimentó caídas recurrentes. Al estandarizar de los datos anteriores al número de caídas por paciente por semana, los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo experimentaron un promedio de 0.93 caídas por paciente por semana. Los pacientes aleatorizados al tratamiento con droxidopa experimentaron un promedio de 0.39 caídas por paciente por semana. Ver la FIGURA 2. Esto representa un aproximado de 60% de reducción en el número de caídas reportadas por los pacientes tratados con la droxidopa en comparación con los pacientes tratados con el placebo. Con base en un análisis del número acumulado de las caídas registradas por el paciente, el incremento relativo en el número de caídas en el grupo de tratamiento con el placebo a lo largo del tiempo fue consistentemente mayor en comparación con el incremento relativo a lo largo del tiempo en el grupo tratado con la droxidopa. Ver la FIGURA 3.

En el estudio, fue evidente que un número de pacientes en cada grupo no estuvo normalmente distribuido - esto es, unos pocos pacientes en cada grupo experimentaron muchas más caídas que los pacientes restantes en cada grupo respectivo. Un análisis de sensibilidad fue llevado a cabo para evaluar la robustez del efecto del tratamiento a la luz de esta disparidad en las caídas dentro de cada grupo. El efecto beneficioso del tratamiento que favorece la droxidopa fue evidente inclusive cuando los dos primeros pacientes o los cinco primeros pacientes que experimentaron el mayor número de caídas en cada grupo de tratamiento fueron retirados del análisis. Ver la FIGURA 4 y la FIGURA 5, respectivamente. Cuando los primeros dos pacientes en cada grupo de tratamiento fueron excluidos, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo

experimentaron un promedio de 0.54 caídas por paciente por semana en comparación con 0.16 caídas por paciente por semana en los pacientes aleatorizados al grupo de la droxidopa. De manera similar, cuando primeros cinco pacientes en cada grupo de tratamiento fueron excluidos, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo experimentaron un promedio de 0.20 caídas por paciente por semana en comparación con 0.10 caídas por paciente por semana en los pacientes aleatorizados al grupo de la droxidopa. Además, cuando los datos de los primeros 10 días del estudio fueron retirados, el efecto beneficioso del tratamiento que favorece la droxidopa en el número total de caídas de pacientes permaneció siendo evidente. Ver la FIGURA 6.

Los pacientes en el estudio fueron evaluados utilizando la escala de evaluación de Hoehn y Yahr y la versión revisada patrocinada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento de la UPDRS para evaluar el efecto del tratamiento evidenciado por estas dos escalas. Una puntuación de punto de referencia para cada paciente que utilizaba cada prueba fue establecida antes del tratamiento con la droxidopa o el placebo, y una puntuación posterior al tratamiento para cada prueba fue establecida al final del estudio. Los pacientes con caídas recurrentes tratados con la droxidopa experimentaron una mejoría marcada tanto en la puntuación de Hoehn y Yahr como en la puntuación de la UPDRS en comparación con los pacientes con caídas recurrentes tratados con l placebo. Estos datos se encuentran resumidos a continuación en la Tabla 1a, en donde los que se caen de manera recurrente son definidos como aquellos pacientes que experimentaron más de 1 caída durante el curso del estudio, y los que se caen de manera no recurrente son definidos como aquellos pacientes que experimentaron ya sea cero o una caída durante el estudio.

Tabla 1a

Grupo de tratamiento	Hoehn y Yahr		MDS-UPDRS	
Pacientes que se caen de manera recurrente	Punto de Referencia	Final del estudio	Punto de Referencia	Final del estudio
Droxidopa (n=9)	1.9	1.7	89.1	77.7
Placebo (n=12)	2.3	2.6	87.6	90.0
Pacientes que se caen de manera no recurrente				
Droxidopa (n=15)	1.8	1.4	74.3	58.1
Placebo (n=15)	2.1	2.0	91.4	71.8

Debido a que la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está fuertemente inclinada hacia la inestabilidad postural como el índice principal de la severidad de la enfermedad, se cree que la puntuación de Hoehn y Yahr sirve como una medida útil del efecto del tratamiento sobre la NOH en una población de pacientes con EP. Al final del estudio, los pacientes tratados con droxidopa experimentaron, en promedio, una mejoría del punto de referencia (esto es, una reducción en la puntuación) en su puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr (un cambio de -0.4 puntos) mientras que los pacientes tratados con el placebo no experimentaron ningún cambio en

relación con el punto de referencia en su puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, dando como resultado una notable diferencia en el tratamiento de -0.4 unidades favoreciendo la droxidopa. Ver la FIGURA 7. Con base en el análisis de las puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr en pacientes individuales, una proporción mayor de pacientes tratados con droxidopa experimentó una mejoría en su puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr al final del estudio (10 de 24 pacientes; 42%) en comparación con los pacientes tratados con el placebo (5 de 27 pacientes, 19%). Una proporción menor de pacientes tratados con droxidopa experimentó un empeoramiento en su puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr al final del estudio (3 de 24 pacientes; 13%) en comparación con los pacientes tratados con el placebo (10 de 27 pacientes, 37%). Estos datos se encuentran resumidos en la Tabla 1b.

Tabla 1b

Cambio en la Puntuación en la Escala de Evaluación de Hoehn y Yahr	Placebo (N=27)	Droxidopa (N=24)
Empeoró, n (%)	10 (37)	3 (13)
Ningún cambio n (%)	12 (44)	11 (46)
Mejoró, n (%)	5 (19)	10 (42)

La UPDRS es, de igual manera, una prueba útil para evaluar las mejorías en los síntomas que pueden ser una causa de caídas en pacientes con EP ya que esta escala es utilizada para evaluar la severidad de los síntomas motores y no motores en pacientes con EP. En el presente estudio, los pacientes tratados con droxidopa experimentaron una mejoría de 15.8 puntos (esto es, una disminución) en relación con el punto de referencia en comparación con una mejoría de 11.4 puntos en los pacientes tratados con placebo. Ver la FIGURA 8. Adicionalmente, cada uno de los cuatro componentes de la puntuación de la UPDRS también mostró beneficios para la droxidopa en comparación con el placebo. La diferencia de 4.4 puntos en el tratamiento que favoreció la droxidopa en la puntuación total de la UPDRS refleja una mejoría pronunciada en las características motoras de la EP y refleja las mejorías observadas en la puntuación de la escala de evaluación de Hoehn y Yahr.

EJEMPLO 2

Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo fue llevado a cabo para evaluar el efecto clínico de la droxidopa para reducir las caídas en pacientes con EP. El estudio incluyó un periodo de dos semanas doble ciego de ajuste de dosis seguido por un periodo de tratamiento de ocho semanas doble ciego. Un periodo de selección (de hasta 14 días) fue utilizado para determinar la elegibilidad del paciente. Los pacientes fueron luego aleatorizados en un grupo de tratamiento y un grupo placebo. Los pacientes iniciaron a la fase de ajuste doble ciego con 100 mg 3 veces al día de droxidopa o un placebo equivalente. El tratamiento fue en aumento en incrementos de 100 mg tres veces al día hasta un máximo de 600 mg tres veces al

día. Después de la finalización de la fase de ajuste de dosis, los pacientes volvieron para hacer visitas del estudio después de 1, 2, 4 y 8 semanas del tratamiento doble ciego a su dosis ajustada. El estudio incluyó 78 pacientes tratados con el placebo y 69 pacientes tratados con la droxidopa.

Los resultados del estudio mostraron que la proporción de caídas por paciente por semana para el grupo de tratamiento con droxidopa fue visiblemente menor que en el grupo de tratamiento con placebo. Esto se encuentra ilustrado en la FIGURA 9. El efecto beneficioso del tratamiento que favorece la droxidopa fue de nuevo evidente inclusive cuando los dos primeros pacientes, los cinco primeros pacientes, y los diez primeros pacientes que experimentaron el mayor número de caídas en cada grupo de tratamiento fueron removidos del análisis. Ver la FIGURA 10 para estos resultados.

Muchas modificaciones y otras incorporaciones de las invenciones enunciadas en el presente vendrán a la mente de una persona versada en la materia a la cual pertenecen estas invenciones teniendo el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que las invenciones no están limitadas a las incorporaciones específicas reveladas y que se pretende que modificaciones y otras incorporaciones estén incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Aunque en el presente se utilizan términos específicos, los mismos son utilizados en un sentido genérico y descriptivo únicamente y no para fines de limitación.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP), el método comprende administrar una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma al paciente con EP.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la inestabilidad postural mejorada está definida por una reducción en las caídas.

3. El método de la reivindicación 2, en donde la reducción de las caídas está definida por una reducción posterior a la administración en el número medio de caídas por paciente por semana en comparación con un número medio de punto de referencia por paciente por semana antes de la administración de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco de la misma.

4. El método de la reivindicación 3, en donde el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana es reducido por lo menos en 20%.

5. El método de la reivindicación 3, en donde el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana es reducido por lo menos en 50%.

6. El método de la reivindicación 2, en donde el número de caídas es identificado con base en reportes dados por el paciente o por el cuidador del paciente.

7. El método de la reivindicación 2, en donde antes de la administración, el paciente con EP se cae de manera recurrente.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el paciente con EP ha experimentado una media de por lo menos 0.2 caídas por semana a lo largo de un periodo de por lo menos seis semanas antes de la administración.

9. El método de la reivindicación 1, en donde la inestabilidad postural está definida por una puntuación del punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr indicativa de la inestabilidad postural, y en donde la mejoría en la inestabilidad postural está definida por una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto referencia.

10. El método de la reivindicación 9, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.2 puntos.

11. El método de la reivindicación 9, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.3 puntos.

12. El método de la reivindicación 9, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.4 puntos.

13. El método de la reivindicación 9, en donde la mejoría está definida por lo menos por uno de los siguientes:

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 4.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 4.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 3.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.2;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.3;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2; o

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.0;

14. El método de la reivindicación 9, en donde la mejoría está definida por lo menos por uno de los siguientes:

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; o

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 0.5 o menor;

15. El método de la reivindicación 1, en donde la inestabilidad postural está definida por una puntuación del punto de referencia en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y en donde la mejoría en la inestabilidad postural está definida por una puntuación en la UPDRS

posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

16. El método de la reivindicación 15, en donde la puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 5 puntos.

17. El método de la reivindicación 15, en donde la puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 10 puntos.

18. El método de la reivindicación 15, en donde el síntoma es un síntoma motor.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el síntoma motor está relacionado con caídas recurrentes en el paciente con EP.

20. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el paciente con EP además sufre de hipotensión ortostática neurogénica (NOH).

21. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, el cual además comprende administrar uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el uno o más agentes activos adicionales son administrados con la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma en una única composición farmacéutica.

23. El método de la reivindicación 21, en donde el uno o más agentes activos adicionales son administrados de manera separada de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación sostenida.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación controlada.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación inmediata.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

28. Una composición que comprende una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP) que presente síntomas de inestabilidad postural.

29. La composición de la reivindicación 28, en donde la inestabilidad postural mejorada está definida por una reducción en las caídas.

30. La composición de la reivindicación 28, en donde la inestabilidad postural está definida por una puntuación del punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr indicativa de la inestabilidad postural, y en donde la mejoría en la inestabilidad postural está definida por una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

31. La composición de la reivindicación 28, en donde la inestabilidad postural está definida por una puntuación del punto de referencia en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y en donde la mejoría en la inestabilidad postural está definida por una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

32. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde la composición además comprende uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

33. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación sostenida.

34. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación controlada.

35. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación inmediata.

36. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

57

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos y sistemas para reducir las caídas en pacientes que se caen de manera recurrente. Específicamente, las composiciones, los sistemas, y los métodos pueden relacionarse con pacientes con enfermedad de Parkinson, particularmente dichos pacientes que están sufriendo de hipotensión ortostática neurogénica. Las composiciones, los sistemas, y los métodos comprenden el uso de droxidopa, opcionalmente en combinación con un agente activo adicional. Se ha encontrado que la administración de la droxidopa reduce el número medio de caídas por paciente por semana, así como también proporciona mejorías en la puntuación del paciente en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, lo cual es indicativo de las mejorías en la estabilidad postural, y proporciona mejorías en la puntuación del paciente en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson, lo cual es indicativo de mejorías en la severidad de los síntomas motores y/o no motores de la enfermedad de Parkinson.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP), el método comprende administrar una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma al paciente con EP, en donde la inestabilidad postural mejorada está definida por lo menos por uno de los siguientes:

Una reducción en las caídas tal cual evidenciada por una reducción posterior a la administración en el número medio de caídas por paciente por semana en comparación con un número medio de punto de referencia de caídas por paciente por semana antes de la administración de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma;

Una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia indicativa de la inestabilidad postural, y una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia; y

Una puntuación en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) de punto de referencia indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana es reducido por lo menos en 20%.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana es reducido por lo menos en 50%.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el número de caídas es identificado con base en reportes dados por el paciente o por el cuidador del paciente.

5. El método de la reivindicación 1, en donde antes de la administración, el paciente con EP se cae de manera recurrente.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el paciente con EP ha experimentado una media de por lo menos 0.2 caídas por semana a lo largo de un periodo de por lo menos seis semanas antes de la administración.

7. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.2 puntos.

8. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.3 puntos.

9. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.4 puntos.

10. El método de la reivindicación 1, en donde la mejoría en la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está definida por lo menos por uno de los siguientes:

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 4.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 4.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 3.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.2;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.3;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2; o

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.0.

11. El método de la reivindicación 1, en donde la mejoría en la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está definida por lo menos por uno de los siguientes:

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; o

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 0.5 o menor.

12. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 5 puntos.

13. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 10 puntos.

14. El método de la reivindicación 1, en donde el síntoma es un síntoma motor.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el síntoma motor está relacionado con caídas recurrentes en el paciente con EP.

16. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el paciente con EP además sufre de hipotensión ortostática neurogénica (NOH).

17. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, el cual además comprende administrar uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el uno o más agentes activos adicionales son administrados con la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma en una única composición farmacéutica.

19. El método de la reivindicación 17, en donde el uno o más agentes activos adicionales son administrados de manera separada de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación sostenida.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación controlada.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación inmediata.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la inestabilidad postural no ha respondido a la terapia con levodopa.

25. Una composición que comprende una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP) que presente síntomas de inestabilidad postural, definida por lo menos por uno de los siguientes:

Una reducción en las caídas;

Una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia indicativa de la inestabilidad postural, y una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia; y

Una puntuación en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) de punto de referencia indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

26. La composición de la reivindicación 25, en donde la composición además comprende uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

27. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25 o la reivindicación 26, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación sostenida.

28. La composición de la reivindicación 25 o 26, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación controlada.

29. La composición de la reivindicación 25 o 26, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación inmediata.

30. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma está en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

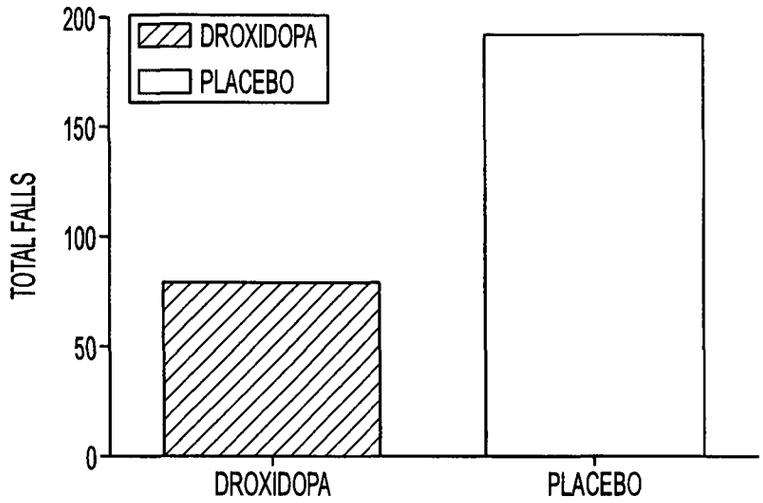


FIG. 1

Total falls	Total de caídas

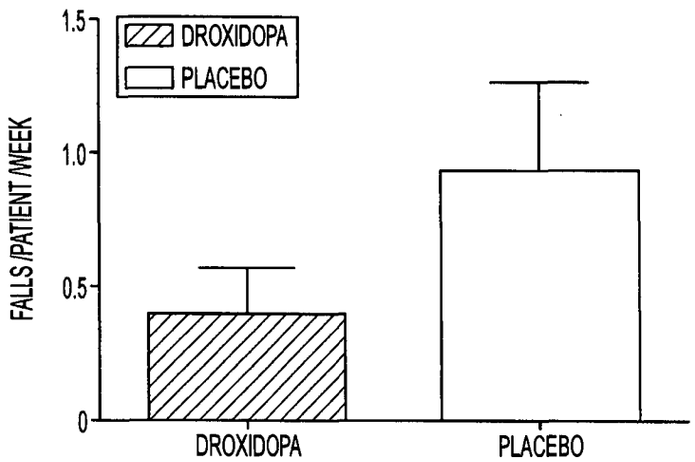


FIG. 2

Falls/patient/week	Caídas/paciente/semana

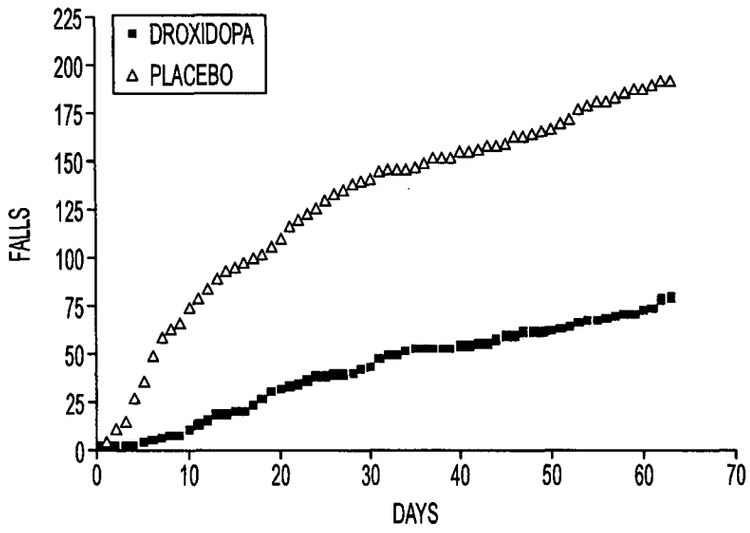


FIG. 3

Falls	Caídas
Days	Días

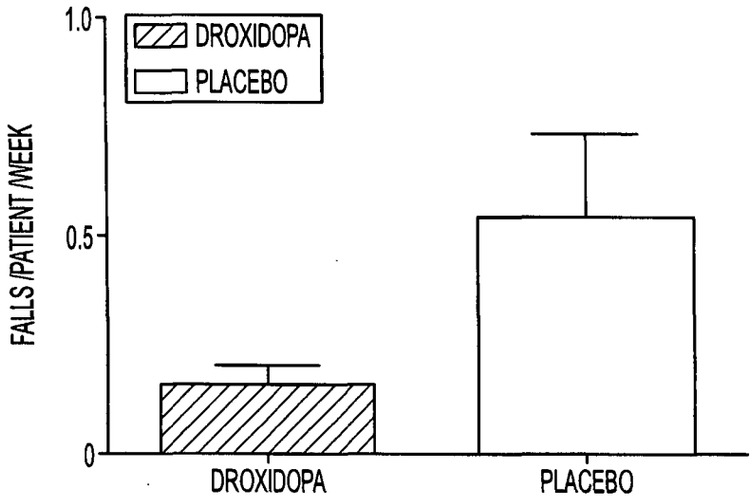


FIG. 4

Falls/patient/week	Caídas/paciente/semana

5

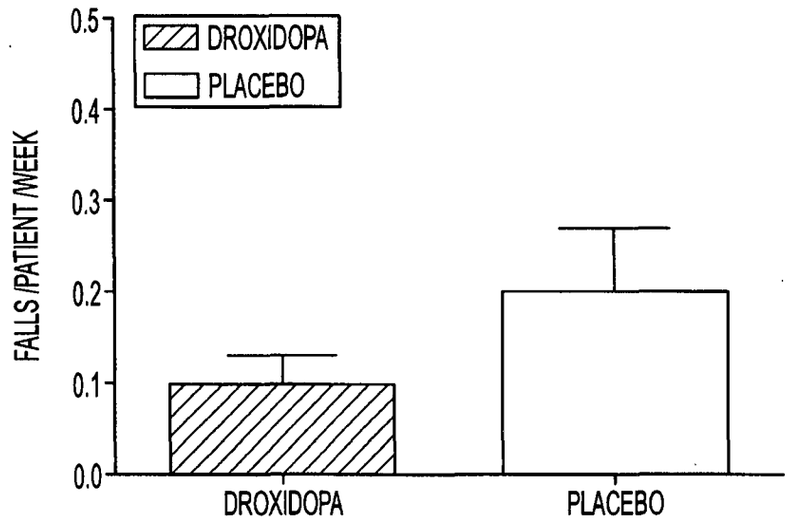


FIG. 5

Falls/patient/week	Caídas/paciente/semana

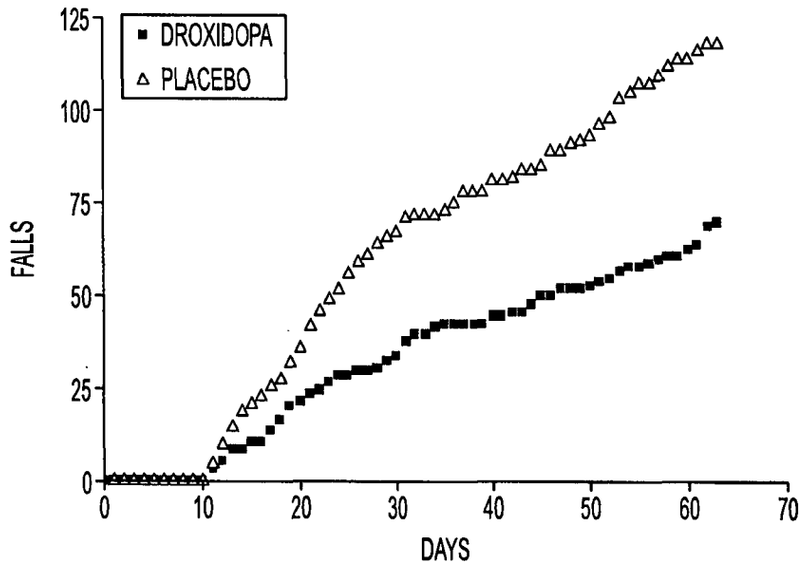


FIG. 6

Falls	Caídas
Days	Días

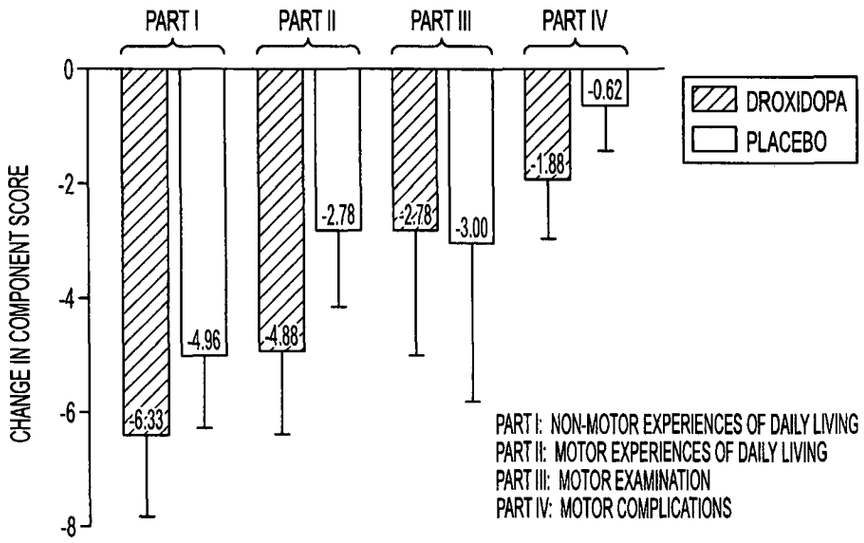


FIG. 7

Change in component score	Cambio en la puntuación del componente
Part I, Part II, Part III, Part IV	Parte I, Parte II, Parte III, Parte IV
Part I: Non-motor experiences of daily living	Parte I: Experiencias no motoras en la vida cotidiana
Part II: Motor experiences of daily living	Parte II: Experiencias motoras en la vida cotidiana
Part III: Motor examination	Parte III: Examen motor
Part IV: Motor complications	Parte IV: Complicaciones motoras

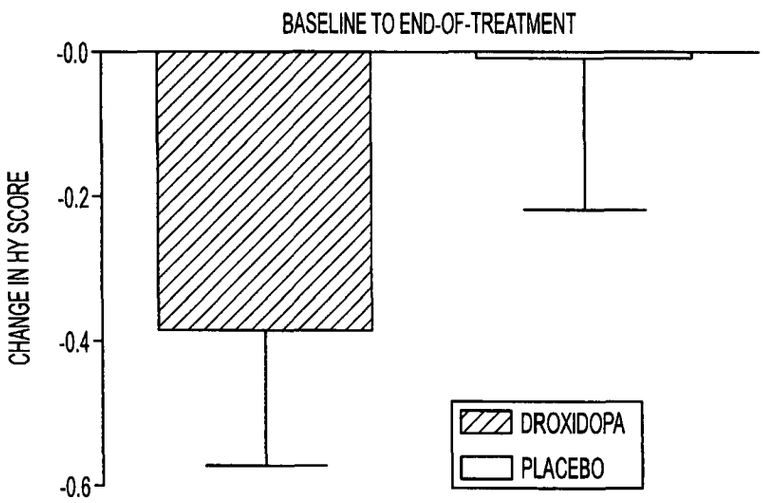


FIG. 8

Change in HY score	Cambio En la puntuación HY
Baseline to end-of-treatment	Punto de referencia a final del tratamiento

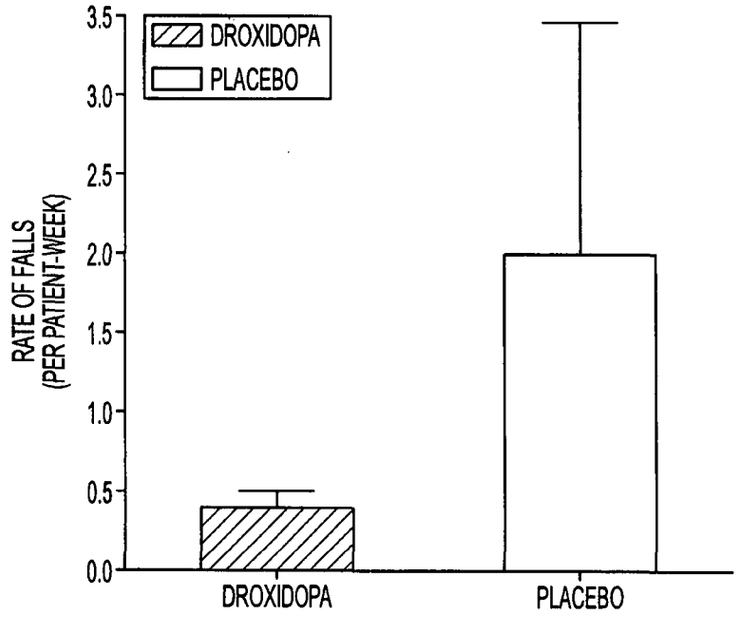


FIG. 9

Rate of falls (per patient-week)	Proporción de caídas (por paciente-semana)

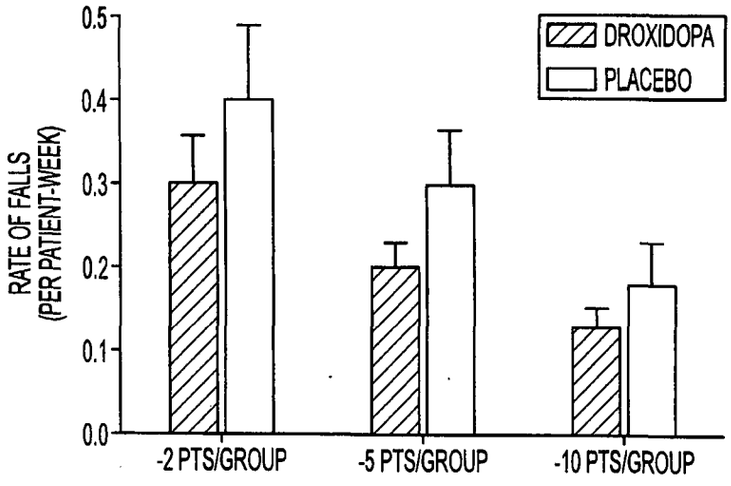


FIG. 10

Rate of falls (per patient-week)	Proporción de caídas (por paciente-semana)
2 pts/group, 5 pts/group, 10 pts/group	2 pacientes/grupo, 5 pacientes/grupo, 10 pacientes/grupo

69

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento correspondiente a una publicación de una patente con número internacional de publicación WO 2013/116325 A1 a nombre de **CHELSEA THERAPEUTICS, INC.**, con domicilio en Charlotte, Carolina del Norte, Estados Unidos de América.

---

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

WIPO | PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional

8 de agosto de 2013 (08.08.2013)

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2013/116325 A1

---

(51) Clasificación Internacional de Patente

A61K 31/198 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional

PCT/US2013/023828

(22) Fecha de Presentación Internacional

30 de enero de 2013 (30.01.2013)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos de Prioridad

61/592.755 31 de enero de 2012 (31.01.2012) US (Estados Unidos)

(71) Solicitante: **CHELSEA THERAPEUTICS, INC.** (Estados Unidos/Estados Unidos); 3530 Toringdon Way, Oficina 200, Charlotte, Carolina del Norte 28277 (Estados Unidos)

(72) Inventores: **Hewitt, Arthur L.**, 8031 Pemswood Street, Charlotte, Carolina del Norte 28277 (Estados Unidos). **Schwieterman, William,** 3901 Point Road, Mobile, Alabama 36619 (Estados Unidos). **Szazacs, Cameron,** 10311 Gunnison Lane, Charlotte, Carolina del Norte 28277 (Estados Unidos). **Rowse, Gerry,** 111 Abbotsbury Court, Waxhaw, Carolina del Norte 28173 (Estados Unidos). **Cioffi, Christopher,** 360 Viburnum Way Court, Charlotte, Carolina del Norte 28208 (Estados Unidos). **Roberts**

70

Michael J., 7805 Pemswood Street, Charlotte, Carolina del Norte 28277 (Estados Unidos).

(74) Agente: **Cagle, Ryan W**; Womble Carlyle Sandridge & Rice, LLP, P. O. Box 7037, Atlanta, Georgia 30357-0037 (Estados Unidos)

(81) Estados Designados (*a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y obtener patente (Regla 4.17 (ii))
- en cuanto al derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii))

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: MEJORANDO LA ESTABILIDAD POSTURAL ADMINISTRANDO DROXIDOPA

(57) Extracto: La presente invención proporciona métodos y sistemas para reducir las caídas en pacientes que se caen de manera recurrente. Específicamente, las composiciones, los sistemas, y los métodos pueden relacionarse con pacientes con enfermedad de Parkinson, particularmente dichos pacientes que están sufriendo de hipotensión ortostática neurogénica. Las composiciones, los sistemas, y los métodos comprenden el uso de droxidopa, opcionalmente en combinación con un agente activo adicional. Se ha encontrado que la administración de la droxidopa reduce el número medio de caídas por paciente por semana, así como también proporciona mejorías en la puntuación del paciente en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, lo cual es indicativo de las mejorías en la estabilidad postural, y proporciona mejorías en la puntuación del paciente en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de

Parkinson, lo cual es indicativo de mejorías en la severidad de los síntomas motores y/o no motores de la enfermedad de Parkinson.

****

WO 2013/116325 **PCT/US2013/023828**

MEJORANDO LA ESTABILIDAD POSTURAL ADMINISTRANDO DROXIDOPA

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención está dirigida a composiciones, sistemas y métodos para mejorar la estabilidad postural en pacientes. Más particularmente, las composiciones, los sistemas y los métodos de la solicitud comprenden la administración de droxidopa a los pacientes. Además, la solicitud está dirigida a mejorar las funciones incidentales a la estabilidad postural, incluyendo la capacidad de estar de pie, permanecer de pie, y resistir las caídas.

ANTECEDENTES

Las caídas son una causa importante de lesiones accidentales que pueden afectar muchas poblaciones de pacientes. En particular, el caerse puede ser comórbido con diversas enfermedades crónicas, particularmente enfermedades que pueden ser caracterizadas por la inestabilidad postural.

La enfermedad de Parkinson ("EP") es un ejemplo de una enfermedad crónica en la cual las caídas pueden ser una característica importante incapacitante de la condición, aunque la epidemiologia de las caídas en la EP es ampliamente desconocida dentro de la técnica. Ver Bloem y otros (2001), *Revista de Neurología, 248*, páginas 950 a 958, el cual es incorporada en el presente como referencia. Las pruebas han indicado que las caídas son muy comunes entre los pacientes con EP, inclusive relativamente temprano en el curso de la enfermedad. Los estimativos muestran que entre el 40% y el 70% de los pacientes con EP se caen cada año, con un tercio que se cae de manera repetitiva. Ver Balash y otros (2005), *Revista de Neurología, 252*, páginas 1310 a 1315, el cual es incorporada en el presente como referencia. Por otra parte, la incidencia en las caídas puede ser incluso mayor de lo que se ha reconocido con anterioridad debido a pocos reportes y/o a lo que se ha denominado "amnesia para las caídas" que puede ocurrir en pacientes con EP que tienen una discapacidad cognitiva.

Los datos de las pruebas han indicado que la eliminación de riesgos externos de caídas (por ejemplo, las escaleras, muebles muy cercas los unos de los otros, etc.) puede eliminar únicamente una minoría de caídas en los pacientes con EP debido a

que dichos pacientes tienden a sufrir de una alta proporción de caídas intrínsecas que no se encuentran relacionadas con riesgos ambientales. En sus pruebas, Bloem y otros encontraron que los pacientes comúnmente tenían caídas de centro de masa (en la mayoría de las veces mientras se daban la vuelta), lo cual sugiere que un desorden de equilibrio subyacente fue el causante de la mayoría de las caídas. En las pruebas de Ashburn y otros (2008), *Discapacidad y Rehabilitación*, 30 (16): 1205 a 1212, el cual es incorporado en el presente como referencia, el uso de diarios de las caídas por parte de los pacientes con EP indicó que el 45% de las caídas ocurrió cuando el paciente estaba caminando, volteándose, subiendo o bajando escalones, o cargando algo de uno lugar a otro; 32% de las caídas ocurrió cuando el paciente estaba de pie, tal como cuando se estaba inclinando hacia adelante o tratando de alcanzar un objeto, lavándose, vistiéndose o llevando a cabo cualquier otra tarea diaria; 21% de las caídas ocurrió cuando un paciente se estaba transfiriendo, tal como hacia o desde una silla, un carro, una cama, o un baño; y 2% de las caídas ocurrió cuando los pacientes se resbalaban de manera no intencional por fuera de una silla o se salían de la cama. Las pruebas indicaron que la causa subyacente de la mayoría de las caídas estando de pie (69%) fue la pérdida del equilibrio. Por otra parte, el quedarse paralizado, la festinación o una pierna que no se mueve como es esperado únicamente representaron alrededor de 5% cada una de las caídas registradas. En aún otra prueba realizada por Matinolli y otros (2011), *Acta Neurológica Scandinávica, 123*: 193 a 200, la cual es incorporada en el presente como referencia, 25% de las personas que se caían de manera recurrente en un seguimiento de dos años presentaron un bloqueo en la marcha; sin embargo, 51% de las personas que se caían de manera recurrente reportaron caídas no relacionadas con el bloqueo en la marcha. Además, 59% de las personas que se caían de manera recurrente sufrían de hipotensión ortostática neurogénica ("NOH", por sus siglas en inglés) y 47% de las personas que se caían de manera no recurrente sufrían de NOH. Las pruebas realizadas por Bloem y otros sugirieron que la medicación contra el Parkinson no reducía los problemas de equilibrio debido a que dos tercios de las caídas en el estudio ocurrieron cuando los pacientes consideraban que sus síntomas estaban bien controlados (por ejemplo, con levodopa y/o un agonista de dopamina, tal como apomorfina). Esto es consistente con el estudio realizado por Matinolli y otros, en donde el 86% de las personas que se caían de manera recurrente estaban tomando levodopa como un medicamente contra el Parkinson. Matinolli y otros concluyeron que las personas que se caían de manera recurrente presentaban un balanceo postural incrementado cuando se comparaban con las personas que no se caían de manera recurrente, y otros estudios han sugerido que la inestabilidad postural en la EP es resistente a la farmacoterapia convencional.

Ver Bloem y otros (1996), *Desordenes del Movimiento, 11*: 509 a521; Bonnet y otros. (1987), *Neurología, 37*: 1539 a 1542; y Klawans, HL (1986), *Desordenes del Movimiento, 1*: 187a 192, las cuales son incorporadas en el presente como referencia.

En particular, en una prueba realizada por Koller y otros, (1989), *Neurofarmacología Clínica, 2*: 98 a 105, la cual es incorporada en el presente como referencia, 38% de los pacientes con EP sufrieron caídas, y13% se cayó más de una vez por semana. La hipotensión postural fue poco común y no se correlacionó con las caídas en este estudio; sin embargo, las caídas sí se correlacionaron con la inestabilidad postural, la bradiquinesia, y la rigidez pero no con los temblores. La frecuencia de las caídas en esta prueba estuvo correlacionada únicamente con la severidad de la inestabilidad postural en la EP. Por otra parte, las personas que se cayeron de manera recurrente y la inestabilidad postural no cambiaron por la terapia dopaminérgica, aunque algunas personas que se cayeron de manera recurrente con dificultades en la marcha y bradiquinesia mejoraron con la terapia de levodopa. La conclusión de este estudio fue que las caídas frecuentes son causadas por la inestabilidad postural, que dicha inestabilidad no es reversible con terapia dopaminérgica (por ejemplo, con levodopa), y que las caídas en la EP en general no responden bien a la terapia con fármacos.

Aunque la levodopa ha sido utilizada durante muchos años como una terapia para los pacientes con EP, se ha reconocido que algunos síntomas de la EP no responden a la terapia con levodopa, y esto puede ser atribuido a una amplia neurodegeneración diferente a la de las neuronas de dopamina. Debido a que la terapia con levodopa no proporciona un efecto significativo en todos los síntomas de la EP, se han llevado a cabo investigaciones previas para encontrar terapias alternativas. Por ejemplo, Narabayashi y otros (*Procedimientos de la Academia de Japón*, 57, Serie B, No.9, 351-354 (1981)) indicaron que algunos síntomas de la EP pueden deberse a una disfunción del sistema nervioso de la norepinefrina. Para activar el sistema nervioso de la norepinefrina, la droxidopa fue administrada a los pacientes con EP que sufrían de "bloqueo de la marcha", y se reportó un efecto beneficioso. Estudios adicionales llevaron a la aprobación de la droxidopa para uso en Japón (ver Narabayashi y otros, "Evaluación clínica" vol. 15 (No. 3) 423 - 457(1987): Evaluación Clínica, 15: 423 - 457, 1987, Oct.). Sin embargo, la tasa de eficacia de la droxidopa en el bloqueo de la marcha no fue necesariamente alta en los estudios reportados. En la guía de enfermedades de la Sociedad Neurológica Japonesa, la droxidopa es considerada como un medicamento a ser opcionalmente tratado en pacientes con EP. No obstante, la efectividad de la droxidopa en el bloqueo de la marcha ha sido previamente cuestionada (ver Quinn y otros, "La administración aguda

de DL-treo DOPS no afecta el fenómeno del bloqueo en los pacientes con Parkinson", *Neurología*, 1984, 34:149).

La reducción en las caídas es deseable debido a la alta proporción de consecuencias adversas las cuales incluyen lesiones en los tejidos blandos, huesos rotos, o miedo a caídas futuras, lo cual puede llevar a una restricción auto impuesta de la actividad física e inclusive un aislamiento social. Por consiguiente, persiste una necesidad en la técnica de intervenciones adicionales para reducir las caídas, particularmente en pacientes con EP, y más particularmente de intervenciones que sean seguras y que puedan ser fácilmente introducidas a una amplia población de pacientes, yal como una terapia con medicamentos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona composiciones, sistemas, y métodos para reducir las caídas en pacientes, particularmente en pacientes con una historia de caídas y/o pacientes con una enfermedad o condición subyacente que cause una tendencia o propensión a las caídas. Más particularmente, los pacientes sujetos de la presente invención pueden incluir pacientes sujetos a la caracterización de la severidad de una condición relacionada con caídas. Por ejemplo, los pacientes que pueden ser tratados de acuerdo con la presente invención incluyen pacientes con enfermedad de Parkinson ("EP D"), y la severidad de la EP puede ser caracterizada a través de escalas de evaluación, tal como la escala de evaluación de Hoehn y Yahr y las versiones de la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson ("UPDRS", por sus siglas en inglés).

Las composiciones, los sistemas, y los métodos de la invención específicamente pueden comprender la administración de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Las composiciones, los sistemas, y los métodos en general comprenden droxidopa como el único agente activo. En la alternativa, la droxidopa puede ser administrada en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Aunque la presente invención puede ser descrita en el presente en relación con el tratamiento de pacientes con EP, se entiende que las composiciones, los sistemas y los métodos para reducir las caídas en pacientes pueden hacerse extensivas a cualquier paciente o población de pacientes que sufra de una enfermedad o condición en la cual las caídas recurrentes son una característica de la misma. Debido a que las caídas recurrentes son un síntoma reconocido de la EP, particularmente en los

pacientes que sufren de hipotensión ortostática neurogénica ("NOH"), la presente divulgación particularmente describe la invención en relación con esta condición o combinación de condiciones. Se pretende, sin embargo, que el presente asunto abarque condiciones adicionales, tal como se anotó con anterioridad.

En ciertas incorporaciones, la invención puede proporcionar un método para reducir las caídas en un paciente con EP, particularmente un paciente con EP que sufre de NOH. Específicamente, el método puede comprender administrar al paciente una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Dicha reducción en las caídas puede ser mostrada por una reducción posterior a la administración en el número medio de caídas por paciente por semana en comparación al número medio de punto de referencia de caídas por paciente por semana antes de la administración de la droxidopa. Por ejemplo, el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana puede ser reducido en por lo menos 20%, en por lo menos 50% o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente. El número de caídas de pacientes puede ser identificado con base en una presentación de reportes por parte del paciente, como por ejemplo a través de un diario electrónico.

En algunas incorporaciones, la reducción en las caídas puede estar acompañada por una reducción en la inestabilidad postural. En particular, la reducción en la inestabilidad postural puede ser identificable a través de una escala de evaluación reconocida en la técnica. Por ejemplo, la reducción en la inestabilidad postural puede ser mostrada por una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia antes de la administración de la droxidopa. Específicamente, la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración puede ser mejorada en por lo menos 0.2 puntos, por lo menos 0.3 puntos, por lo menos 0.4 puntos, o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente.

Como otro ejemplo, la reducción en las caídas puede estar acompañada por una reducción en la severidad de los síntomas motores y/o no motores relacionados con la EP según son medidos por la escala UPDRS. Específicamente, dicha reducción en las caídas puede ser mostrada por medio de una puntuación en la UPDRS para un paciente que ha mejorado en comparación con una puntuación en la UPDRS de punto de referencia antes de la administración de la droxidopa. Más particularmente, la puntuación en la UPDRS posterior a la administración puede ser mejorada en por lo

menos 4 puntos, por lo menos 10 puntos o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente.

En incorporaciones adicionales, la invención puede proporcionar un método para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con EP. Más particularmente, dicha mejoría puede ser en un paciente con EP que presente una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia que es indicativa de una inestabilidad postural. Una puntuación mínima indicativa de inestabilidad postural, por ejemplo, puede ser una puntuación de por lo menos 0.5, por lo menos 1.0 u otro valor tal como es descrito por otra parte en el presente. El método específicamente puede comprender administrar al paciente una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, la administración es tal que una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente ha mejorado en comparación con una puntuación de punto de referencia. Por ejemplo, dicha puntuación puede ser mejorada en por lo menos 0.2 puntos, por lo menos 0.3 puntos, por lo menos 0.4 puntos o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente.

En aún otras incorporaciones, la invención puede proporcionar un método para mejorar la severidad de los síntomas motores y/o no motores en un paciente con EP, particularmente un paciente con EP que presente una puntuación de punto de referencia en la UPDRS indicativa de síntomas motores y/o no motores relacionados con la EP. Dicho método puede comprender administrar al paciente una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, análogo, derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, la administración es tal que una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente ha mejorado en comparación con una puntuación de punto de referencia. La puntuación en la UPDRS puede específicamente ser mejorada en por lo menos 5 puntos, por lo menos 10 puntos, o a través de un medio adicional de cuantificación, tal como es descrito por otra parte en el presente.

En algunas incorporaciones, las composiciones, los sistemas, y los métodos de la invención pueden comprender el uso de droxidopa en alguna combinación con uno o más agentes activos adicionales. Cualquier agente activo adicional que sea reconocido como apropiado para administración a un paciente que sufre de caídas recurrentes, tal como un paciente con EP, más particularmente un paciente con EP que sufre de NOH, puede ser combinado con droxidopa de acuerdo con la presente invención. En incorporaciones específicas, agentes activos ejemplares para dicha combinación pueden incluir compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa,

compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

Cuando uno o más agentes activos adicionales son utilizados con la droxidopa de acuerdo con la presente invención, el uno o más agentes activos, en algunas incorporaciones, pueden ser administrados con la droxidopa en una única composición farmacéutica. En otras incorporaciones, el uno o más agentes activos adicionales pueden ser administrados de manera separada de la droxidopa. La forma en la cual los agentes activos son administrados también puede variar de acuerdo con la invención. Por ejemplo, en ciertas incorporaciones, la droxidopa puede ser administrada en una forma de liberación sostenida, una forma de liberación controlada, o una forma de liberación inmediata. En otras incorporaciones, la droxidopa específicamente puede ser administrada en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo. Otras formas adicionales de administración pueden ser previstas, tal como es revelado de otra manera en el presente.

En incorporaciones adicionales, la presente revelación puede proporcionar una composición que comprende una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP) que presenta síntomas de inestabilidad postural. Más particularmente, la inestabilidad postural mejorada puede estar definida a través de una reducción en las caídas. En incorporaciones adicionales, la inestabilidad postural puede estar definida a través de una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia indicativa de la inestabilidad postural, y la mejora en la inestabilidad postural puede estar definida por una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia. En incorporaciones adicionales, la inestabilidad postural puede estar definida por una puntuación de punto de referencia en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y la mejoría en la inestabilidad postural puede estar definida por una puntuación en la UPDRS posterior a la administración que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia. Dichas composiciones pueden comprender uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la

colinesterasa, y combinaciones de los mismos. Por otra parte, la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma pueden estar en una forma de liberación sostenida, una forma de liberación controlada o una forma de liberación inmediata. En particular, la droxidopa puede estar en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Habiendo descrito la invención en términos generales, se hará ahora referencia a los dibujos que se acompañan en donde:

La FIGURA 1 es una gráfica que ilustra el número total de caídas de pacientes en el estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 2 es una gráfica que ilustra el número de caídas por paciente por semana en el estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 3 es una gráfica que ilustra la distribución acumulativa de caídas de pacientes con el tiempo en el estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 4 es una gráfica que ilustra el número de caídas de pacientes reportadas en el estudio descrito en el Ejemplo 1 como un análisis de sensibilidad del análisis completo establecido con los dos pacientes con el número más alto de caídas excluidos de cada grupo de tratamiento;

La FIGURA 5 es una gráfica que ilustra el número de caídas de pacientes por semana reportadas en el estudio descrito en el Ejemplo 1 como un análisis de sensibilidad del análisis completo establecido con los cinco pacientes con el número más alto de caídas excluidos de cada grupo de tratamiento;

La FIGURA 6 es una gráfica que ilustra la distribución acumulativa de las caídas de los pacientes reportadas en el estudio descrito en el Ejemplo 1 cuando los primeros 10 días de tratamiento son excluidos;

La FIGURA 7 es una gráfica que ilustra el cambio del punto de referencia en las puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr al final del estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 8 es una gráfica que ilustra el cambio del punto de referencia en las puntuaciones en MDS-UPDRS al final del estudio descrito en el Ejemplo 1;

La FIGURA 9 es una gráfica que ilustra el número de caídas por paciente por semana en el estudio descrito en el Ejemplo 2; y

La FIGURA 10 es una gráfica que ilustra el número de caídas de pacientes por semana reportadas en el estudio descrito en el Ejemplo 2 como un análisis de sensibilidad del análisis completo establecido con los dos pacientes, cinco pacientes o

10 pacientes con el número más alto de caídas excluidos de cada grupo de tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención será ahora descrita más completamente de aquí en adelante a través de referencia a diversas incorporaciones. Estas incorporaciones son proporcionadas de tal manera que esta divulgación será exhaustiva y completa, y transmitirá totalmente el alcance de ña invención para aquellos versados en la materia. De hecho, la invención puede ser incorporada en muchas formas diferentes y no debe ser interpretada como limitada a las incorporaciones indicadas en el presente; por el contrario, estas incorporaciones son proporcionadas para que esta divulgación satisfaga los requisitos legales aplicables. Tal como se utiliza en la memoria descriptiva, y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un/una", "el/la", incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente disponga lo contrario.

La presente invención proporciona composiciones, sistemas, y métodos para uso en el tratamiento de un síntoma de la EP, particularmente en el tratamiento de la inestabilidad postural anormal, y más particularmente para reducir las caídas en los pacientes. Una ocurrencia que constituye una "caída" de acuerdo con la presente invención puede seguir la definición de la Organización Mundial de la Salud de "de manera inadvertida llegar a tenderse al suelo, al piso u a otro nivel más bajo, excluyendo el cambio intencional en la posición para llegar a tenderse sobre muebles, paredes u otros objetos". Ver la Organización Mundial de la Salud: reporte Global de la OMS sobre Prevención de Caída en la Edad Avanzada (2007), el cual es incorporado en el presente como referencia. En incorporaciones específicas (tal como en relación con el Ejemplo anexo al presente), una caída puede ser definida como una llegada a tenderse de manera individual e inadvertida sobre el suelo, el piso o simplemente otro nivel más bajo que en donde el individuo empezó. En incorporaciones adicionales, una caída puede ser definida de manera alternativa como cualquiera de las siguientes:

> "llegar al piso o algún nivel inferior de manera no intencional y de manera diferente a como consecuencia de haber sufrido un golpe, una pérdida de consciencia, una aparición repentina de una parálisis como en un derrame o en un convulsión epiléptica" (ver Gibson y otros (1987), *Boletín Médico Danés 24* (Suplemento 4): páginas 1 a 24, el cual es incorporado en el presente como referencia);
>
> "una caída es un cambio repentino, no intencional en la posición que hace que un individuo llegue a un nivel inferior, sobre un objeto, el piso, el suelo, de

manera diferente a como consecuencia de una aparición repentina de una parálisis, una convulsión epiléptica, o una fuerza externa abrumadora" (ver Feder y otros (2000), *Diario Médico Británico 321*: páginas 1007 a 1011, el cual es incorporado en el presente como referencia);

"llegar a descansar de manera no intencional en el suelo, el piso u otro nivel inferior" (ver Wolf y otros (1996), *Diario de la Sociedad Americana de Geriatría, 44*, páginas 489 a 497, el cual es incorporado en el presente como referencia); o

"una pérdida inesperada del equilibrio que da como resultado llegar a descansar en el piso, el suelo o un objeto inferior al nivel de la rodilla" (ver Lach y otros (1991), *Diario de la Sociedad Americana de Geriatría, 39*, páginas 197 a 202, el cual es incorporado en el presente como referencia).

Cualquier persona que tenga movilidad ascendente está sujeta a caerse. Tal como se anotó con anterioridad, sin embargo, ciertas poblaciones de pacientes pueden ser caracterizadas por un riesgo aumentado de caídas y/o una incidencia aumentada de caídas. Se entendería que dicho riesgo y/o incidencia "aumentados" serían relativos a las ocurrencias aleatorias de caídas en individuos adultos promedio que no sufren de ninguna enfermedad o condición que aumente el riesgo y/o la incidencia de caídas. Específicamente, aunque dichos individuos adultos promedio pueden caerse ocasionalmente cuando están realizando actividades físicas extraordinarias, las caídas mientras se están llevando a cabo actividades diarias normales ocurren únicamente de manera aleatoria y/o de manera poco frecuente. Por el contrario, las personas que se caen de manera recurrente experimentan típicamente una enfermedad o condición permanente que provoca caídas con una frecuencia que puede ser identificable. Por ejemplo, un paciente que sufre de o que presenta caídas recurrentes puede ser descrito de acuerdo con un número medio de caídas a lo largo de un periodo de tiempo específico. De manera específica, en ciertas incorporaciones, una persona que se cae de manera recurrente de acuerdo con la presente invención puede ser un paciente que experimente una media de por lo menos una caída por mes, por lo menos dos caídas por mes, por lo menos tres caídas al mes, por lo menos cuatro caídas al mes, por lo menos cinco caídas al mes, por lo menos seis caídas al mes, por lo menos siete caídas al mes, o por lo menos ocho caídas al mes. En incorporaciones adicionales, una persona que se cae de manera recurrente de acuerdo con la presente invención puede ser un paciente que experimente una media de por lo menos 0.1 caídas por semana, por lo menos 0.2 caídas por semana, por lo menos 0.4 caídas por semana, por lo menos 0.5 caídas por semana, por lo menos 0.6 caídas por semana, por lo menos 0.8 caídas por semana, por lo menos 1 caída por semana, por lo menos 1.2 caídas por

semana, por lo menos 1.4 caídas por semana, por lo menos 1.5 caídas por semana, por lo menos 1.6 caídas por semana, por lo menos 1.8 caídas por semana, o por lo menos 2 caídas por semana. En incorporaciones adicionales, una persona que se cae de manera recurrente de acuerdo con la presente invención puede ser un paciente que experimente una media de 0.1 a 5 caídas por semana, de 0.1 a 4.5 caídas por semana, de 0.1 a 4 caídas por semana, de 0.1 a 3.5 caídas por semana, de 0.1 a 3 caídas por semana, de 0.5 a 5 caídas por semana, de 0.5 a 4.5 caídas por semana, de 0.5 a 4 caídas por semana, de 0.5 a 3.5 caídas por semana, o de 0.5 a 3 caídas por semana. Dicho número medio de caídas preferiblemente está definido por el número de caídas sufrido por el paciente durante un periodo de tiempo de por lo menos dos semanas, por lo menos tres semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos cinco semanas, por lo menos seis semanas, por lo menos dos meses, por lo menos tres meses, por lo menos cuatro meses, por lo menos cinco meses, por lo menos seis meses, por lo menos siete meses, por lo menos ocho meses, por lo menos nueve meses, por lo menos 10 meses, por lo menos 11 meses, o por lo menos un año.

En ciertas incorporaciones, las composiciones, los sistemas, y los métodos proporcionados por la presente invención se pueden aplicar a una población generalizada de pacientes, tal como cualquier población de pacientes que sea conocida como de personas que se caen de manera recurrente o cualquier población de pacientes que presenten características de personas que se caen de manera recurrente. En otras incorporaciones, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención pueden ser aplicados de una manera profiláctica a pacientes que no han experimentado una caída pero que han sido diagnosticados con una condición que aumenta la posibilidad de que puedan experimentar una caída. En incorporaciones adicionales, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención pueden ser aplicados a poblaciones de pacientes en las cuales las caídas pueden estar caracterizadas como sintomáticas de o que de otra manera se relacionan con una causa subyacente específica, tal como cualquier población de pacientes que sufren de un grupo de enfermedades o condiciones de las cuales las caídas son sintomáticas, cualquier población de pacientes que sufren de una enfermedad o condición especifica de la cual las caídas son sintomáticas, o cualquier población de pacientes que presentan una manifestación física de una enfermedad o condición en la cual la manifestación física está relacionada con caídas. En ciertas incorporaciones, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes que presenten inestabilidad postural. En otras incorporaciones, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes que sufren de enfermedad de Parkinson ("EP"). En incorporaciones particulares, las composiciones, los sistemas y

los métodos pueden ser aplicados a pacientes con EP que presenten una inestabilidad postural anormal. En incorporaciones específicas, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes con EP que sufren de hipotensión ortostática neurogénica ("NOH"). En incorporaciones más específicas, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes con EP que sufren de NOH y que presentan inestabilidad postural. En incorporaciones adicionales, las composiciones, los sistemas y los métodos pueden ser aplicados a pacientes con EP que sufren de síntomas motores relacionados con la EP y/o síntomas no motores relacionados con la EP.

En ciertas incorporaciones, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención pueden ser particularmente útiles para reducir las caídas específicamente en pacientes con EP. Tal como se anotó con anterioridad, las caídas son una consecuencia reconocida y muchas veces incapacitante de la EP que es intrínseca de la enfermedad y no es típicamente solucionada a través de la eliminación de los riesgos ambientales.

Los síntomas motores cardinales típicamente reconocidos de la EP incluyen temblores en reposo, rigidez, aquinesia (o bradiquinesia), e inestabilidad postural (así como una postura flexionada y quedarse paralizado). Síntomas motores adicionales relacionados con la EP pueden incluir hipomimia, disartria, disfagia, sialorrea, una disminución en el balanceo de los brazos, caminar arrastrando los pies, festinación, dificultar para levantarse de una posición sentada o de voltearse en una posición acostada, micrografía, dificultad o lentitud en llevar a cabo las actividades de la vida diaria (por ejemplo, la higiene, la alimentación, etc.), reflejo glabelar, blefaroespasmo, distonia, deformidad estriatal, escoliosis, y camptocormia.

Aunque diversos síntomas motores relacionados con la EP pueden aumentar el riesgo de tropezar o de perder el equilibrio, es interesante anotar que la realización de pruebas ya descritas con anterioridad ha indicado que las caídas recurrentes en pacientes con EP están estrechamente correlacionadas con la inestabilidad postural. Por otro lado, la realización de dichas pruebas en general ha indicado que las intervenciones farmacológicas dopaminérgicas han sido consideradas poco efectivas en la prevención o en la reducción de las caídas en los pacientes con la EP, particularmente en los pacientes con la EP que presentan una inestabilidad postural como un síntoma motor de la enfermedad.

Los pacientes que sufren de la EP también pueden presentar síntomas no motores. Dichos síntomas pueden incluir una discapacidad cognitiva, bradifrenia, fenómeno de la punta de la lengua, depresión, apatía, anhedonía, fatiga, anosmia, ageusia, dolor, parestesia, disautonomia (incluyendo hipotensión ortostática,

estreñimiento, disfunción urinaria y sexual, hiperhidrosis, y seborrea), y desordenes del sueño (incluyendo trastorno del comportamiento REM, sueños vívidos, somnolencia durante el día, fragmentación del sueño y síndrome de piernas inquietas).

En incorporaciones en las cuales la invención proporciona una reducción en las caídas de los pacientes, la reducción puede estar definida por una reducción posterior a la administración en el número medio de caídas por paciente por unidad de tiempo en comparación con un número medio de punto de referencia de caídas por paciente por unidad de tiempo antes del tratamiento de acuerdo con la invención. Por ejemplo, una unidad de tiempo puede ser medida en horas, días, semanas, meses o años. El número medio de caídas puede estar caracterizado en cualquiera de los métodos discutidos anteriormente, incluyendo cualquier método aplicable adicional en el campo. En incorporaciones específicas, el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por unidad de tiempo puede ser reducido en por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, o por lo menos 505. En otras incorporaciones, la reducción puede ser cuantificada de manera más específica. Por ejemplo, el número medio de caídas por paciente por unidad de tiempo puede ser reducido desde por lo menos 3.0 caídas a menos de 2.5 caídas, de por lo menos 3.0 caídas a menos de 2.0 caídas, de por lo menos 3.0 caídas a menos de 1.5 caídas, de por lo menos 3.0 caídas a menos de 1.0 caídas, de por lo menos 3.0 caídas a menos de 0.5 caídas, de por lo menos 2.5 caídas a menos de 2.0 caídas, de por lo menos 2.5 caídas a menos de 1.5 caídas, de por lo menos 2.5 caídas a menos de 1.0 caídas, de por lo menos 2.5 caídas a menos de 0.5 caídas, de por lo menos 2.0 caídas a menos de 1.5 caídas, de por lo menos 2.0 caídas a menos de 1.0 caídas, de por lo menos 2.0 caídas a menos de 0.5 caídas, de por lo menos 1.5 caídas a menos de 1.0 caídas, de por lo menos 1.5 caídas a menos de 0.5 caídas, o de por lo menos 1.0 caídas a menos de 0.5 caídas.

El número de caídas sufridas por un paciente o una población de pacientes pueden ser identificados utilizando cualquier medio útil en la técnica, específicamente los reportes realizados por parte del paciente – por ejemplo, a través de un diario electrónico. Por consiguiente, en diversas incorporaciones, la invención puede ser definida en relación con el método a través del cual los datos para evaluar la efectividad son recopilados. Por ejemplo, el número de caídas que un paciente sufre a lo largo de un periodo de tiempo definido puede ser establecido utilizando los reportes presentados por el paciente o los pacientes.

Un método que puede ser utilizado de acuerdo con la invención consiste de cuestionarios periódicos en los cuales a los pacientes (o a sus cuidadores informados) se les solicita que recuerden si y cuántas veces el paciente se ha caído durante la unidad de tiempo definida. Aunque este es un método útil, debe anotarse que dicha recopilación periódica de datos puede estar propensa a la presentación de pocos o de demasiados reportes sobre las ocurrencias de las caídas.

Los diarios escritos en papel o los calendarios escritos en papel para uso en recolectar los datos del auto-reporte sobre las caídas pueden ser particularmente beneficios debido a que dichos medios se basan en la recolección de datos prospecticos en vez de la recolección retrospectiva. De esta manera, los diarios o los calendarios escritos en papel han sido descritos recientemente como el estándar de oro para la recolección de datos de auto-reportes. Ver Hannan y otros (2010), *Revista Americana de Epidemiologia, 171*: páginas 1031 a 1036, la cual es incorporada en el presente como referencia. Dichos medios, sin embargo, pueden ser considerados de alguna manera como rudimentarios a la luz de los avances tecnológicos en la recolección electrónica de datos.

Se cree que los diarios electrónicos para la recolección de datos son superiores a los instrumentos de papel existentes debido a su capacidad para capturar datos en "tiempo real", para superar las dificultades con la escritura que muchas veces enfrentan los pacientes con la EP, para reducir el riesgo de la pérdida de datos, y para permitir una integridad mejorada a través de datos confiables y exactos. Los diarios electrónicos pueden incluir estampillas de tiempo, funciones de recordatorios, y la capacidad de monitorear el cumplimiento tan pronto como los datos sean ingresados. Debido a estas y a otras ventajas, se ha observado que el cumplimiento de los pacientes con una terminación oportuna de los procedimientos del estudio ha estado en aproximadamente 90% para los diarios electrónicos. Ver Hufford y Shields (Abril de 2002), *Pruebas Clínicas Aplicadas*: páginas 46 a 56, http://www.ACTmagazine.com, el cual es incorporada en el presente como referencia.

Una variedad de escalas de evaluación con utilizadas para la evaluación del impedimentos y de la discapacidad en los pacientes con la EP. Dos de dichas escalas son particularmente útiles para definir la eficacia de la presente invención, particularmente debido a la relación reconocida entre la inestabilidad postural y las caídas en los pacientes con EP, así como el efecto de otros síntomas motores relacionados con la EP y síntomas no motores relacionados con la EP en las caídas en los pacientes con EP.

La escala de estadificación de Hoehn y Yahr está basada en el concepto doble de que la severidad de la disfunción parkinsoniana global se relaciona con la

afectación motora bilateral y el equilibrio/la marcha comprometidos. Ver Goetz y otros (2004) *Sociedad de Desordenes en el Movimiento, 19*(9): páginas 1020 a 1028, la cual es incorporada en el presente como referencia. De esta manera, la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está fuertemente inclinada hacia la inestabilidad postural como el índice principal de la severidad de la enfermedad. Como resultado, las mejorías en la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de los pacientes con EP pueden servir como una medida altamente útil del efecto del tratamiento en relación con los problemas asociados con la afectación motora, el equilibrio/la marcha comprometidos, y particularmente la inestabilidad postural, tal como las caídas. Tal como lo reportaron Goetz y otros, los estudios sobre las pruebas y las valoraciones motoras objetivas y cuantitativas de las labores que se llevan a cabo en la vida diaria han identificado correlaciones significativas entre el desempeño motor objetivo y la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr. En muchas instancias, la progresión en la escala de Hoehn y Yahr puede ser un factor determinante para iniciar los tratamientos dopaminérgicos – esto es, el tratamiento con levodopa; se ha encontrado que el tratamiento con levodopa prolonga la latencias a las etapas sucesivas en la escala de Hoehn y Yahr. De manera interesante, pocos tratamientos han mostrado afectar de manera positiva la puntuación de Hoehn y Yahr en pacientes con EP. Inclusive con tratamientos con fármacos de la EP que de otra manera lleva a mejorías clínicamente pertinentes, las puntuaciones en la escala de Hoehn y Yahr no revierten de regularmente a una etapa inferior. Por otra parte, algunos estudios de terapias dopaminérgicas han encontrado que los porcentajes de pacientes que llegan a etapas más altas de la escala de Hoehn y Yahr a lo largo de 10 años son similares a las cifras de la era anterior a la levodopa. Así, pareciera que las terapias con fármacos comunes para la EP no han previamente mostrado afectar de manera positiva la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr, y pocos tratamientos, de hecho, han mostrado mejorar la reversión en la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr. Por consiguiente, una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr para un paciente con EP como resultado de un tratamiento específico puede ser un indicador sorprendente de la eficacia del tratamiento más allá de lo que normalmente se esperaría en la técnica.

Así, en incorporaciones adicionales, la invención puede abarcar métodos para mejorar la inestabilidad postural en pacientes con la EP. Específicamente, los pacientes con EP pueden ser caracterizados como aquellos que presentan una puntuación de punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr indicativa de inestabilidad postural. En dichos métodos, la eficacia puede ser evidenciada a través de una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr

posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con una puntuación de punto de referencia tomada antes del tratamiento de acuerdo con la invención.

Las composiciones, los sistemas y los métodos de la presente invención más particularmente pueden proporcionar una mejoría en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de un paciente, particularmente un paciente con EP, más particularmente un paciente con EP que presenta inestabilidad postural, y aún más particularmente un paciente con EP que tiene NOH y que también presenta inestabilidad postural. En dichas incorporaciones, la invención puede ser caracterizada por reducir las caídas en el paciente o la población de pacientes específicos, reduciendo la incidencia de caídas en el paciente o la población de pacientes específicos o mejorando la inestabilidad postural en el paciente o la población de pacientes específicos. En otras incorporaciones, la invención puede ser caracterizada específicamente por mejorar la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr del paciente o de la población de pacientes específicos. En algunas incorporaciones, el paciente o la población de pacientes pueden ser caracterizados por presentar una puntuación de punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, y dicha puntuación puede además ser caracterizada por ser indicativa de una inestabilidad postural. Aunque la inestabilidad postural es un rasgo característico para categorizar a un paciente para que esté enmarcado dentro de una etapa específica de la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, los datos indican que las categorías de estadificación de Hoehn y Yahr no deben ser aplicadas de manera estricta con base en la nomenclatura indicadora de las etapas. Blaszczyk y otros ("Evaluación de la inestabilidad postural en pacientes con enfermedad de Parkinson", publicado en línea el 4 de julio de 2007, http://www.cmich.edu/chp/Documents/college_of_health_professions/Clinic/bridges/Assessment%20of%20postural%20instability%20in%20patients%20with%20parkinsons%20disease.pdf, la cual es incorporada en el presente como referencia), llevaron a cabo pruebas que muestran que los pacientes con EP con puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr en el rango a 1 3 presentaban una inestabilidad postural notable con caídas recurrentes. Dichas pruebas específicamente determinaron que un balanceo medio lateral y un área de balanceo mientras se está de pie con los ojos cerrados incrementados son característicos de la instabilidad postural parkinsoniana (evidente en pacientes con puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr a lo largo de todo el rango evaluado) y que están correlacionados con las caídas no relacionadas con un bloqueo. Blaszczyk y otros específicamente indicaron que sus resultados confirmaron que el deterioro del control

en la estabilidad postural es un proceso continuo que empieza con la aparición de la enfermedad, y aun así mecanismos compensatorios eficientes pueden nublar los déficits resultantes hasta las etapas tardías de la enfermedad cuando los efectos combinados culminan en una aumentada recurrencia de caídas. Por consiguiente, las puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr menores a 3.0 pueden aun ser vistas como indicativas de una inestabilidad postural, y no se cree que se hayan visto en la técnica hasta ahora las mejoras en la estabilidad postural evidenciadas por una mejoría en la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr como un efecto de la intervención farmacológica de acuerdo con la invención.

De manera típica, la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr es valorada entre 1 y 5 en incrementos de 0.5 o 1.0 unidades. Múltiples puntuaciones para un paciente individual pueden ser promediadas para lograr una media a lo largo de una escala continua de 0 a 5. De igual manera, las puntuaciones para una población de pacientes pueden ser promediadas para lograr una media para la población a lo largo de una escala continua de 0 a 5. Así, la invención puede ser caracterizada de tal manera que la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior al tratamiento (o posterior a la administración) ha mejorado en por lo menos 0.2 unidades, por lo menos 0.3 unidades, por lo menos 0.4 unidades, por lo menos 0.5 unidades, por lo menos 0.6 unidades, por lo menos 0.7 unidades, por lo menos 0.8 unidades, por lo menos 0.9 unidades, o por lo menos 1.0 unidades. Aún mayores mejorías pueden ser logradas de acuerdo con la invención. En otras incorporaciones, la invención puede ser caracterizada por mejorar la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr para un paciente con EP en unidades completas – esto es, en por lo menos 0.5 unidades, por lo menos 1 unidad, por lo menos 1.5 unidades, o por lo menos 2 unidades. En incorporaciones adicionales, la invención puede ser caracterizada por mejorar la estadificación la escala de evaluación de Hoehn y Yahr para un paciente con EP de una etapa anterior al tratamiento (o de punto de referencia) a una etapa posterior al tratamiento que sea menor en valor. Dicha mejoría puede ser definida como cualquiera de los siguientes: la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 4.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es mejor que 4.0; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 3.0; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.8; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 3 y la puntuación de

Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.2; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.3; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.0. En aún otras incorporaciones, dichas mejorías pueden ser definidas como cualquiera de los siguientes: la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 4.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la

administración es de 2.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 1.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; la puntuación de punto de referencia de Hoehn y Yahr es por lo menos 1.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 0.5 o menor.

La Escala de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson ("UPDRS") es una escala bien establecida para evaluar la discapacidad y el impedimento. Los estudios que hacen uso de la UPDRS para hacer un seguimiento al progreso de la EP sugieren que el curso de la EP no es lineal y que la proporción de deterioro es variable y más rápida en la fase temprana de la enfermedad y en pacientes con inestabilidad postural y dificultades en la marcha. La UPDRS considera los síntomas motores relacionados con la EP y los síntomas no motores relacionados con la EP en su estructura de cuatro componentes (esto es, la Parte I - mentación, comportamiento y estado de ánimo; Parte II - actividades de la vida cotidiana; Parte III - motor; y Parte IV - complicaciones). De todas las escalas clínicas disponibles para la evaluación de los impedimentos y la discapacidad parkinsonianos, la UPDRS es uno d los instrumentos más comúnmente utilizados, y las agencias regulatorias de los Estados Unidos y Europeas han confiado en la escala para nuevas aprobaciones de fármacos. Se han documentado mejorías significativas en las puntuaciones totales en la UPDRS, en sub-escalas individuales (por ejemplo, las Partes II y III), y en los promedios de las puntuaciones de las sub-escalas obtenidas durante puntuaciones de intervalos entre fluctuadores en comparación con el placebo. Por otra parte, se han observado mejorías en la UPDRS en pacientes con estudios alrededor de nuevos tratamientos para la EP.

La UPDRS está basada en una serie de preguntas en donde a las respuestas se les asigna una puntuación en una escala de cero en adelante. Las mayores puntuaciones son indicativas de una severidad incrementada. La puntuación total puede ser considerada así como las puntuaciones de las sub-escalas. Una puntuación inicial en la UPDRS (o una puntuación de punto de referencia) puede ser evaluada en relación con una puntuación posterior al tratamiento (o posterior a la administración) en donde una reducción en la puntuación puede ser indicativa de una disminución en

la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP, los síntomas no motores relacionados con la EP, o los síntomas motores y no motores relacionados con la EP del paciente (o de la población). Debido a que la puntuación en la UPDRS puede ser evaluada como un todo o con base en una sub-escala, es posible evaluar una puntuación en la UPDRS como indicativa de síntomas motores relacionados con la EP, síntomas no motores relacionados con la EP, o síntomas motores y no motores relacionados con la EP. Un paciente con una puntuación en la UPDRS de cero (en una sub-escala o en la prueba como un todo) será visto como no presentando ningún síntomas motor y/o no motor relacionado con la EP (en relación con la sub-escala o la prueba como un todo). Una puntuación mayor que cero puede ser vista como indicativa de síntomas motores y/o no motores relacionados con la EP dependiendo de si la puntuación está en una sub-escala o la prueba como un todo. Las puntuaciones más altas son indicativas de una mayor severidad de los síntomas relacionados con la EP.

Así, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención puede ser caracterizados en relación con una mejoría de la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP, los síntomas no motores relacionados con la EP, o los síntomas motores y no motores relacionados con la EP a través de la comparación de la puntuación de la prueba de la UPDRS posterior al tratamiento (o posterior a la administración) con la puntuación de la prueba de la UPDRS anterior al tratamiento (o de punto de referencia) para el mismo paciente. En diversas incorporaciones, la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP, los síntomas no motores relacionados con la EP, o los síntomas motores y no motores relacionados con la EP puede ser definida como habiéndose mejorado cuando la puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia. En ciertas incorporaciones, la mejoría puede estar definida con base en una reducción específica en la puntuación en la UPDRS. Específicamente, la puntuación puede ser reducida en por lo menos 2 puntos, por lo menos 4 puntos, por lo menos 5 puntos, por lo menos 6 puntos, por lo menos 8 puntos, por lo menos 10 puntos, por lo menos 12 puntos, por lo menos 14 puntos, por lo menos 15 puntos, por lo menos 16 puntos, por lo menos 18 puntos, o por lo menos 20 puntos. Dichas mejorías pueden estar relacionadas con la puntuación global de la prueba de la UPDRS, pueden estar relacionadas con la puntuación de la Parte I, pueden estar relacionadas con la puntuación de la Parte II, pueden estar relacionadas con la puntuación de la Parte III, pueden estar relacionadas con la puntuación de la Parte IV, o pueden estar relacionadas con cualquier combinación de dos o tres de las Partes. Cuando la mejoría está relacionada con la Parte II o con alguna combinación

que incluye la Parte II, la mejoría puede ser caracterizada específicamente como una mejoría en la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP. Cuando la mejoría se relaciona con una Parte o una combinación de Partes que no incluye la Parte III, la mejoría puede ser caracterizada específicamente como una mejoría en la severidad de los síntomas no motores relacionados con la EP. En incorporaciones adicionales, la mejoría puede ser definida con base en un cambio en el porcentaje entre una puntuación en la UPDRS posterior a la administración y una puntuación en la UPDRS de punto de referencia. Específicamente, la puntuación puede ser reducida en por lo menos 2%, por lo menos 4%, por lo menos 5%, por lo menos 6%, por lo menos 8%, por lo menos 10%, por lo menos 12%, por lo menos 15%, por lo menos 18%, por lo menos 20%, o por lo menos 25%. Por otro lado, cualquier mejoría tal como se discutió con anterioridad puede estar relacionada con la puntuación de una única prueba para un único paciente, la media de múltiples puntuaciones para un único paciente, o la media de las puntuaciones para una población de pacientes. Así, la invención expresamente se relaciona con el tratamiento de un paciente individual, así como el tratamiento de una población de pacientes, según ha sido descrito de otra manera en el presente.

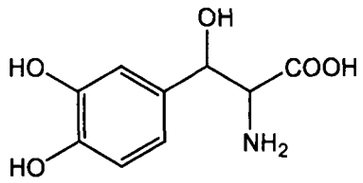
Tal como se anotó con anterioridad, un número significativo de pacientes con la EP también se ven afectados con NOH. De esta manera, la presente invención puede relacionarse específicamente con el tratamiento de pacientes con EP que sufren de NOH. Aunque la NOH en sí misma puede ser un desencadenante de caídas debido al mareo inmediatamente después de ponerse de pie, no debe considerarse, de manera equivocada, que la reducción en las caídas lograda de acuerdo con la presente invención surge de una mera disminución en dichos mareos inmediatamente después de ponerse de pie. Por el contrario, se cree que las composiciones, los sistemas y los métodos de la presente invención mejoran la estabilidad postural en los pacientes con EP, y esta relación está respaldada por los Ejemplos anexos en los cuales las puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de pacientes con EP con NOH mejoraron después de la aplicación de las composiciones, sistemas y métodos de la presente invención. Debido a que se reconoce que la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está estrechamente relacionada con la inestabilidad postural en pacientes con EP, se cree que la reducción en las caídas vista en pacientes que utilizan las composiciones, los sistemas y los métodos de la presente invención, particularmente los pacientes con EP, incluyendo los pacientes con EP con NOH, surge de una mejoría en la estabilidad postural. Aunque no se cree que sea un requisito para definir la presente invención, en algunas incorporaciones, la presente invención puede ser caracterizada por reducir caídas en pacientes con EP que sufren de NOH en donde

la reducción surge de una mejoría en la estabilidad postural del paciente con EP y no está estrictamente relacionada con mejorías en los mareos u otros síntomas de la NOH que ocurren únicamente de manera típica dentro de un corto espacio de tiempo después de levantarse de una posición acostada o sentada. La mejoría en la estabilidad postural puede ser expresamente caracterizada a través de una mejoría en la puntuación en la escala de Hoehn y Yahr del paciente con EP a partir de una puntuación de punto de referencia (antes del tratamiento de acuerdo con la invención) y una puntuación posterior al tratamiento. En algunas incorporaciones, esta mejoría en la estabilidad postural puede ser expresamente caracterizada a través de una mejoría en la puntuación en la UPDRS del paciente con EP a partir de una puntuación de punto de referencia (antes del tratamiento de acuerdo con la invención) y una puntuación posterior al tratamiento, particularmente en donde la mejoría se presenta en la Parte III de la UPDRS.

De manera similar, una mejoría en la puntuación en la UPDRS del paciente con EP puede ser una característica de una mejoría general en los síntomas motores relacionados con la EP del paciente, así como los síntomas no motores relacionados con la EP del paciente. Tal como se discutió con anterioridad, en diversas incorporaciones, la invención puede ser descrita como reductora de la severidad de los síntomas motores relacionados con la EP, los síntomas no motores relacionados con la EP, o ambos síntomas motores y no motores relacionados con la EP según se hace evidente a través de una reducción en la puntuación global del paciente en la UPDRS (o en una, dos o tres Partes de la misma) a partir de una puntuación de punto de referencia antes del tratamiento de acuerdo con la invención y la puntuación posterior al tratamiento.

Las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención particularmente pueden comprender el uso de uno o más agentes activos, los cuales pueden ser administrados como una o más composiciones farmacéuticas, tales como las que comprenden uno o más agentes activos y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Específicamente, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención comprenden el uso de droxidopa como un agente activo.

La droxidopa es también conocida como treo-3-(3,4-dihidroxifenil) serina, treo-ß, 3-dihidroxi-L-tirosina, ácido (-)-(2S, 3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico, y treo-dopaserina, así como los términos comunes DOPS, treo-DOPS y L-DOPS. La estructura de la droxidopa se encuentra a continuación en la Fórmula (1).



(1)

El compuesto es ópticamente activo y puede ser proporcionado en diversas formas, incluyendo L-treo-DOPS, D-treo-DOPS, L-eritro-DOPS, y D-eritro-DOPS. Los compuestos también pueden existir en la forma racémica. El isómero L-treo es generalmente preferido de acuerdo con la presente invención; sin embargo, la invención también abarca composiciones y métodos de uso que incorporan las otras formas de droxidopa. Por consiguiente, tal como se utiliza a lo largo de la presente revelación, el término "droxidopa" está destinado para que abarque cualquier isómero aislado o purificado, o mezcla enriquecida de isómero (por ejemplo, el isómero L-treo), así como las formas racémicas de la droxidopa. Cuando se anota de manera específica, las incorporaciones de la invención pueden abarcar expresamente cualquiera de los isómeros mencionados con anterioridad y/o las formas racémicas de la droxidopa. Por ejemplo, la invención puede específicamente abarcar el uso de la droxidopa que está en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

La droxidopa es un aminoácido sintético precursor de norepinefrina que es convertido directamente a norepinefrina a través de la acción de la dopa descarboxilasa (DDC). La droxidopa ha sido utilizada para tratar hipotensión ortostática neurogénica (NOH) y ha sido utilizada en el tratamiento de pacientes con EP. Se han observado múltiples actividades farmacológicas con la droxidopa, incluyendo los siguientes: (1) es directamente convertida a 1-norepinefrina a través de la acción de la L-aminoácido aromático descarboxilasa la cual está ampliamente distribuida en un cuerpo viviente, y por lo tanto tiene un efecto de reponer la norepinefrina; (2) tiene una permeabilidad limitada a través de la barrera hematoencefálica hacia el cerebro; (3) recupera de manera específica las funciones nerviosas activadas por la norepinefrina que han disminuido en el sistema nervioso central y periférico; y (4) presenta diversas acciones, como norepinefrina, a través de los receptores de adrenalina en diversos tejidos.

La droxidopa para uso de acuerdo con la invención puede ser preparada a través de métodos convencionales, incluyendo métodos particularmente útiles para aislar el L-isómero de la droxidopa. Ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 3.920.728; la Patente de los Estados Unidos No. 4.319.040; la Patente de los Estados Unidos No. 4.480.109; la Patente de los Estados Unidos No. 4.562.263; la Patente de los Estados Unidos No. 4.699.879; la Patente de los Estados Unidos No.

5.739.387; y la Patente de los Estados Unidos No. 5.864.041, las cuales son incorporadas en el presente como referencia.

La presente invención también abarca ésteres, amidas, sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de la droxidopa. En una incorporación, la invención incluye el uso de ésteres de droxidopa los cuales permiten una descarboxilación más lenta o retrasada de la droxidopa proveniente de la degradación hidrolítica o enzimática del enlace éster. Tal como sería reconocido por una persona versada en la materia, un éster de droxidopa puede ser formado por medio de reemplazar el hidrógeno en el grupo éster carboxílico con cualquier grupo formador de éster. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5.288.898, la cual es incorporada en el presente como referencia, revela diversos ésteres de N-metil fenilserina, incluyendo ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres n-propílicos, esteres isopropílicos, esteres n-butílicos, esteres isobutílicos, esteres tert-butílicos, esteres n-pentílicos, esteres isopentílicos, esteres n-hexílicos, y similares, y la presente invención abarca dichos esteres, así como otros esteres. Ejemplos adicionales de grupos formadores de éster que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención se encuentran revelados en la Patente de los Estados Unidos No. 5.846.041, la cual es incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

Además de la droxidopa, las composiciones, los sistemas y los métodos de la invención pueden abarcar el uso de agentes activos adicionales. En incorporaciones adicionales, un agente activo utilizado en combinación con la droxidopa comprende uno o más inhibidores de la DOPA descarboxilasa (DDC). La DDC cataliza la descarboxilación de la levodopa (L-DOPA o 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina) y 5-hidroxitriptófano (5-HTP) para producir dopamina y serotonina, respectivamente. De manera similar, la DDC cataliza la conversión de droxidopa a norepinefrina. Los inhibidores de la DDC previenen las conversiones anotadas con anterioridad y son útiles en combinación con fármacos precursores (tales como droxidopa) para enfocar la conversión dentro del sistema nervioso central y, así, incrementar la concentración de droxidopa en el SNC.

Cualquier compuesto típicamente reconocido por inhibir o disminuir la actividad de la DDC puede ser utilizado de acuerdo con la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la DDC útiles de acuerdo con la invención comprenden benserazida, carbidopa, difluorometildopa, α-metildopa, y combinaciones de los mismos.

La combinación de la droxidopa con un inhibidor de la DDC puede ser particularmente beneficiosa para enfocar el efecto de la droxidopa en los niveles en aumento de la norepinefrina. Muchos inhibidores de la DDC, tales como benserazida y

carbidopa, no entran en el sistema nervioso central. Por el contrario, ellos permanecen dentro de la periferia en donde ellos evitan la descarboxilación de compuestos (tales como levodopa o droxidopa) en los metabolitos activos (tales como norepinefrina). De esta manera, cuando el inhibidor de la DDC que no va al SNC es administrado en combinación con la droxidopa, el inhibidor de la DDC evita la descarboxilación de la droxidopa en la periferia y, por lo tanto, permite que más droxidopa entre al SNC intacta. Una vez que se encuentra dentro del SNC (y, por lo tanto, segregada del inhibidor de la DDC), la droxidopa puede ser convertida a norepinefrina. Por consiguiente, la combinación de un inhibidor de la DDC con droxidopa puede aumentar de capacidad efectiva de la droxidopa para proporcionar norepinefrina dentro del SNC y, de esta manera, reducir la dosis de la droxidopa necesaria para que sea efectiva en el tratamiento.

En incorporaciones adicionales, un agente active utilizado en combinación con la droxidopa comprende uno o más compuestos que por lo menos parcialmente inhiben la función de catecol-O-metiltransferasa (dichos compuestos son generalmente denominados como "inhibidores de la COMT"). La catecol-O-metiltransferasa cataliza la transferencia del grupo metilo de S-adenosil-L-metionina a diversos compuestos catecol (por ejemplo, catecolaminas), incluyendo dopamina, epinefrina, norepinefrina, y droxidopa. La enzima de la COMT es importante en la inactivación extra neuronal de catecolaminas y fármacos con estructuras catecol, y es generalmente una de las más importantes enzimas involucradas en el metabolismo de las catecolaminas y sus metabolitos. Se encuentra presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo el sistema nervioso periférico y central.

Los inhibidores de la COMT hacen más lento el metabolismo y la eliminación de los compuestos catecol por medio de incrementar su vida media. Por consiguiente, los inhibidores de la COMT pueden funcionar para aumentar los niveles de compuestos catecol que ocurren naturalmente, así como para alterar la farmacoquinesia de los compuestos catecol administrados (tales como L-ß-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), un precursor intermedia de dopamina, generalmente utilizado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson). Los inhibidores de la COMT pueden actuar de manera periférica (tal como el compuesto entacapona), mientras que otros (tales como la tolcapona) son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, actuar de manera central y periférica.

Cualquier compuesto generalmente reconocido como un inhibidor de la COMT puede ser utilizado como un agente activo adicional de acuerdo con la invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la COMT útiles de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: [(E) -2-ciano-N, N-dietil-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)

propenamida], también llamado entacapona (COMTAN®); 4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona, también llamado tolcapona (TASMAR®); y 3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-metileno-2,4-pentanodiona, también llamado nitecapona. Además de los ejemplos anteriores, la Patente de Estados Unidos No. 6.512.136 (cuya revelación es incorporada en el presente como referencia) describe diversos compuestos sustituidos 2-fenil-1-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil) -1-etanona que pueden también ser útiles como inhibidores de la COMT acuerdo con la presente invención. De igual manera, la patente de los Estados Unidos No. 4.963.590; GB 2 200 109; la patente de los Estados Unidos No. 6.150.412; y EP 237 929, cada una describen grupos de compuestos inhibidores de la COMT que podrían ser útiles de acuerdo con la presente invención, y la revelación de cada uno de los documentos indicados anteriormente es incorporada en el presente como referencia.

Aunque no pretendiendo estar limitados por la teoría, al proporcionar droxidopa en combinación con un inhibidor de la COMT, se cree que la capacidad de la droxidopa para efectuar el tratamiento se conserva. Específicamente, al inhibir la acción de la COMT, el compuesto inhibidor de la COMT vuelve más lento o retrasa el metabolismo de la droxidopa (así como la norepinefrina misma). Esto influencia la concentración global de plasma de la droxidopa al incrementar tanto la concentración máxima de plasma (C_{max}) y la vida media de la droxidopa administrada. Esto es particularmente beneficioso en cuanto a que permite dosificaciones reducidas de droxidopa sin limitar el tratamiento efectivo, Además, la combinación del inhibidor de la COMT con la droxidopa puede ser efectiva para aumentar la duración de la actividad de la droxidopa (esto es, aumentar la duración de la actividad de la norepinefrina), lo cual puede permitir la reducción en la frecuencia de la dosificación de la droxidopa.

De acuerdo con otra incorporación de la invención, un agente activo utilizado en combinación con la droxidopa comprende uno o más compuestos que por lo menos parcialmente inhiben la función de la colinesterasa. Dichos compuestos inhibidores de la colinesterasa pueden también ser denominados como compuestos anticolinesterasa. Los compuestos que inhiben la colinesterasa pueden ser reversibles o no reversibles. La presente invención preferiblemente abraca cualquier compuesto que pueda ser considerado inhibidores reversibles de la colinesterasa (ya sean inhibidores competitivos o no competitivos). Los inhibidores no reversibles de la colinesterasa generalmente encuentran su uso como pesticidas (tales como diazinona y Sevin) y armas químicas (tales como tabín y sarín) y no son preferidos de acuerdo con la invención.

Se entiende que los inhibidores de la colinesterasa incluyen compuestos que aumentan los niveles de acetilcolina (o un agonista colinérgico), generalmente a través de la reducción o impidiendo la actividad de los productos químicos involucrados en la descomposición de la acetilcolina, tal como acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la colinesterasa también pueden incluir compuestos que tienen otros mecanismos de acción, tales como estimular la liberación de acetilcolina, mejorar la respuesta de los receptores de acetilcolina, o potenciar la liberación de la hormona del crecimiento inducida por la hormona de liberación de gonadotropinas (GNRH, por sus siglas en inglés). Por otra parte, los inhibidores de la colinesterasa pueden actuar mejorando la transmisión ganglionar.

Cualquier compuesto generalmente reconocido como un inhibidor de la colinesterasa (o un compuesto anticolinesterasa) puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la colinesterasa útiles en combinación con la droxidopa de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: 3-dimetilcarbamoiloxi-1-metilpiridinio, también denominado piridostigmina (MESTINON® o Regonol); (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenil-metil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, también denominado donepezilo (ARICEPT®); (S)-N-etil-3-((1-dimetil-amino)etil)-N-metilfenil-carbamato, también denominado rivastigmina (Exelon); (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro [3a, 3, 2ef] [2] benzazepin-6-ol, también denominado galantamina (REMINYL®) o RAZADYNE®); 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, también denominado tacrina (COGNEX®); metilsulfato dimetilcarbamato de (*m*-hidroxifenil) trimetilamonio también denominado neostigmina; éster dimetílico del ácido 1-hidroxi-2,2,2-tricloroetilfosfónico, también denominado metrifonato o triclorofón; éster metilcarbamato de 1,2,3,3A,8,8A-hexahidro-1,3a,8-trimetilpirrolo-[2,3-b]-indolo-5-ol, también denominado fisostigmina; dicloruro de [oxalilbis(iminoetileno)]-bis-[(o-clorobencil)dietilamonio], también denominado ambenonio (MYTELASE®); etil (*m*-hidroxifenil) dimetilamonio, también denominado edrofonio (ENLON®); demarcario; tiafisovenina; fenserina; y cimserina.

De manera más general, los compuestos útiles como inhibidores de colinesterasa de acuerdo con la invención pueden comprender compuestos de carbamato, particularmente fenilcarbamatos, compuestos de organofosfato, piperidinas y derivados de fenantreno. La invención además comprende inhibidores de colinesterasa que son ésteres de carbamoilo, tal como se revelan en la solicitud de patente de Estados Unidos publicada No. 2005/0096387, la cual es incorporada en el presente como referencia.

Los grupos de compuestos mencionados anteriormente y los compuestos específicos, son proporcionados para ejemplificar los tipos de inhibidores de la colinesterasa que son útiles de acuerdo con la invención y no deben ser visto como limitantes del alcance de la invención. De hecho, la invención puede incorporar diversos inhibidores de la colinesterasa adicionales, incluyendo los compuestos descritos en los siguientes documentos Brzostowska, Malgorzata, y otros, "Fenilcarbamatos de (-)-Eserolina, (-)-N1-Noreserolina y and (-)- Fisovenol: Inhibidores Selectivos de Acetilo y, o Butirilcolinesterasa". *Investigación Química Médica.* (1992) Vol. 2, 238 a 246; Flippen-Anderson, Judith L., y otros. " Fenilcarbamatos de Tiafisovenol": Estructuras de Rayos Equis de Agentes Anticolinesterasa Biológicamente Activos e Inactivos". *Heterociclos.* (1993) Vol. 36, Nº 1; Greig, Nigel H., y otros, "Fenserina y Heteroanálogos del Anillo C: Candidatos de Fármacos para el Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer". *Revisiones de Investigación Medicinal.* (1995) Vol. 15, Nº 1, 3 a 31; He, Xiao-shu, y otros. "Análogos de Tiafisovenina y Carbamato: Una Nueva Clase de Potentes Inhibidores de la Colinesterasa". *Investigación Química Médica.* (1992) Vol. 2, 229 a 237; Lahiri, D.K., y otros. "Inhibidores dela Colinesterasa, proteínas Precursora β-Amiloide y Péptidos β-Amiloide en la Enfermedad de Alzheimer". *Acta Neurológica Scandinavia.* (Diciembre de 2000) Vol. 102 (s176), 60-67; Pei, Xue-Feng, y otros. "Síntesis Total de Compuestos Racémicos y Ópticamente Activos Relacionados con Fisostigmina y Heteroanálogos del Anillo C de 3[-2'-(Dimetilaminoetilo]-2,3-dihidro-5-metoxi-1, 3-dimentill-1H-indol-2-ol." *Helvetica Chimica ACTA.* (1994) Vol.77; Yu, Qian-sheng y otros. "Síntesis Totales y Actividades Anticolinesterasa de (3aS)-N (8)-Norfisostigmina, (3aS)-N (8)-Norfenserina, Sus Isómeros Antípodos y Otros Análogos Sustituidos N (8)." *Diario de Medicina Química.* (1997) Vol. 40, 2895-2901; y Yu, Q.S. y otros. "Novedosos Inhibidores Selectivos a Base de Fenserina de Butirilcolinesterasa para la Enfermedad de Alzheimer". Reimpreso con permiso del *Diario de Medicina Química*, mayo 20 de 1999, 42, 1855 a 1861.

De acuerdo con aún otra incorporación de la invención, un agente activo utilizado en combinación con la droxidopa comprende uno o más compuestos que por lo menos parcialmente inhiben la función de la monoamino oxidasa. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOIs, pos sus siglas en inglés) comprenden una clase de compuestos que se cree actúan inhibiendo la actividad de la monoamino oxidasa, una enzima generalmente encontrada en el cerebro y el hígado del cuerpo humano, cuyas funciones son descomponer los compuestos monoamino, típicamente a través de la desaminación.

Existen dos isoformas de inhibidores de la monoamino oxidasa, MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A preferiblemente desamina las monoaminas que ocurren típicamente como neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, melatonina, epinefrina, norepinefrina y dopamina). Por lo tanto, los MAOIs han sido históricamente prescritos como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, tales como agorafobia y fobia social. La isoforma MAO-B preferiblemente desamina la feniletilamina y las aminas traza. La dopamina es de igual forma desanimada a través de ambas isoformas. Los MAOIS pueden ser reversibles o no reversibles y pueden ser selectivos para una isoforma específica. Por ejemplo, se sabe que el MAOI moclobemida (también conocido como Manerix o Aurorix) es aproximadamente tres veces más selectivo para MAO-A que para MAO-B. La invención específicamente puede abarcar compuestos selectivos de MAO-A y/o MAO-B. Particularmente, el compuesto selectivo de MAO-B rasagilina (AZILECT®) puede ser utilizado en la invención.

Cualquier compuesto generalmente reconocido como un MAOI puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitantes de MAOIs útiles en combinación con la droxidopa de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: isocarboxazida (MARPLAN®); moclobemida (Aurorix, Manerix o Moclodura); fenelzina (NARDIL®); tranilcipromina (PARNATE®); selegilina (ELDEPRYL®, EMSAM® o 1-deprenilo); lazabemida; nialamida; iproniazida (marsilida, iprozida, ipronida, rivivol o propilniazida); iproclozida; toloxatona; harmala; brofaromina (Consonar); benmoxina (Neuralex); y ciertas triptaminas, tales como 5-MeO-DMT (5-Metoxi- N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeO-AMT (5-metoxi-α-metiltriptamina).

La combinación de droxidopa con un MAOI puede proporcionar el efecto de conservar niveles corporales de norepinefrina. En incorporaciones particulares, el MAOI inhibe la acción de la monoamino oxidasa al descomponer la norepinefrina, incluyendo aquella formada de la conversión de la droxidopa. Por consiguiente, las concentraciones de plasma de droxidopa son influenciadas de manera positiva en la medida en que la vida media de la droxidopa aumenta. Esto es de nuevo particularmente beneficioso al permitir dosificaciones reducas de droxidopa sin limitar el tratamiento efectivo. Por otra parte, la combinación del MAOI con la droxidopa es también efectiva para incrementar la duración de la actividad de la droxidopa, lo cual de nuevo permite una reducción en la frecuencia de la dosificación de la droxidopa.

Cuando la droxidopa es combinada con agentes activos adicionales, la combinación puede aumentar la vida media de la droxidopa, y dicho aumento puede ser visto en una variedad de rutas, tales como a través de un efecto sobre el

metabolismo del fármaco, el volumen de la distribución del fármaco, o una combinación de los dos. Por ejemplo, se ha mostrado que un aumento en la vida media de la droxidopa que surge de la combinación con un inhibidor de la COMT, tal como entacapona, es indicativo de actividad periférica que bloquea el metabolismo de la droxidopa a 3-OM-dorxidopa (el principal metabolito de la droxidopa), aumentando de esta forma el tiempo de residencia de la droxidopa en el cuerpo. Un aumento en el volumen de la distribución indica una disminución en la cantidad del fármaco disponible para los órganos de eliminación, lo cual puede adicionalmente afectar la vida media. Efectos similares se han visto cuando se combina la droxidopa con MAOIs e inhibidores de la colinesterasa. Dichos efectos se encuentran ilustrados en la publicación de la patente de los Estados Unidos No. 2008/0015181, cuya revelación es incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

En incorporaciones específicas, además de los compuestos anteriores, la invención puede comprender el uso de agentes activos adicionales que pueden ser útiles en el tratamiento de la EP. De esta manera, la invención puede abarcar la administración de droxidopa en combinación con uno o más compuestos útiles para tratar la EP o un síntoma de la misma. En algunas incorporaciones, el compuesto adicional que trata la EP puede además ser un compuesto identificado como útil para reducir las caídas. En otras incorporaciones, el agente activo adicional puede ser un compuesto identificado como útil para mejorar un síntoma o condición diferente relacionados con la EP.

Las variantes biológicamente activas de los diversos compuestos revelados en el presente como agentes activos se encuentran también particularmente abarcadas por la invención. Dichas variantes deben mantener la actividad biológica general delos compuestos originales; sin embargo, la presencia de actividades adicionales no necesariamente limitaría el uso de las mismas en la presente invención. Dicha actividad puede ser evaluada utilizando métodos y bioensayos estándar de realización de pruebas reconocibles por las personas versadas en la materia por ser, en general, útiles para identificar dicha actividad.

De acuerdo con una incorporación de la invención, las variantes biológicamente activas adecuadas comprenden análogos y derivados de los compuestos descritos en el presente. De hecho, un único compuesto, tal como aquellos descritos en el presente, puede dar origen a una familia entera de análogos o derivados que tienen una actividad similar y, por lo tanto, utilidad de acuerdo con la presente invención. De igual manera, un único compuesto, tal como aquellos descritos en el presente, puede representar un único miembro de una familia de una clase mayor de compuestos útiles de acuerdo con la invención. Por consiguiente, la presente

invención abarca completamente no solo los compuestos descritos en el presente, sino los análogos y derivados de dichos compuestos, particularmente aquellos que pueden ser identificados a través de métodos comúnmente utilizados en la técnica y que pueden ser reconocidos por la persona versada en la materia.

Los compuestos revelados en el presente como agentes activos pueden contener centros quirales, los cuales pueden ser de la configuración (R) o (S), o pueden comprender una mezcla de los mismos. Por consiguiente, la presente invención también incluye esteroisómeros de los compuestos descritos en el presente, cuando sea aplicable, ya sea de manera individual o mezclados en cualquier proporción. Los esteroisómeros pueden incluir, pero no están limitados a, enantiómeros, diasterómeros, mezclas racémicas, y combinaciones de los mismos. Dichos esteroisómeros pueden ser preparados y separados utilizando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de inicio enantioméricos o separando isómeros de los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero no están limitados a, isómeros cis o isómeros trans a lo largo de un enlace doble. Otros isómeros están previstos entre los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden ser utilizados ya sea en forma pura o en una mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en el presente. Diversos métodos son conocidos en la técnica para preparar formas ópticamente activas y determinar la actividad. Dichos métodos incluyen pruebas estándar descritas en el presente y otras pruebas similares, las cuales son conocidas en la técnica. Ejemplos de métodos que pueden ser utilizados para obtener isómeros ópticos de los compuestos revelados en el presente son discutidos en la patente de los Estados Unidos No. 8.008.285 de Roberts y otros, cuya revelación es incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

El compuesto puede opcionalmente ser proporcionado en una composición que se encuentra enantioméricamente enriquecida, tal como una mezcla de enantiómeros en la cual un enantiómero está presente en exceso, en particular en la medida de 95% o más, o 98% o más, incluyendo 100%.

Los compuestos descritos en el presente como agentes activos también pueden estar en la forma de un éster, una amida, una sal, un solvato, un profármaco o un metabolito siempre y cuando que ellos mantengan la actividad farmacológica de acuerdo con la presente invención. Los ésteres, las amidas, las sales, los solvatos, los profármacos y otros derivados de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con los métodos generalmente conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, los métodos descritos por J. March, Química Orgánica Avanzada:

Reacciones, Mecanismos y Estructura, 4ta Edición, (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992), la cual es incorporada al presente como referencia.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles de acuerdo con la invención incluyen sales de ácidos de adición. Las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables, sin embargo, pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación y la purificación de los compuestos. Sales de ácidos de adición adecuadas de acuerdo con la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen aquellas formadas de ácidos hidroclórico, hidrobrómico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxalacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, e isetiónico. Otras sales de ácidos de adición útiles incluyen ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, y similares. Ejemplos particulares de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos.

Una sal de ácido de adición puede ser reconvertida a la base libre a través de un tratamiento con una base adecuada. La preparación de sales básicas de fracciones de ácido que pueden estar presentes en un compuesto útil de acuerdo con la presente invención puede ser preparada de una manera similar utilizando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina, o similares.

Los ésteres delos compuestos de agentes activos de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados a través de la funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes dentro de la estructura molecular del compuesto. Las amidas y los profármacos también pueden ser preparados utilizando técnicas conocidas para aquellas personas versadas en la materia. Por ejemplo, las amidas pueden ser preparadas a partir de ésteres, utilizando reactivos adecuados de amina, o ellas pueden ser preparadas a partir de anhídrido o un cloruro de ácido a

través de la reacción con amoniaco o una amina de alquilo inferior. Por otra parte, los ésteres y las amidas de los compuestos de la invención pueden hacerse a través de la reacción con un agente carbonilación (por ejemplo, formato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoílo, isocianato de metilo, cloroformato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, N, N-dimetilformamida) a una temperatura de 0°C a 60°C. Ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, compuestos de acuerdo con la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

En el caso de composiciones sólidas, se entiende que los compuestos utilizados en los métodos de la invención pueden existir en diferentes formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables o metaestables y formas isotrópicas y amorfas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Si un compuesto útil como un agente activo de acuerdo con la invención es una base, la sal deseada puede ser preparada a través de cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos de piranosidilo tal como ácido glucurónico y ácido galacturónico, ácidos alfa hidroxi tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si un compuesto descrito en el presente como un agente activo es un ácido, la sal deseada puede ser preparada a través de cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino térreo o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La presente invención además incluye profármacos y metabolitos activos de los compuestos de agentes activos descritos en el presente. Los profármacos son típicamente preparados a través de la unión covalente de una fracción, lo cual da como resultado un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que sea modificado por el sistema metabólico de un individuo. Cualquiera de los compuestos descritos en el presente puede ser administrado como un profármaco para incrementar la actividad, la biodisponibilidad, o la estabilidad del compuesto o para alterar de otra manera las propiedades del compuesto. Ejemplos típicos de profármacos incluyen variantes no activas de compuestos farmacodinámicos que tienen un grupo protector biológicamente lábil reconocido por la técnica en una fracción funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, deaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, deshidrolizados, alquilados, desalquilados, acrilados, desacrilados, fosforilados, y/o desfosforilados para producir el compuesto activo.

Se conoce una variedad de ligandos de profármacos. En general, la alquilación, la acilación u otra modificación lipofílica de uno o más heteroátomos del compuesto, tal como una amina libre o un residuo de ácido carboxílico, reducen la polaridad y permiten el paso hacia las células. Ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en la fracción de la amina libre y/o del ácido carboxílico incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: arilo; esteroides, carbohidratos (incluyendo azucares); 1, 2-diacilglicerol; alcoholes; acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato (incluyendo sulfonil alquilo o arilalquilo, tal como metanosulfonil y bencilo, en donde el grupo pentilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se establecen en la definición de un arilo dado en el presente); arilsulfonil opcionalmente sustituido; lípidos (incluyendo fosfolípidos); fosfotidilcolina; fosfocolina; residuos o derivados de aminoácidos; residuos o derivados de acil aminoácidos; péptidos; colesteroles; u otros grupos salientes farmacéuticamente aceptables los cuales, cuando son administrados in vivo, proporcionan la fracción de la amina libre y/o dl ácido carboxílico. Cualquiera de los anteriores pude ser utilizado en combinación con los agentes activos revelados para lograr un efecto deseado.

Aunque es posible que los compuestos de agentes activos individuales utilizados en los métodos de la presente invención sean administrados en la forma química pura, se prefiere que los compuestos sean suministrados como una composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan, a través de la presente invención, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente como agentes activos. Como tal, las composiciones utilizadas

en los métodos de la presente invención comprenden los compuestos farmacéuticamente activos, tal como han sido descritos con anterioridad, o ésteres, amidas, sales, solvatos, análogos, profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, las composiciones pueden ser preparadas y suministradas en una variedad de combinaciones. Por ejemplo, la composición puede comprender una única composición que contiene todos los agentes activos. De manera alternativa, la composición puede comprender múltiples composiciones que comprenden agentes activos separados a ser administrados de manera simultánea, sucesiva o en otro periodo de proximidad definido.

Los compuestos de agentes activos descritos en el presente pueden ser preparados y suministrados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Los portadores deben ser aceptables en cuanto a que sean compatibles con cualquier otro agente de la composición y que no sean no dañinos para el receptor de la misma. Un portador también puede reducir cualquier efecto lateral indeseable del agente. Dichos portadores son conocidos en la técnica. Ver, Wang *y otros.* (1980) *Revista de la Asociación de Drogas Parenterales.* 34(6):452-462, incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

Las composiciones pueden incluir composiciones de corto plazo, de inicio de acción rápido, de desaparición rápida, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación retardada, y de liberación pulsátil, siempre y cuando las composiciones logren la administración de un compuesto tal como ha sido descrito en el presente. Ver *Ciencias Farmacéuticas de Remington* (18a edición; Mack Publishing Company, Eaton, Pensilvania, 1990), incorporada en el presente como referencia en su totalidad.

Las composiciones farmacéuticas para uso en los métodos de la invención son adecuados para diversos modos de suministro, incluyendo administración oral, parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraarticular, intrasinovial, intratecal, intraarterial, intracardiáca, subcutánea, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, y transdérmica), tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), vaginal, uretral y rectal. La administración también puede hacerse a través de un spray nasal, un implante quirúrgico, una pintura quirúrgica interna, una bomba de infusión, o a través de un catéter, un stent, un balón u otro dispositivo de suministro. El modo de administración más útil y/o beneficios puede variar, especialmente dependiendo de la condición del receptor y de la enfermedad que está siendo tratada.

Las composiciones farmacéuticas pueden, de manera conveniente, estar disponibles en una forma de dosificación unitaria, a través de la cual dichas composiciones pueden ser preparadas por medio de cualquiera de los métodos generalmente conocidos en las técnicas farmacéuticas. En términos generales, dichos métodos de preparación comprenden combinar (a través de diversos métodos) los compuestos activos de la invención con un portador adecuado u otro adyuvante, el cual puede consistir de uno o más ingredientes. La combinación de los agentes activos con el uno o más adyuvantes es luego tratada físicamente para presentar la composición en una forma adecuada para ser suministrada (por ejemplo, darle forma en una tableta o formar una suspensión acuosa).

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para dosificación oral pueden tomar diversas formas, tales como tabletas, cápsulas, comprimidos, y grageas (incluyendo aquellos que se disuelven rápidamente o son efervescentes), cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo. Las composiciones también pueden estar en la forma de un polvo o de gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como una emulsión líquida (aceite en agua y agua en aceite). Los agentes activos también pueden ser suministrados como un bolo, electuario o pasta. Se entiende en términos generales que los métodos de preparaciones de las formas de dosificación mencionadas con anterioridad son en general conocidos en la técnica, y cualquiera de dichos métodos sería adecuado para la preparación de las formas respectivas de dosificación para uso en el suministro de las composiciones de acuerdo con la presente invención.

En una incorporación, un compuesto de agente activo puede ser administrado oralmente en combinación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible. Las composiciones orales pueden ser incluidas en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanca, pueden estar comprimidas en tabletas o pueden ser incorporadas directamente con los alimentos de la dieta del paciente. El porcentaje de la composición y de las preparaciones puede ser variado; sin embargo, la cantidad de sustancia en dichas composiciones terapéuticamente útiles es preferiblemente tal que se obtiene una dosificación efectiva.

En diversas incorporaciones, las composiciones de acuerdo con la revelación que contienen los compuestos de agente activo pueden hacerse utilizando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Dichas capsulas duras comprenden el compuesto, y pueden además comprender ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín. Pueden hacerse capsulas de gelatina suave que contengan el compuesto utilizando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina.

Dichas capsulas suaves comprenden del compuesto, el cual puede estar mezclado con agua o un medio oleoso tal como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las tabletas sublinguales están diseñadas para disolverse muy rápidamente. Ejemplos de dichas composiciones incluyen tartrato de ergotamina, dinitrato de isosorbida e isoproterenol HCL. Las composiciones de estas tabletas contienen, además del fármaco, diversos excipientes solubles, tales como lactosa, sacarosa en polvo, dextrosa y manitol. Las formas sólidas de dosificación de la presente invención pueden estar opcionalmente recubiertas, y ejemplos de materiales de revestimiento incluyen, pero no están limitados a, polímeros celulósicos (tales como ftalato de acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato), ftalato de acetato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas (tales como aquellas comercialmente disponibles bajo el nombre comercial EUDRAGIT®), zeína, goma laca y polisacáridos.

Se pueden preparar composiciones en polvo o granulares de una preparación farmacéutica utilizando métodos conocidos. Dichas composiciones pueden ser administradas directamente a un paciente o utilizadas en la preparación de formas de dosificación adicional, tal como para formar tabletas, llenar capsulas o preparar una suspensión o una solución acuosa u oleosa a través de la adición de un vehículo acuoso u oleoso a la misma. Cada una de estas composiciones puede además comprender uno o más aditivos, tal como agentes dispersantes o humectantes, agentes de suspensión y preservativos. Excipientes adicionales (por ejemplo, rellenos, edulcorantes, agentes saborizantes o colorantes) también pueden ser incluidos en estas composiciones.

Las composiciones líquidas de las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración oral pueden ser preparadas, empacadas y vendidas ya sea en forma líquida o en la forma de un producto seco destinado a ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes del uso.

Una tableta que contiene uno o más compuestos de agente activo descritos en el presente puede ser fabricada a través de cualquier proceso estándar fácilmente conocido para una persona versada en la materia, tal como, por ejemplo, a través de compresión o de moldeado, opcionalmente con uno o más ingrediente adyuvantes o accesorios. Las tabletas pueden opcionalmente estar revestidas o marcadas y pueden estar formuladas para proporcionar una liberación lenta o controlada de los agentes activos.

Los adyuvantes o los ingredientes accesorios para uso en las composiciones pueden incluir cualquier ingrediente farmacéutico comúnmente considerado como

aceptable en la técnica, tal como aglutinantes, rellenos, lubricantes, desintegrantes, diluyentes, surfactantes, estabilizantes, preservativos, agentes saborizantes y colorantes, y similares. Los aglutinantes son generalmente utilizados para facilitar la cohesión de la tableta y para garantizar que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no están limitados a: almidón, polisacáridos, gelatina, polietilenglicol, propilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas. Los rellenos aceptables incluyen dióxido de silicona, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Los lubricantes son útiles para facilitar la fabricación de las tabletas e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Los desintegrantes, los cuales son útiles para facilitar la desintegración de la tableta, generalmente incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los diluyentes, los cuales son generalmente incluidos para proporcionar volumen a la tableta, pueden incluir fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Los surfactantes adecuados para uso en la composición pueden ser agentes activos de superficie aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los estabilizantes pueden ser incluidos en las composiciones para inhibir o aminorar las reacciones que llevan a la descomposición de los agentes activos, tal como las reacciones oxidativas.

Las formas sólidas de dosificación pueden ser formuladas como para proporcionar una liberación retardada, tal como a través de la aplicación de un revestimiento. Los revestimientos de liberación retardada son conocidos en la técnica, y las formas de dosificación que los contienen pueden ser preparadas a través de cualquier método conocido adecuado. Dichos métodos en general incluyen que, después de la preparación de la forma sólida de dosificación (por ejemplo, una tableta o un comprimido), una composición de revestimiento de liberación retardada es aplicada. La aplicación puede hacerse a través de métodos, tales como la pulverización sin aire, el revestimiento de lecho fluidizado, el uso de una bandeja de revestimiento, o similares. Los materiales para uso como un revestimiento de liberación retardada pueden ser de naturaleza polimérica, tal como un material celulósico (por ejemplo, ftalato de butirato de celulosa ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y carboximetiletilcelulosa), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, y ésteres de los mismos.

Las formas sólidas de dosificación de acuerdo con la presente invención también pueden ser de liberación sostenida (esto es, la liberación de los agentes activos durante un período de tiempo prolongado), y pueden o no también ser de

liberación retardada. Composiciones de liberación sostenida son conocidas en la técnica y en general son preparadas a través de la dispersión de un fármaco dentro de una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrófilo, o un compuesto graso. De manera alternativa, una forma sólida de dosificación puede estar recubierta con uno de dichos materiales.

Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección, las cuales pueden además contener agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, los cuales hacen que las composiciones sean isotónicas con la sangre del receptor a quien van dirigidas. Las composiciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales contienen agentes de suspensión y agentes espesantes. Dichas composiciones para administración parenteral pueden venir en presentación de contenedores de una dosis unitaria o dosis múltiples, tales como por ejemplo ampollas y viales selladas, y pueden ser almacenadas en una condición de secado por congelamiento (liofilizada) que requiere únicamente de la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua (para la inyección), inmediatamente antes del uso. Las soluciones para inyección y las suspensiones pueden ser preparadas a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo previamente descrito en el presente.

Las composiciones para uso de acuerdo con la revelación pueden ser administradas de manera transdérmica, en donde loa agentes activos son incorporados en una estructura laminada (generalmente denominada como un "parche") la cual está adaptada para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo prolongado de tiempo. Típicamente, dichos parches están disponibles como parches de una única capa de "fármaco en adhesivo" o como parches de múltiples capas en donde los agentes activos están contenidos en una capa separada de la capa adhesiva. Ambos tipos de parches también contienen generalmente una capa de soporte y un revestimiento el cual es retirado antes de ser fijado a la piel del receptor. Los parches de suministro transdérmico de fármacos también pueden estar compuestos de un reservorio subyacente a la capa de soporte que se encuentra separado de la piel del receptor a través de una membrana semi-permeable y una capa adhesiva. El suministro transdérmico de fármacos puede ocurrir a través de la difusión pasiva o puede ser facilitado utilizando electro transporte o iontoferesis.

Las composiciones para suministro rectal incluyen supositorios, cremas, ungüentos y líquidos rectales. Los supositorios pueden ser presentados como los agentes activos en combinación con un portador generalmente conocido en la técnica,

tal como propilenglicol. Dichas formas de dosificación pueden estar diseñadas para que se desintegren rápidamente o durante un periodo de tiempo prolongado, y el tiempo para la desintegración completa puede oscilar desde un corto tiempo, tal como alrededor de 10 minutos, a un periodo de tiempo prolongado, tal como alrededor de 6 horas.

Las composiciones tópicas pueden venir en cualquier forma adecuada y fácilmente conocidas en la técnica para suministro de agentes activos a la superficie corporal, incluyendo dermalmente, bucalmente y sublingualmente. Los ejemplos típicos de las composiciones tópicas incluyen ungüentos, cremas, geles, pastas y soluciones. Las composiciones para administración tópica en la boca también incluyen pastillas.

En ciertas incorporaciones, los compuestos y las composiciones reveladas en el presente pueden ser suministrados a través de un dispositivo médico. Dicho suministro puede, en general, ser a través de cualquier dispositivo médico que puede ser insertado o implantado, incluyendo, pero no limitado a, stents, catéteres, catéteres balón, shunts o espirales. En una incorporación, la presente invención proporciona dispositivos médicos, tal como stents, cuya superficie está recubierta con un compuesto o composición tal como los descritos en el presente. El dispositivo médico de la invención puede ser utilizado, por ejemplo, en cualquier aplicación para tratar, prevenir, o de otra manera afectar el curso de una enfermedad o condición, tal como aquellas reveladas en el presente.

En otra incorporación de la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes activos descritos en el presente son administradas de manera intermitente. La administración de la dosis terapéuticamente efectiva puede ser lograda de una manera continua, como por ejemplo con una composición de liberación sostenida, o puede ser lograda de acuerdo con un régimen de dosificación diario deseado, tal como por ejemplo con uno, dos, tres o más administraciones por día. La frase "periodo de tiempo de discontinuidad" pretender describir un periodo en el cual se discontinua la administración continua de liberación sostenida o diaria de la composición. El periodo de tiempo de discontinuidad puede ser más largo o más corto que el periodo de administración continua de liberación sostenida o diaria. Durante el periodo de tiempo de discontinuidad, el nivel de los componentes de la composición en el tejido relevante está sustancialmente por debajo del nivel máximo obtenido durante el tratamiento. La longitud preferida del periodo de discontinuidad depende de la concentración dela dosis efectiva y la forma de la composición que ha sido utilizada. El periodo de discontinuidad puede ser de por lo menos 2 días, por lo menos 4 días, o por lo menos 1 semana. En otras incorporaciones, el periodo de

discontinuidad es de por lo menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o más. Cuando se utiliza la composición de liberación sostenida, el periodo de discontinuidad debe ser extendido para tener en cuenta el mayor tiempo de residencia de la composición en el cuerpo. De manera alternativa, la frecuencia de la administración de la dosis efectiva de la composición de liberación sostenida puede ser disminuida en consecuencia. Un programa intermitente de administración de una composición de la invención puede continuar hasta que el efecto terapéutico deseado, y en últimas el tratamiento de la enfermedad o el desorden sean alcanzados.

La administración de la composición comprende administrar un agente farmacéuticamente activo tal como ha descrito en el presente o administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales (esto es, co-administración). Por consiguiente, se reconoce que los agentes farmacéuticamente activos descritos en el presente puede ser administrador en una combinación fija (esto es, una única composición farmacéutica que contiene ambos agentes activos). De manera alternativa, los agentes farmacéuticamente activos pueden ser administrados de manera simultánea (esto es, composiciones separadas administradas al mismo tiempo). En otra incorporación, los agentes farmacéuticamente activos son administrados de manera secuencial (esto es, la administración de uno o más agentes farmacéuticamente activos seguida por una administración separada de uno o más agentes farmacéuticamente activos). Una persona versada en la materia reconocerá que el efecto terapéutico deseado determinará el método preferido de administración.

El suministro de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con la invención puede ser obtenido a través de la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de la composición. Por consiguiente, en una incorporación, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad efectiva para lograr cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en el presente. Esto incluye, pero no está limitado a: cantidades efectivas para reducir las caídas en un paciente con la EP, particularmente un paciente con EP que sufre de NOH; cantidades efectivas para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con la EP, particularmente un paciente con EP que sufre de NOH; cantidades efectivas para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con la EP, particularmente un paciente con EP que presenta una puntuación de punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr indicativa de inestabilidad postural; y cantidades efectivas para mejora la severidad de los síntomas motores y/o los síntomas no motores en un paciente con la EP, particularmente un paciente con EP que presente una puntuación de punto de

referencia en la UPDRS indicativa de síntomas motores y/o no motores relacionados con la EP.

Los agentes activos incluidos en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención están presentes en una cantidad suficiente para suministrarle al paciente una cantidad terapéutica de un agente activo *in vivo* con ausencia de serios efectos tóxicos. La concentración del agente activo en la composición de fármaco dependerá de las proporciones de absorción, inactivación, y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos para aquellos versados en la materia. Debe anotarse que los valores de dosificación también variaran con la severidad de la condición a ser aliviada. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados con el tiempo de acuerdo con la necesidad individua y la opinión profesional de la persona que está administrando o supervisando la administración de las composiciones, y que las proporciones de dosificación establecidas en el presente son únicamente ejemplares y están destinadas a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El agente activo puede ser administrado de una sola vez, o puede ser dividido en una cantidad de dosis más pequeñas a ser administradas en intervalos variantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de acuerdo con la invención puede ser determinada con base en el peso corporal del receptor. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser descrita en términos de una dosis fija. En aún otras incorporaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos relevados en el presente puede ser descrita en términos de la concentración plasmática máxima lograda a través de la administración de los agentes activos. Por supuesto, se entiende que la cantidad terapéutica puede ser dividida en un número de dosificaciones fraccionarias administradas a lo largo del día. El rango de dosificación efectiva de las sales y los profármacos farmacéuticamente aceptables puede ser calculado con base en el peso y la vida media de la molécula parental a ser suministrada junto con el volumen de distribución del paciente. Si una sal o un profármaco presentan actividad en sí mismos, la dosificación efectiva puede ser estimada tal como se indicó con anterioridad utilizando el peso de la sal o el profármaco, o a través de otros medios conocidos por aquellos versados en la materia.

Se contempla que las composiciones de la invención que comprenden uno o más agentes activos descritos en el presente sean administradas en cantidades terapéuticamente efectivas a un mamífero, preferiblemente un humano. Una dosis efectiva de un compuesto o una composición para el tratamiento de cualquiera de las condiciones o enfermedades descritas en el presente puede ser fácilmente determinada mediante el uso de técnicas convencionales y mediante la observación de

los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Se esperaría que la cantidad efectiva de las composiciones varíe según el peso, el sexo, la edad, y la historia médica del sujeto. Otros factores también pueden influir en la cantidad efectiva de la composición a ser suministrada, incluyendo, pero no limitado a, la enfermedad específica de que se trata, el grado de involucramiento o la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis que ha sido seleccionado, y el uso de medicación concomitante. El compuesto es preferiblemente administrado durante un período de tiempo suficiente para aliviar los síntomas indeseados y los signos clínicos asociados con la condición que está siendo tratada. Los métodos para determinar la eficacia y la dosificación son conocidos por aquellos expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Isselbacher *y otros* (1996) *Principios de Harrison de Medicina Interna,* 13 edición, 1814 a 1882, la cual es incorporada en el presente como referencia.

En ciertas incorporaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa comprende alrededor de 10 mg a alrededor de 3 g. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva representa una cantidad de droxidopa que sería proporcionada en una única dosis cuando se utiliza como parte de una combinación de acuerdo con la invención. Se entiende que se proporciona la droxidopa como una sal, un éster, una amida u otra forma farmacéuticamente aceptable, la cantidad de la forma farmacéutica de droxidopa puede variar en la medida en que sea necesaria para suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa. Además, debido a que la cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa es proporcionada como una cantidad para una única dosis, las cantidades de dosificación indicadas en el presente no representan necesariamente la cantidad máxima de droxidopa que puede ser administrada durante en el curso de un periodo de 24 horas debido a que es posible que múltiples dosis de la combinación puedan ser indicadas para el tratamiento de diversas condiciones.

En incorporaciones adicionales, la cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa puede abarcar rangos variantes, y el rango apropiado puede estar basado en la severidad de la condición que está siendo tratada y el uno o más compuestos con los cuales la droxidopa es combinada. En incorporaciones específicas, una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa comprende alrededor de 10 mg a alrededor de 2 g, de alrededor de 10 mg a 1 g, de alrededor de 20 mg a 900 mg, de alrededor de 30 mg a alrededor de 850 mg, de alrededor de 40 mg a alrededor de 800 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 60 mg a alrededor de 700 mg, de alrededor de 70 mg a alrededor de 650 mg, de alrededor de 80 mg a alrededor

de 600 mg, de alrededor de 90 mg a alrededor de 550 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, o de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg.

En aún otras incorporaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa puede ser inclusive mayor, tal como cuando es proporcionada como una formulación de liberación sostenida, extendida o continua. Tal como se entiende en la técnica, dichas formulaciones proporcionan una cantidad de fármaco aumentada en una única forma de dosificación la cual lentamente libera el fármaco con el paso del tiempo. Una cantidad terapéuticamente efectiva de droxidopa para uso en una de dichas formulaciones puede ser calculada a la luz de las cantidades efectivas descritas con anterioridad y la frecuencia determinada de dosificación que de otra manera seria necesaria para tratar una condición dada.

Una cantidad terapéuticamente efectiva del uno o más compuestos adicionales que son combinados con droxidopa de acuerdo con la invención puede ser determinada en relación con la cantidad de droxidopa incluida en la forma de dosificación y la proporción deseada de droxidopa al/a los compuesto(s) adicional(es). De manera ventajosa, la presente invención permite una gran flexibilidad en la formulación de combinaciones. Por ejemplo, los efectos de conservación proporcionados por el uno o más compuestos adicionales pueden permitir la utilización de la droxidopa en una cantidad menor y aun así obtener los mismos, o mejores, efectos terapéuticos logrados utilizando la droxidopa sola. De igual manera, es posible aumentar los efectos terapéuticos de la droxidopa a través de la utilización de una cantidad de uno o más compuestos adicionales que sea menor que la dosificación típicamente recomendada para el uno o más compuestos adicionales.

En una incorporación, la proporción de droxidopa al uno o más compuestos adicionales está en el rango de alrededor de 500:1 a alrededor de 1:10. En incorporaciones adicionales, la proporción de droxidopa al/a los compuesto(s) adicional(es) se encuentra en el rango de alrededor de 250:1 a alrededor de 1:5, de alrededor de 100:1 a alrededor de 1:2, de alrededor de 80:1 a alrededor de1:1, de alrededor de 50:1 a alrededor de 2:1, o de alrededor de 20:1 a alrededor de 3:1.

El uno o más compuesto(s) adicional(es) combinados con droxidopa de acuerdo con la invención pueden ser incluidos en una cantidad típicamente recomendada para uso de los compuestos solos para otras indicaciones. Sin embargo, tal como se anotó con anterioridad, es posible de acuerdo con la invención utiliza el/los compuesto(s) adicional(es) en cantidades que sean menores que las típicamente recomendadas, particularmente en relación con los inhibidores de la DDC, inhibidores de la COMT, inhibidores de la colinesterasa, e inhibidores de la MAO. En

ciertas incorporaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la DDC, un inhibidor de la COMT, un inhibidor de la colinesterasa, o un inhibidor de la MAO a ser combinada con la droxidopa se encuentra en el rango de alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg. Por supuesto, este rango es ejemplar y puede variar dependiendo de la cantidad de droxidopa incluida en la combinación y la proporción deseada de los compuestos en la combinación, tal como se describió con anterioridad.

La presente invención también incluye un artículo de manufactura que proporciona una composición que comprende uno o más agentes activos descritos en el presente. El artículo de manufactura pueden incluir un vial u otro contenedor que contiene una composición adecuada para uso de acuerdo con la presente invención junto con un portador, ya sea seco o en forma líquida. En particular, el artículo de manufactura puede comprender un kit que incluye un contenedor con una composición de acuerdo con la invención. En dicho kit, la composición puede ser suministrada en una variedad de combinaciones diferentes. Por ejemplo, la composición puede comprender una única dosificación que comprende todos los agentes activos. De manera alternativa, cuando se proporciona más de un agente activo, la composición puede comprender múltiples dosificaciones, cada una comprendiendo uno o más agentes activos, las dosificaciones estando destinadas para ser administradas en combinación, en sucesión, o de otra forma de manera cercana en el tiempo. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser formas sólidas (por ejemplo, tabletas, comprimidos, cápsulas, o similares) o formas líquidas (por ejemplo, viales), cada una comprendiendo un único agente activo, pero estando proporcionadas en paquetes de blísteres, bolsas, o similares, para administración en combinación.

El artículo de manufactura además incluye instrucciones en la forma de una etiqueta sobre el contenedor y/o en la forma de un inserto incluido en una caja en la cual el contenedor se encuentra empacado, para llevar a cabo el método de la invención. Las instrucciones también pueden estar impresas en la caja en la cual el vial está empacado. Las instrucciones contienen información tal como la dosificación suficiente y la información de administración como para permitirle al sujeto o al trabajador en el área administrar la composición farmacéutica. Se prevé que un trabajador en el área abarca cualquier doctor/a, enfermero/a, técnico/a, esposo/a, u otro cuidador que pueda administrar la composición. La composición farmacéutica también puede ser auto-administrada por el sujeto.

EXPERIMENTAL

La presente invención será ahora descrita con referencia específica a los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden limitar la invención sino que son

proporcionados, por el contrario, como incorporaciones ejemplares. Los ejemplos ilustran el efecto de la droxidopa para reducir las caídas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

EJEMPLO 1

Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupo paralelo, controlado con placebo fue llevado a cabo para evaluar el efecto clínico de la droxidopa durante el curso de 10 semanas para reducir las caídas en pacientes con EP. El estudio incluyó un periodo de dos semanas doble ciego de ajuste de dosis seguido por un periodo de tratamiento de ocho semanas doble ciego. Un periodo de selección (de hasta 14 días) fue utilizado para determinar la elegibilidad del paciente. Los pacientes que pasaron exitosamente todas las valoraciones de la selección continuaron a las mediciones de punto de referencia. Al final de la visita del punto de referencia, los pacientes elegibles fueron aleatorizados para ser tratados ya fuera con droxidopa o con placebo (la aleatorización fue de doble ciego, 1:1). Los pacientes iniciaron a la fase de ajuste doble ciego con 100 mg 3 veces al día de droxidopa o un placebo equivalente. El tratamiento fue en aumento en incrementos de 100 mg tres veces al día hasta un máximo de 600 mg tres veces al día. Después de la finalización de la fase de ajuste de dosis, los pacientes volvieron para hacer visitas del estudio después de 8 semanas del tratamiento doble ciego a su dosis ajustada. El estudio incluyó 27 pacientes tratados con el placebo y 24 pacientes tratados con la droxidopa.

Durante el estudio, los pacientes tratados con el placebo reportaron un total de 197 caídas en comparación con 79 caídas reportadas por los pacientes tratados con la droxidopa. Ver la FIGURA 1. Más de un tercio de los pacientes no experimentó ninguna caída, mientras que una minoría (nueve pacientes que recibieron la droxidopa y 12 pacientes que recibieron el placebo) experimentó caídas recurrentes. Al estandarizar de los datos anteriores al número de caídas por paciente por semana, los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo experimentaron un promedio de 0.93 caídas por paciente por semana. Los pacientes aleatorizados al tratamiento con droxidopa experimentaron un promedio de 0.39 caídas por paciente por semana. Ver la FIGURA 2. Esto representa un aproximado de 60% de reducción en el número de caídas reportadas por los pacientes tratados con la droxidopa en comparación con los pacientes tratados con el placebo. Con base en un análisis del número acumulado de las caídas registradas por el paciente, el incremento relativo en el número de caídas en el grupo de tratamiento con el placebo a lo largo del tiempo fue consistentemente mayor en comparación con el incremento relativo a lo largo del tiempo en el grupo tratado con la droxidopa. Ver la FIGURA 3.

En el estudio, fue evidente que un número de pacientes en cada grupo no estuvo normalmente distribuido - esto es, unos pocos pacientes en cada grupo experimentaron muchas más caídas que los pacientes restantes en cada grupo respectivo. Un análisis de sensibilidad fue llevado a cabo para evaluar la robustez del efecto del tratamiento a la luz de esta disparidad en las caídas dentro de cada grupo. El efecto beneficioso del tratamiento que favorece la droxidopa fue evidente inclusive cuando los dos primeros pacientes o los cinco primeros pacientes que experimentaron el mayor número de caídas en cada grupo de tratamiento fueron retirados del análisis. Ver la FIGURA 4 y la FIGURA 5, respectivamente. Cuando los primeros dos pacientes en cada grupo de tratamiento fueron excluidos, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo experimentaron un promedio de 0.54 caídas por paciente por semana en comparación con 0.16 caídas por paciente por semana en los pacientes aleatorizados al grupo de la droxidopa. De manera similar, cuando primeros cinco pacientes en cada grupo de tratamiento fueron excluidos, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo experimentaron un promedio de 0.20 caídas por paciente por semana en comparación con 0.10 caídas por paciente por semana en los pacientes aleatorizados al grupo de la droxidopa. Además, cuando los datos de los primeros 10 días del estudio fueron retirados, el efecto beneficioso del tratamiento que favorece la droxidopa en el número total de caídas de pacientes permaneció siendo evidente. Ver la FIGURA 6.

Los pacientes en el estudio fueron evaluados utilizando la escala de evaluación de Hoehn y Yahr y la versión revisada patrocinada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento de la UPDRS para evaluar el efecto del tratamiento evidenciado por estas dos escalas. Una puntuación de punto de referencia para cada paciente que utilizaba cada prueba fue establecida antes del tratamiento con la droxidopa o el placebo, y una puntuación posterior al tratamiento para cada prueba fue establecida al final del estudio. Los pacientes con caídas recurrentes tratados con la droxidopa experimentaron una mejoría marcada tanto en la puntuación de Hoehn y Yahr como en la puntuación de la UPDRS en comparación con los pacientes con caídas recurrentes tratados con l placebo. Estos datos se encuentran resumidos a continuación en la Tabla 1a, en donde los que se caen de manera recurrente son definidos como aquellos pacientes que experimentaron más de 1 caída durante el curso del estudio, y los que se caen de manera no recurrente son definidos como aquellos pacientes que experimentaron ya sea cero o una caída durante el estudio.

Tabla 1a

Grupo de tratamiento	Hoehn y Yahr		MDS-UPDRS	
Pacientes que se caen de manera	Punto de	Final del	Punto de	Final del

recurrente	Referencia	estudio	Referencia	estudio
Droxidopa (n=9)	1.9	1.7	89.1	77.7
Placebo (n=12)	2.3	2.6	87.6	90.0
Pacientes que se caen de manera no recurrente				
Droxidopa (n=15)	1.8	1.4	74.3	58.1
Placebo (n=15)	2.1	2.0	91.4	71.8

Debido a que la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está fuertemente inclinada hacia la inestabilidad postural como el índice principal de la severidad de la enfermedad, se cree que la puntuación de Hoehn y Yahr sirve como una medida útil del efecto del tratamiento sobre la NOH en una población de pacientes con EP. Al final del estudio, los pacientes tratados con droxidopa experimentaron, en promedio, una mejoría del punto de referencia (esto es, una reducción en la puntuación) en su puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr (un cambio de -0.4 puntos) mientras que los pacientes tratados con el placebo no experimentaron ningún cambio en relación con el punto de referencia en su puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, dando como resultado una notable diferencia en el tratamiento de -0.4 unidades favoreciendo la droxidopa. Ver la FIGURA 7. Con base en el análisis de las puntuaciones en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr en pacientes individuales, una proporción mayor de pacientes tratados con droxidopa experimentó una mejoría en su puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr al final del estudio (10 de 24 pacientes; 42%) en comparación con los pacientes tratados con el placebo (5 de 27 pacientes, 19%). Una proporción menor de pacientes tratados con droxidopa experimentó un empeoramiento en su puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr al final del estudio (3 de 24 pacientes; 13%) en comparación con los pacientes tratados con el placebo (10 de 27 pacientes, 37%). Estos datos se encuentran resumidos en la Tabla 1b.

Tabla 1b

Cambio en la Puntuación en la Escala de Evaluación de Hoehn y Yahr	Placebo (N=27)	Droxidopa (N=24)
Empeoró, n (%)	10 (37)	3 (13)
Ningún cambio n (%)	12 (44)	11 (46)
Mejoró, n (%)	5 (19)	10 (42)

La UPDRS es, de igual manera, una prueba útil para evaluar las mejorías en los síntomas que pueden ser una causa de caídas en pacientes con EP ya que esta escala es utilizada para evaluar la severidad de los síntomas motores y no motores en

pacientes con EP. En el presente estudio, los pacientes tratados con droxidopa experimentaron una mejoría de 15.8 puntos (esto es, una disminución) en relación con el punto de referencia en comparación con una mejoría de 11.4 puntos en los pacientes tratados con placebo. Ver la FIGURA 8. Adicionalmente, cada uno de los cuatro componentes de la puntuación de la UPDRS también mostró beneficios para la droxidopa en comparación con el placebo. La diferencia de 4.4 puntos en el tratamiento que favoreció la droxidopa en la puntuación total de la UPDRS refleja una mejoría pronunciada en las características motoras de la EP y refleja las mejorías observadas en la puntuación de la escala de evaluación de Hoehn y Yahr.

EJEMPLO 2

Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo fue llevado a cabo para evaluar el efecto clínico de la droxidopa para reducir las caídas en pacientes con EP. El estudio incluyó un periodo de dos semanas doble ciego de ajuste de dosis seguido por un periodo de tratamiento de ocho semanas doble ciego. Un periodo de selección (de hasta 14 días) fue utilizado para determinar la elegibilidad del paciente. Los pacientes fueron luego aleatorizados en un grupo de tratamiento y un grupo placebo. Los pacientes iniciaron a la fase de ajuste doble ciego con 100 mg 3 veces al día de droxidopa o un placebo equivalente. El tratamiento fue en aumento en incrementos de 100 mg tres veces al día hasta un máximo de 600 mg tres veces al día. Después de la finalización de la fase de ajuste de dosis, los pacientes volvieron para hacer visitas del estudio después de 1, 2, 4 y 8 semanas del tratamiento doble ciego a su dosis ajustada. El estudio incluyó 78 pacientes tratados con el placebo y 69 pacientes tratados con la droxidopa.

Los resultados del estudio mostraron que la proporción de caídas por paciente por semana para el grupo de tratamiento con droxidopa fue visiblemente menor que en el grupo de tratamiento con placebo. Esto se encuentra ilustrado en la FIGURA 9. El efecto beneficioso del tratamiento que favorece la droxidopa fue de nuevo evidente inclusive cuando los dos primeros pacientes, los cinco primeros pacientes, y los diez primeros pacientes que experimentaron el mayor número de caídas en cada grupo de tratamiento fueron removidos del análisis. Ver la FIGURA 10 para estos resultados.

Muchas modificaciones y otras incorporaciones de las invenciones enunciadas en el presente vendrán a la mente de una persona versada en la materia a la cual pertenecen estas invenciones teniendo el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que las invenciones no están limitadas a las incorporaciones específicas reveladas y que se pretende que modificaciones y otras incorporaciones estén incluidas dentro del alcance de las

reivindicaciones anexas. Aunque en el presente se utilizan términos específicos, los mismos son utilizados en un sentido genérico y descriptivo únicamente y no para fines de limitación.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP), el método comprende administrar una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma al paciente con EP.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la inestabilidad postural mejorada está definida por una reducción en las caídas.

3. El método de la reivindicación 2, en donde la reducción de las caídas está definida por una reducción posterior a la administración en el número medio de caídas por paciente por semana en comparación con un número medio de punto de referencia por paciente por semana antes de la administración de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco de la misma.

4. El método de la reivindicación 3, en donde el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana es reducido por lo menos en 20%.

5. El método de la reivindicación 3, en donde el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana es reducido por lo menos en 50%.

6. El método de la reivindicación 2, en donde el número de caídas es identificado con base en reportes dados por el paciente o por el cuidador del paciente.

7. El método de la reivindicación 2, en donde antes de la administración, el paciente con EP se cae de manera recurrente.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el paciente con EP ha experimentado una media de por lo menos 0.2 caídas por semana a lo largo de un periodo de por lo menos seis semanas antes de la administración.

9. El método de la reivindicación 1, en donde la inestabilidad postural está definida por una puntuación del punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr indicativa de la inestabilidad postural, y en donde la mejoría en la inestabilidad postural está definida por una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto referencia.

10. El método de la reivindicación 9, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.2 puntos.

11. El método de la reivindicación 9, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.3 puntos.

12. El método de la reivindicación 9, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.4 puntos.

13. El método de la reivindicación 9, en donde la mejoría está definida por lo menos por uno de los siguientes:

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 4.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 4.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 3.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.2;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.3;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2; o
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.0;

14. El método de la reivindicación 9, en donde la mejoría está definida por lo menos por uno de los siguientes:

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.5 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; o
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 0.5 o menor;

15. El método de la reivindicación 1, en donde la inestabilidad postural está definida por una puntuación del punto de referencia en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y en donde la mejoría en la inestabilidad postural está definida por una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

16. El método de la reivindicación 15, en donde la puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 5 puntos.

17. El método de la reivindicación 15, en donde la puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 10 puntos.

18. El método de la reivindicación 15, en donde el síntoma es un síntoma motor.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el síntoma motor está relacionado con caídas recurrentes en el paciente con EP.

20. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el paciente con EP además sufre de hipotensión ortostática neurogénica (NOH).

21. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, el cual además comprende administrar uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el uno o más agentes activos adicionales son administrados con la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o

profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma en una única composición farmacéutica.

23. El método de la reivindicación 21, en donde el uno o más agentes activos adicionales son administrados de manera separada de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación sostenida.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación controlada.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación inmediata.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

28. Una composición que comprende una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP) que presente síntomas de inestabilidad postural.

29. La composición de la reivindicación 28, en donde la inestabilidad postural mejorada está definida por una reducción en las caídas.

30. La composición de la reivindicación 28, en donde la inestabilidad postural está definida por una puntuación del punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr indicativa de la inestabilidad postural, y en donde la mejoría en la inestabilidad postural está definida por una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

31. La composición de la reivindicación 28, en donde la inestabilidad postural está definida por una puntuación del punto de referencia en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y en donde la mejoría en la inestabilidad postural está definida por una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

32. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde la composición además comprende uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

33. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación sostenida.

34. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación controlada.

35. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación inmediata.

36. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

126

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos y sistemas para reducir las caídas en pacientes que se caen de manera recurrente. Específicamente, las composiciones, los sistemas, y los métodos pueden relacionarse con pacientes con enfermedad de Parkinson, particularmente dichos pacientes que están sufriendo de hipotensión ortostática neurogénica. Las composiciones, los sistemas, y los métodos comprenden el uso de droxidopa, opcionalmente en combinación con un agente activo adicional. Se ha encontrado que la administración de la droxidopa reduce el número medio de caídas por paciente por semana, así como también proporciona mejorías en la puntuación del paciente en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr, lo cual es indicativo de las mejorías en la estabilidad postural, y proporciona mejorías en la puntuación del paciente en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson, lo cual es indicativo de mejorías en la severidad de los síntomas motores y/o no motores de la enfermedad de Parkinson.

****

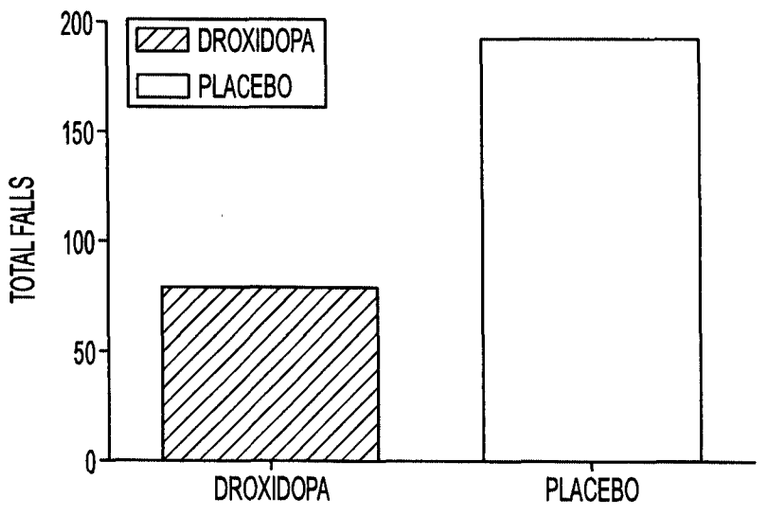


FIG. 1

Total falls	Total de caídas

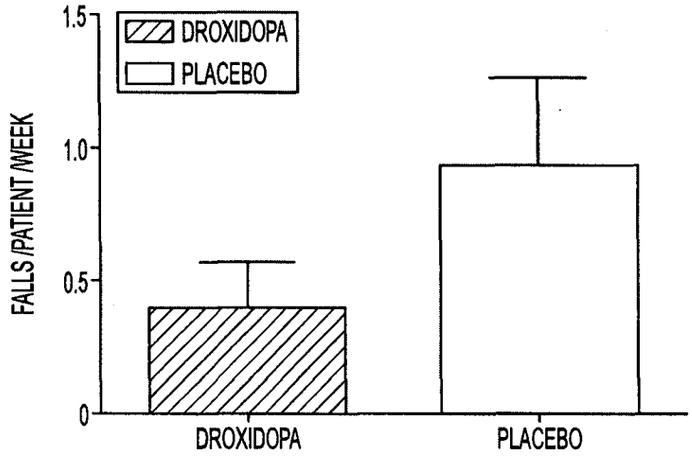


FIG. 2

Falls/patient/week	Caídas/paciente/semana

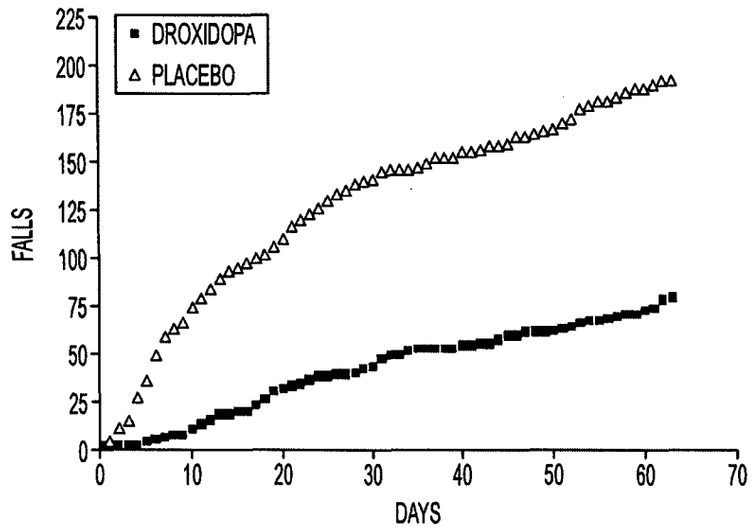


FIG. 3

Falls	Caídas
Days	Días

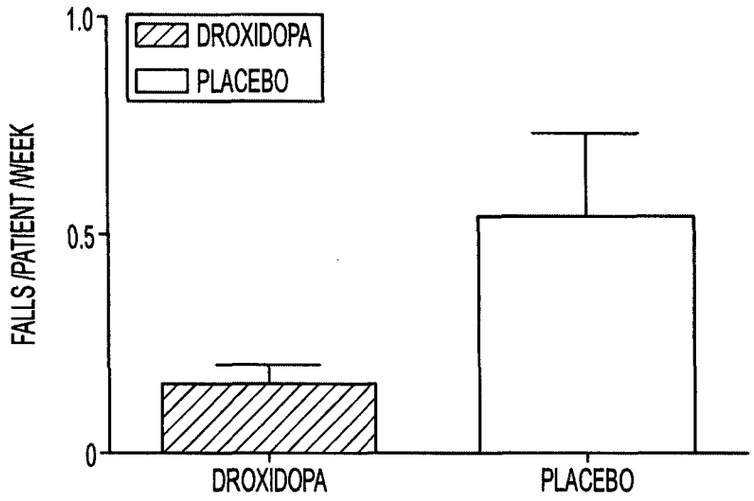


FIG. 4

Falls/patient/week	Caídas/paciente/semana

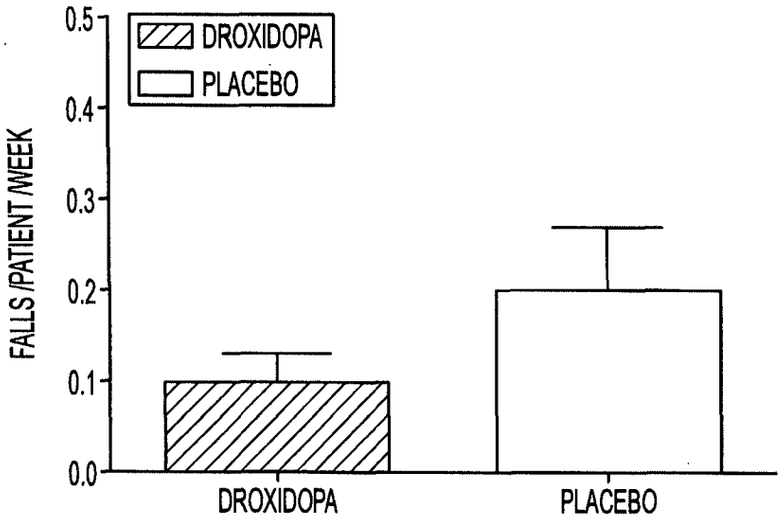


FIG. 5

Falls/patient/week	Caídas/paciente/semana

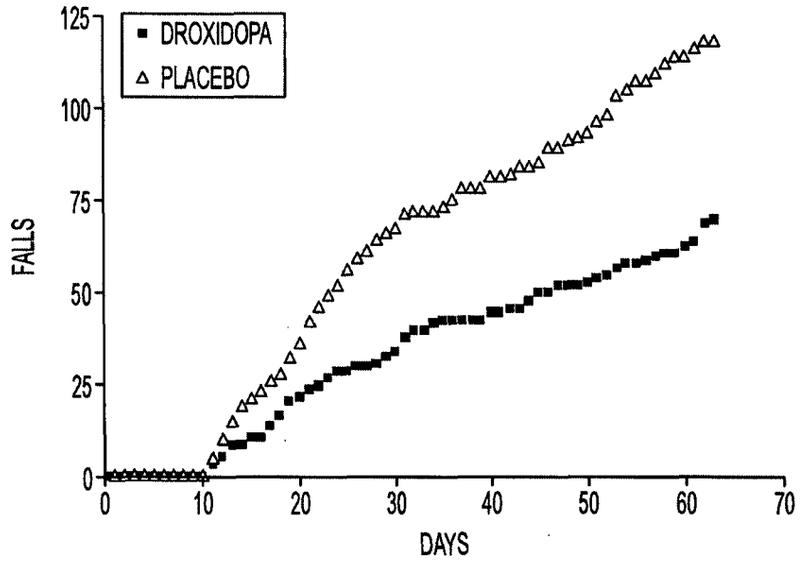


FIG. 6

Falls	Caídas
Days	Días

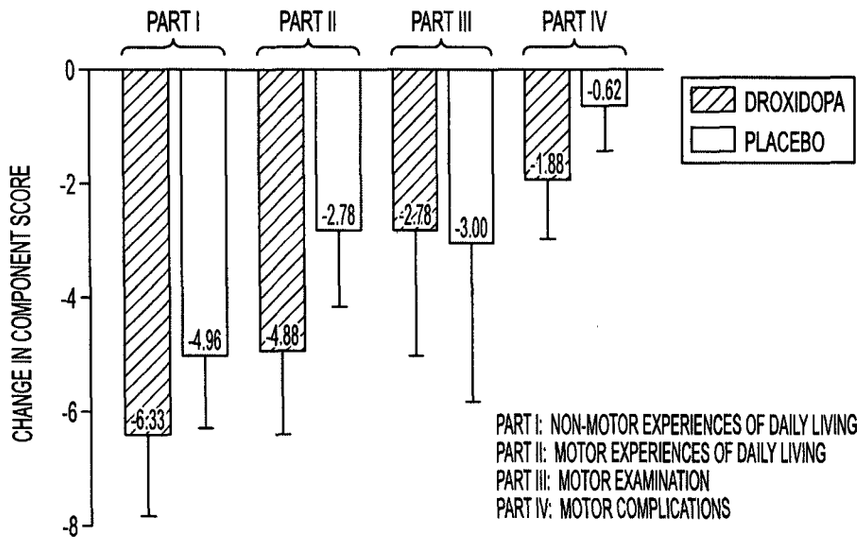


FIG. 7

Change in component score	Cambio en la puntuación del componente
Part I, Part II, Part III, Part IV	Parte I, Parte II, Parte III, Parte IV
Part I: Non-motor experiences of daily living	Parte I: Experiencias no motoras en la vida cotidiana
Part II: Motor experiences of daily living	Parte II: Experiencias motoras en la vida cotidiana
Part III: Motor examination	Parte III: Examen motor
Part IV: Motor complications	Parte IV: Complicaciones motoras

130

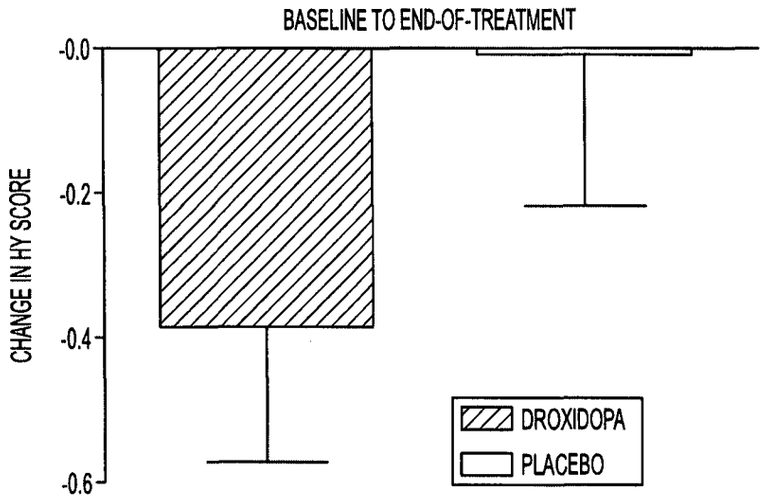


FIG. 8

Change in HY score	Cambio En la puntuación HY
Baseline to end-of-treatment	Punto de referencia a final del tratamiento

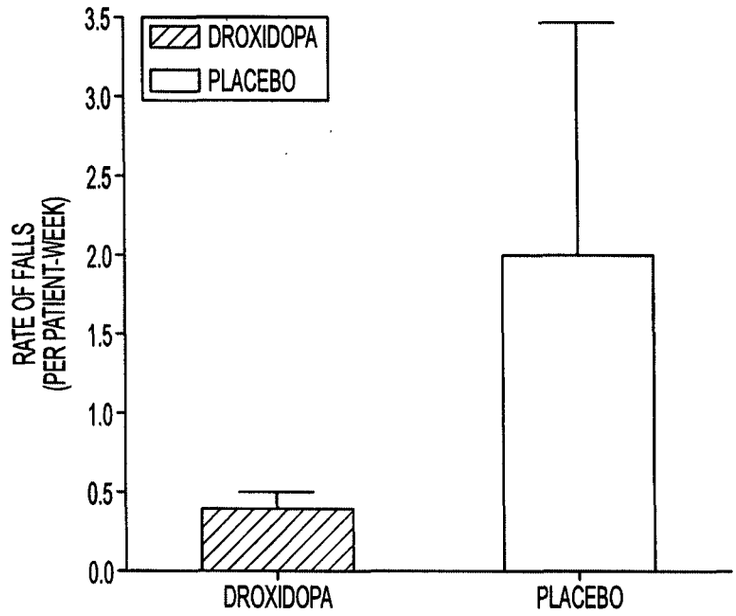


FIG. 9

Rate of falls (per patient-week)	Proporción de caídas (por paciente-semana)

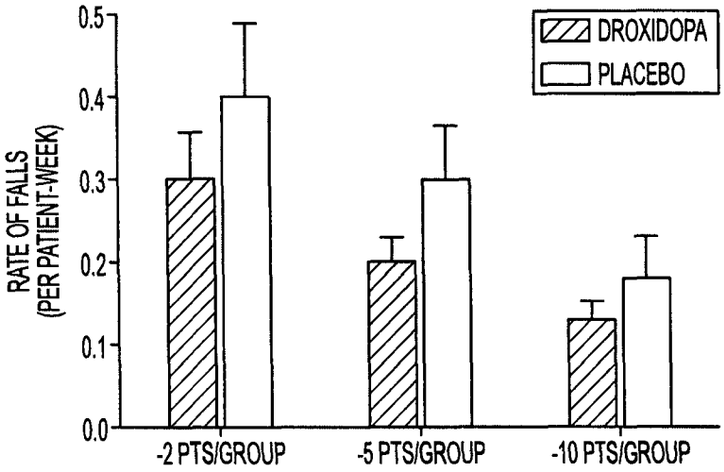


FIG. 10

Rate of falls (per patient-week)	Proporción de caídas (por paciente-semana)
2 pts/group, 5 pts/group, 10 pts/group	2 pacientes/grupo, 5 pacientes/grupo, 10 pacientes/grupo

****

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número de Solicitud Internacional PCT/US2013/023828

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO INV. A61K 31/198 A61P 25/14 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con tanto la clasificación nacional como la IPC
B.CAMPOS BUSCADOS
Mínima documentación buscada (sistema de clasificación por símbolos de clasificación) A61K A61P
Documentación buscada diferente a la documentación mínima en la medida en que dichos documentos estén incluidos en los campos buscados
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea práctico, los términos de búsqueda usados) EPO-Internal, BIOSIS, Datos de CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA, Datos de WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Citación de documento, con indicación, cuando sea apropiado, de los pasajes apropiados	Relevante para la reivindicación No.
X	WO 2006/123678 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO (JP); OCHIAI YASUSHI (JP); ARIYAMA TERUKO)	1 - 36

132

	23 de noviembre de 2006 (2006-11-23) Párrafo (0002) ----------	

[X] Documentos adicionales son listados en la continuación de la Casilla C

[X] Ver familia de patente anexa

* Categorías especiales de documentos citados:
"A" documento que define el estado general de la técnica que no es considerado de particular relevancia
"E" documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional
"L" documento que puede arrojar dudas en la reivindicación de prioridad o que es citado para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (tal cual es especificado)
"O" documento que se refiere a una revelación, uso, exhibición u otro medio oral
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero más tarde que la fecha de prioridad reivindicada
"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no está en conflicto con la solicitud sino que ha sino que ha sido citada para entender el principio o teoría que subyace en la invención
"X" documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa o no puede considerarse que tenga nivel inventivo cuando el documento es tomado solo
"Y" documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse que tenga nivel inventivo cuando el documento es combinado con uno o más de dichos documentos, siendo dicha combinación obvio para la persona versada en la materia
"&" documento es miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la fecha de terminación de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
25 de marzo de 2013	19/04/2013
Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818, Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: 31 70 340 2040 Fax: 31 70 340 3016	Funcionario autorizado Baumgärtner, Heike

Formato PCT/ISA/210 (segunda hoja) (abril de 2005)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número de Solicitud Internacional PCT/US2013/023828

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Citación de documento, con indicación, cuando sea apropiado, de los pasajes apropiados	Relevante para la reivindicación No.

X	MATHIAS C J Y OTROS "L-treo-dihidroxifenilserina (L-treo-DOPS; droxidopa) en el manejo de hipotensión ortostática neurogénica: un estudio multinacional, de múltiples centros, con oscilación de dosis en atrofia de múltiples sistemas y pura falla autonómica" INVESTIGACIÓN AUTONÓMICA CLÍNICA, RAPID COMMUNICATIONS, OXFORD, GB Volumen 11, No. 4, 1 de agosto de 2001 (2001-08-01), páginas 235 a 242, XP002500633, ISSN: 0959 - 9851, DOI; 10.1007/BF02298955, página 235, columna de la izquierda - columna de la derecha, página 241, columna de la derecha, último párrafo ----------	1 -36
X	HORACIO, KAUFMANN: "L-dihidroxifenilserina (Droxidopa): una nueva terapia para la hipotensión ortostática neurogénica; La experiencia de los Estados Unidos" INVESTIGACIÓN AUTONÓMICA CLÍNICA; UN DIARIO INTERNACIONAL PARA RÁPIDAS COMUNICACIONES DE INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO RELACIONADOS CON LA FUNCIÓN Y LA DISFUNCIÓN AUTONÓMICAS, STEINKOPFF-VERLAG, DA Volumen 18, No. 1, 27 de marzo de 2008 (2008-03-27), páginas 19 a 24, XP019567565, ISSN: 1619-1560, página 24, columna derecha, página 20; figuras 1, 2 ----------	1 - 36
X	WOOD B H Y OTROS: "incidencia y predicción de las caídas en la enfermedad de Parkinson: Un estudio prospectivo multidisciplinario" DIARIO DE NEUROLOGÍA, NEUROCIRUGÍA Y PSIQUIATRÍA Volumen 72, No. 6, junio de2002 (2002-06), páginas 721 a 725, XP002694399, ISSN: 0022-3050, tabla 2 ----------	1 - 36
X	GUPTA D Y OTROS: "Hipotensión ortostática neurogénica: buscando "la caída"". DIARIO MÉDICO DE POSTGRADO Volumen 84, No. 987, enero de 2008 (2008-	1 - 36

	11), páginas 6 a 14, XP009168148, ISSN: 1469-0756, página 8, columna de la izquierda, último párrafo ----------	

Formato PCT/ISA/210 (continuación de la segunda hoja) (abril de 2005)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Número de Solicitud Internacional PCT/US2013/023828

Documento de patente citado en reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembros de familia de patente	Fecha de publicación
WO 2006123678 A1	23-11-2006	CA	2608690 A1	23-11-2006
		CN	101180046 A	14-05-2008
		EP	1886678 A1	13-02-2008
		HK	1120726 A1	12-10-2012
		JP	2009185083 A	20-08-2009
		KR	20080013907 A	13-02-2008
		US	2009074861 A1	19-03-2009
		WO	2006123678 A1	23-11-2006

Formato PCT/ISA/210 (anexo de familia de patente) (abril de 2005)

135

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento correspondiente a una Cesión de Invención a Nivel Mundial a favor de la sociedad **CHELSEA THERAPEUTICS, INC.**, con domicilio en Charlotte, Carolina del Norte, Estados Unidos de América.

Expediente de abogado No. C63756 1260.P1 (0101.8)

CESIÓN DE INVENCIÓN A NIVEL MUNDIAL

CONSIDERANDO QUE, el suscrito (de ahora en adelante denominado como el "Cedente") ha inventado o ha podido inventar ciertas invenciones y mejoras reveladas en la solicitud de patente de los Estados Unidos de América titulada

"ESTABILIDAD POSTUTAL Y FUNCIONES INDICENTALES EN PACIENTES"

Y designada como

X Solicitud No. 61/592.755 presentada el 31 de enero de 2012

__ La solicitud reivindica prioridad de la Solicitud No. ____, presentada ____, todas las solicitudes enunciadas con anterioridad serán denominadas de ahora en adelante como la(s) "Solicitud(es)";

CONSIDERANDO QUE, se ha acordado que

Chelsea Therapeutics, Inc.
3530 Toringdon Way, Oficina 200
Charlotte, Carolina del Norte 28277

(De ahora en adelante denominado como el Cesionario"), está legitimado para o desea adquirir la totalidad del derecho, el título y el interés relacionado con las mismas;

AHORA, POR LO TANTO, por una contraprestación onerosa, el recibo y la suficiencia de la cual son reconocidos por medio del presente, el cedente, por medio del presente vende, cede y transfiere al Cesionario el derecho, el título y el interés totales, exclusivos y completos, a nivel mundial: (i) en y sobre todas las invenciones y mejoras reveladas y descritas en la(s) Solicitud(es); (ii) en y sobre dicha(s) Solicitud(es) y cualquier otra solicitud de fase nacional, provisional, no provisional, divisional, continuación, continuación en parte o de patente de diseño en los Estados Unidos basada en todo o en parte sobre dichas invenciones o mejoras y/o que reivindiquen prioridad sobre dicha(s) Solicitud(es) (las "Solicitudes de los Estados Unidos"); (iii) en y sobre cualquier solicitud del Tratado de Cooperación de Patentes basada en todo o en parte sobre dichas invenciones o mejoras y/o que reivindiquen prioridad sobre dicha(s) Solicitud(es); (iv) en y sobre cualquiera y todas las solicitudes para protección de propiedad industrial, incluyendo sin limitación solicitudes para patente, modelo de utilidad, certificado de inventor, y diseño, presentadas o que sean presentadas de ahora en adelante en países fuera de los Estados Unidos (las

"Solicitudes Extranjeras") y que describan en todo o en parte dichas invenciones y mejoras, dichas Solicitudes Extranjeras a ser presentadas y expedidas a nombre del Cesionario o su designado en la medida en que sea permitido por la ley aplicable; (v) en y sobre todas las patentes o derechos de protección similares en los Estados Unidos o en cualquier otro lugar que puedan ser expedidos sobre las Solicitudes de los Estados Unidos o las Solicitudes Extranjeras y todas las reexpediciones, reexaminaciones y prórrogas de los mismos, cualquiera y todas dichas patentes u otros derechos de protección para ser expedidos a nombre del Cesionario y para el uso y beneficio exclusivo (...)

WCSR 7120381v1

(...) del Cesionario y sus sucesores y asignatarios; y (vi) en y sobre el derecho de reivindicar cualquier derecho de prioridad aplicable extranjero o doméstico que surja de o que sea requerido para cualquiera de las solicitudes mencionadas con anterioridad bajo los términos de cualquier convención, tratado, estatuto o regulación aplicable.

Y, por la misma contraprestación onerosa, el Cedente se compromete a (i) comunicar al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y asignatarios, cualquier hecho conocido por el Cedente con respecto a dichas invenciones y mejoras o la historia de las mismas y cualquiera y todos los documentos, fotografías, modelos, muestras u otros objetos físicos que puedan incorporar dichas invenciones o mejoras; (ii) firmar o ejecutar todos los documentos, solicitudes, declaraciones, declaraciones juramentadas, cesiones o juramentos legales que puedan ser solicitados por parte del Cesionario durante el trámite o la ejecución de cualquier derecho relacionado con las invenciones y las mejoras; (iii) atestiguar en cualquier procedimiento relacionado con dichas invenciones o mejoras o los derechos otorgados sobre las mismas; y (iv) en general hacer todo lo posible para ayudarle al Cesionario y a sus sucesores, representantes legales y asignatarios a obtener y ejecutar la adecuada protección para todas dichas invenciones y mejoras en todos los países a lo largo del mundo.
El Cedente garantiza al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y asignatarios que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia y otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad que están siendo traspasados por medio del presente han sido realizados a favor de otros por parte del suscrito. El Cedente además acepta que el Cedente, sus sucesores, representantes legales y asignatarios puedan insertar en esta Cesión cualquier texto adicional necesario o deseable para definir las Solicitudes con las cuales se relaciona esta Cesión para fines de la inscripción y también acepta que esta Cesión tiene vigencia por lo menos desde el 31 de enero de 2012, la fecha de prioridad más temprana de la(s) Solicitud(es).

Fecha: 6 de febrero de 2012
Firmado por firma ilegible – L. Arthur Hewitt

Estado de Carolina del Norte
Condado de Mecklenburg

Yo, Kathleen Leahy, un Notario Público para dicho Condado y Estado, por medio del presente certifico que L. ARTHUR HEWITT personalmente compareció ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior.

En testimonio pongo mi firma y sello oficial, este día 6 de febrero de 2012.
(Sello oficial)

Firmado por firma ilegible – Notario Público
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014
Sello: Notario Público de Carolina del Norte, Condado de Mecklenburg, Kathleen Leahy, mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014

Fecha: 6 de febrero de 2012
Firmado por firma ilegible – William Schwieterman

Estado de Carolina del Norte
Condado de Mecklenburg

Yo, Kathleen Leahy, un Notario Público para dicho Condado y Estado, por medio del presente certifico que WILLIAM SCHWIETERMAN personalmente compareció ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior.

En testimonio pongo mi firma y sello oficial, este día 6 de febrero de 2012.
(Sello oficial)

Firmado por firma ilegible – Notario Público
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014
Sello: Notario Público de Carolina del Norte, Condado de Mecklenburg, Kathleen Leahy, mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014

Fecha: 6 de febrero de 2012
Firmado por firma ilegible – Cameron Szakacs

Estado de Carolina del Norte
Condado de Mecklenburg

Yo, Kathleen Leahy, un Notario Público para dicho Condado y Estado, por medio del presente certifico que CAMERON SZAKACS personalmente compareció ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior.

En testimonio pongo mi firma y sello oficial, este día 6 de febrero de 2012.
(Sello oficial)

Firmado por firma ilegible – Notario Público
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014

Sello: Notario Público de Carolina del Norte, Condado de Mecklenburg, Kathleen Leahy, mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014

WCSR 7120381v1 Página 4 de 7

Fecha: 6 de febrero de 2012
Firmado por firma ilegible – Gerry Rowse

Estado de Carolina del Norte
Condado de Mecklenburg

Yo, Kathleen Leahy, un Notario Público para dicho Condado y Estado, por medio del presente certifico que GERRY ROWSE personalmente compareció ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior.

En testimonio pongo mi firma y sello oficial, este día 6 de febrero de 2012.
(Sello oficial)

Firmado por firma ilegible – Notario Público
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014
Sello: Notario Público de Carolina del Norte, Condado de Mecklenburg, Kathleen Leahy, mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014

WCSR 7120381v1 Página 5 de 7

Fecha: 6 de febrero de 2012
Firmado por firma ilegible – Christopher Cioffi

Estado de Carolina del Norte
Condado de Mecklenburg

Yo, Kathleen Leahy, un Notario Público para dicho Condado y Estado, por medio del presente certifico que CHRISTOPHER CIOFFI personalmente compareció ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior.

En testimonio pongo mi firma y sello oficial, este día 6 de febrero de 2012.
(Sello oficial)

Firmado por firma ilegible – Notario Público
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014
Sello: Notario Público de Carolina del Norte, Condado de Mecklenburg, Kathleen Leahy, mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014

WCSR 7120381v1 Página 6 de 7

Fecha: 6 de febrero de 2012
Firmado por firma ilegible – Michael J. Roberts

Estado de Carolina del Norte

Condado de Mecklenburg

Yo, Kathleen Leahy, un Notario Público para dicho Condado y Estado, por medio del presente certifico que MICHAEL J. ROBERTS personalmente compareció ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior.

En testimonio pongo mi firma y sello oficial, este día 6 de febrero de 2012.
(Sello oficial)

Firmado por firma ilegible – Notario Público
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014
Sello: Notario Público de Carolina del Norte, Condado de Mecklenburg, Kathleen Leahy, mi comisión termina el 20 de diciembre de 2014

140

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento correspondiente a una petición de realización de Examen Preliminar Internacional de la patente identificada con No. PCT/US2013/023828 a nombre de **CHELSEA THERAPEUTICS, INC.,** con domicilio en Charlotte, Carolina del Norte, Estados Unidos de América.

La petición debe ser directamente presentada ante la Autoridad de Examen Preliminar Internacional competente o, si dos o más Autoridades son competentes, ante la que ha sido escogida por el solicitante. El nombre completo o el código de dos letras de dicha Autoridad deben ser indicados por el solicitante en la línea a continuación:

IPEA/EP

PCT

CAPÍTULO II

PETICIÓN

Bajo el Artículo 31 del Tratado de Cooperación de Patentes:
El suscrito solicita que la solicitud internacional especificada a continuación sea sometida al examen preliminar internacional de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes,

Para uso exclusivo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional
Identificación de IPEA:
Fecha de recibo de la PETICIÓN:

Nota del traductor: A continuación se encuentran unas casillas con información y en relación con las mismas se hace únicamente la traducción de aquellas que se encuentren diligencias, omitiéndose la traducción de aquellas que están sin diligenciar.

Casilla No. I IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL
Referencia del archivo del solicitante o del agente: C63756 1260W0 (0135.2)
Número de solicitud internacional: PCT/US2013/023828
Fecha de presentación (día/mes/año): 30 de enero de 2013
Fecha de la (primera) prioridad (días/mes/año): 31 de enero de 2012
Título de la invención: MEJORANDO LA ESTABILIDAD POSTURAL Y LAS FUNCIONES INCIDENTALES EN PACIENTES

Casilla No. II SOLICITANTE(S)
Nombre y dirección: (*Apellido seguido del primer nombre; para una entidad legal, la designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).*
CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
3530 Toringdon Way, Oficina 200
Charlotte, Carolina del Norte 28277
Estados Unidos de América

Estado (*esto es, país*) de nacionalidad: Estados Unidos
Estado (*esto es, país*) de residencia: Estados Unidos

Nombre y dirección: (*Apellido seguido del primer nombre; para una entidad legal, la designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).*

HEWITT, Arthur L.
8031 Pemswood Street
Charlotte, Carolina del Norte 28277
Estados Unidos de América

Estado (*esto es, país*) de nacionalidad: Estados Unidos
Estado (*esto es, país*) de residencia: Estados Unidos

X Se indican solicitantes adicionales en una hoja de continuación

Formato PCT/IPEA/401 (primera hoja) (16 de septiembre de 2012)
Ver Notas al formato de petición

HOJA 2

Solicitud internacional No.:
PCT/US2013/023828

Continuación de la Casilla No. II SOLICITANTE(S)
Si ninguna de las sub-casillas siguientes es utilizada, esta hoja no debe ser incluida en la petición

Nombre y dirección: (*Apellido seguido del primer nombre; para una entidad legal, la designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).*

SCHWIETERMAN, William
3901 Point Road
Mobile, Alabama 36619
Estados Unidos de América

Estado (*esto es, país*) de nacionalidad: Estados Unidos
Estado (*esto es, país*) de residencia: Estados Unidos

Nombre y dirección: (*Apellido seguido del primer nombre; para una entidad legal, la designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).*

SZAKACS, Cameron
10311 Gunnison Lane
Charlotte, Carolina del Norte 28277
Estados Unidos de América

Estado (*esto es, país*) de nacionalidad: Estados Unidos
Estado (*esto es, país*) de residencia: Estados Unidos

Nombre y dirección: (*Apellido seguido del primer nombre; para una entidad legal, la designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).*

ROWSE, Gerry
111 Abbotsbury Court
Waxhaw, Carolina del Norte 28173

142

Estados Unidos de América

Estado (*esto es, país*) de nacionalidad: Estados Unidos
Estado (*esto es, país*) de residencia: Estados Unidos

Nombre y dirección: (*Apellido seguido del primer nombre; para una entidad legal, la designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).*

CIOFFI, Christopher
360 Viburnum Way Court
Charlotte, Carolina del Norte 28208
Estados Unidos de América

Estado (*esto es, país*) de nacionalidad: Estados Unidos
Estado (*esto es, país*) de residencia: Estados Unidos

X Se indican solicitantes adicionales en una hoja de continuación

HOJA 3

Continuación de la Casilla No. II SOLICITANTE(S)
Si ninguna de las sub-casillas siguientes es utilizada, esta hoja no debe ser incluida en la petición

Nombre y dirección: (*Apellido seguido del primer nombre; para una entidad legal, la designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).*

ROBERTS, Michael J.
7805 Pemswood Street
Charlotte, Carolina del Norte 28277
Estados Unidos de América

Estado (*esto es, país*) de nacionalidad: Estados Unidos
Estado (*esto es, país*) de residencia: Estados Unidos

HOJA 4

Casilla No. III AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA
La siguiente persona es un X agente
Y X ha sido nombrado anteriormente y representa al/a los solicitante(s) también para el examen preliminar internacional

143

Nombre y dirección: (*Apellido seguido del primer nombre; para una entidad legal, la designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país).*

CAGLE, Ryan W.
WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP
P.O. Box 7037
Atlanta, Georgia 30357-0037
Estados Unidos de América

Teléfono No.: 919-755-8157
Facsímil No.: 919-755-6177
Número de registro del agente ante la oficina: 47.468

Autorización de correo electrónico: el señalar alguna de las casillas a continuación autoriza a la Oficina Internacional y a la Autoridad de Examen Preliminar Internacional a utilizar la dirección de correo electrónico indicada en esta Casilla para enviar notificaciones expedidas con respecto a esta solicitud internacional si las oficinas están dispuestas a hacerlo.

X Como copias adelantadas seguidas por notificaciones en papel
Dirección de correo electrónico: patentdocketing@wcsr.com

Casilla No. IV BASE PARA EL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Declaración relacionada con las modificaciones:

1. El solicitante desea que el examen preliminar internacional **empiece con base en**:
X La solicitud internacional tal cual como fue presentada originalmente

La descripción X tal cual como fue presentada originalmente
Las reivindicaciones X tal cual como fueron modificadas bajo el Artículo 34
Los dibujos X tal cual como fueron presentados originalmente

Idioma para los fines del examen preliminar internacional: inglés

Casilla No. V ELECCIÓN DE ESTADOS
La presentación de esta petición constituye la elección de todos los Estados Contratantes que están designados y que se encuentran obligados por el Capítulo II del PCT.

Casilla No. VI LISTA DE VERIFICACIÓN
La petición está acompañada de los siguientes elementos, en el idioma al que se hace referencia en la Casilla No. IV, para los fines del examen preliminar internacional:

2. Modificaciones bajo el Artículo 34: 6 hojas
3. Carta que acompaña las modificaciones bajo el Artículo 34 (Regla66.8): 10 páginas

La petición también está acompañada del/de los ítem(s) señalados a continuación:
1. X hoja de cálculo de tasas

Casilla No. VII FIRMA DEL SOLICITANTE, EL AGENTE O EL REPRESENTANTE COMÚN
A continuación de cada firma, indicar el nombre de la persona que está firmando y la calidad en la cual la persona firma (si dicha calidad no es obvia a partir de la lectura de la petición).

Firmado por firma ilegible
Ryan W. Cagle
Abogado del Solicitante

Formato PCT/IPEA/401 (última hoja) (16 de septiembre de 2012)
Ver Notas al formato de petición

****

PCT

CAPÍTULO II

HOJA DE CÁLCULO DE TASAS

Anexo a la Petición

Solicitud internacional No.: PCT/US2013/023828
Referencia del archivo del solicitante o del agente: C63756 1260W0 (0135.2)
Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.

CÁLCULO DE LAS TASAS PRESCRITAS:

1. Tasa de examen preliminar:	1.850 Euros (P)
2. Tasa de manejo*(los Solicitantes de ciertos Estados tienen derecho a una reducción del 90% de la tasa de manejo. Cuando el Solicitante (o todos los Solicitantes), tengan ese derecho la cantidad a ser ingresada en H es 10% de la tasa de manejo)*	165 Euros (H)
3. Total de las tasas prescritas Sume las cantidades ingresadas en P y H e ingrese el total en la casilla de TOTAL	2.015 Euros (TOTAL)

MODALIDADES DE PAGO
(No todas las modalidades de pago pueden estar disponibles en todas las IPEAS)

X Autorización para cobrar en la cuenta de depósito o corriente ante la IPEA (ver a continuación)

AUTORIZACIÓN PARA COBRAR (O ACREDITAR) EN UNA CUENTA DE DEPÓSITO O CORRIENTE
(Esta modalidad de pago puede no estar disponible en todas las IPEAS)

X Autorización para cobrar el total de las tasas indicadas anteriormente
X *Esta casilla de verificación puede ser señalada únicamente si las condiciones para las cuentas de depósito o corrientes de la IPEA así lo permiten)* - Autorización para cobrar

cualquier deficiencia o acreditar cualquier sobrepago en el total de las tasas indicadas anteriormente

IPEA/EP
Cuenta de depósito o corriente No.: 28301566
Fecha: 14 de noviembre de 2013
Nombre: Ryan W. Cagle
Firma: Firmado por firma ilegible

Formato PCT/IPEA/401 (Anexo) (16 de septiembre de 2012)
Ver Notas a la hoja de cálculo de tasas

146

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento correspondiente a la Opinión Escrita en el caso de la patente identificada con No. PCT/US2013/023828 a nombre de **CHELSEA THERAPEUTICS, INC.,** con domicilio en Charlotte, Carolina del Norte, Estados Unidos de América.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP
P.O. Box 7037
Atlanta GA 30357-0037
Estados Unidos de América

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 66*)*

Nota del traductor: A continuación se encuentran unas casillas con información y en relación con las mismas se hace únicamente la traducción de aquellas que se encuentren diligencias, omitiéndose la traducción de aquellas que están sin diligenciar.

<table>
<tr><td colspan="3">Fecha de correo
(día/mes/año) 09.04.2014</td></tr>
<tr><td colspan="2">Referencia de archivo del solicitante o agente
C63756 126WO (0135.2)</td><td>RESPUESTA ESPERADA PARA
Dentro de 1 mes desde la anterior fecha de correo</td></tr>
<tr><td>Solicitud Internacional No.
PCT/US2013/023828</td><td>Fecha de presentación internacional
(día/mes/año)
30.01.2013</td><td>Fecha de prioridad
(día/mes/año)
31.01.2012</td></tr>
<tr><td colspan="3">Clasificación de patente internacional (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC)
INV. A61K 31/198</td></tr>
<tr><td colspan="3">Solicitante
CHELSEA THERAPEUTICS, INC.</td></tr>
</table>

1. La opinión escrita establecida por la Autoridad de Búsqueda Internacional
X es considerada como la opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional.

2. Esta segunda opinión contiene indicaciones relacionada con los siguientes ítems:
X Casilla No. I Base de la opinión
X Casilla No. V Declaración razonada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con relación a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que respaldan dicha declaración.

147

X Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. Por medio del presente se invita al solicitante a dar respuesta a esta opinión:
¿Cuándo? – Ver el límite de tiempo indicado con anterioridad. El solicitante podrá, antes del vencimiento de dicho límite de tiempo, solicitarle a la Autoridad el otorgamiento de una prórroga, ver la Regla 66.2 (e).

¿Cómo? Al presentar una respuesta escrita, acompañada, cuando sea apropiado, por modificaciones de acuerdo con la Regla 66.3.
Para el formato y el idioma de las modificaciones, ver las Reglas 55.3 y 66.8.

También: Para la obligación del examinador de considerar las modificaciones y/o los argumentos, ver la Regla 66.4bis.
Para una comunicación informal con el examinador, ver la Regla 66.6.
Para una oportunidad adicional para presentar modificaciones, ver la Regla 66.4.

Si no se presenta ninguna respuesta, el reporte de examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.

4. La fecha final en la cual el reporte preliminar internacional sobre la Patentabilidad (Capítulo II del PCT) debe ser establecido de acuerdo con la Regla 69.2 es: 30.05.2014.

Nombre y dirección de correo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Múnich Tel: + 49 89 2399- 0 Fax: + 49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Baumgartner, Heike Tel_ +49 89 2399 8280

Formato PCT/ISA/408 (Hoja de Cubierta) (Julio de 2011)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/023828

Casilla No. I Base de la opinión

1. En relación con el idioma, esta opinión ha sido establecida con base en:

X la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada

2. En relación con los elementos de la solicitud internacional, esta opinión ha sido establecida con base en (las hojas de reemplazo que han sido proporcionadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 al que se hace referencia en esta opinión como "presentados(as) originalmente").

Descripción, páginas
1 a 39 - Según fueron presentadas originalmente

Reivindicaciones, Números
1 a 30 - Presentadas por facsímil el 14-11-2013

Dibujos, Hojas
1/5 a 5/5 - Según fueron presentados originalmente

3. No diligenciado

4. X Esta opinión ha sido establecida como si (algunas de) las modificaciones enunciadas a continuaciones no se hubieran realizado, ya que se considera que ellas van más allá de la revelación según fue presentada o que ellas no estaban acompañadas por una carta indicando la base de las modificaciones en la solicitud según fue presentada, tal como se indica en la Casilla Suplementaria (reglas 70.2 (c) y (c-bis)):

X las reivindicaciones, No. 24

5. No diligenciado

Formato PCT/ISA/408 (Julio de 2011)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/023828

6. No diligenciado

Casilla No. V Declaración razonada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con relación a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que respaldan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N) No: Reivindicaciones 1-30

Altura Inventiva (IS) No: Reivindicaciones 1-30

Aplicación industrial (IA) No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos sobre la cuestión de si las reivindicaciones se encuentran completamente respaldadas por la descripción:

Ver hoja separada

Formato PCT/ISA/408 (Julio de 2011)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/023828

Asunto Ítem I
Base del reporte

Materia

Reivindicación 1. Un método para **mejorar la inestabilidad postural** en un paciente con **enfermedad de Parkinson (PD)**, el método comprende administrar una cantidad efectiva de **droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma al paciente con PD, en donde la **inestabilidad postural mejorada** está definida por lo menos por uno de los siguientes:

Una reducción en las caídas tal cual evidenciada por una reducción **posterior a la administración** en el **número medio de caídas por paciente por semana en comparación con un número medio de punto de referencia de caídas** por paciente por semana **antes de la administración** de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma;

Una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia indicativa de la inestabilidad postural, y una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia; y

Una puntuación en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) de punto de referencia indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la PD, y

En donde la **puntuación en la UPDRS posterior a la administración** para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

d2 de la reivindicación 1, en donde el número medio **posterior a la administración** de caídas por paciente por semana **es reducido por lo menos en 20%.**

d3 de la reivindicación 1, en donde el número medio **posterior a la administración** de caídas por paciente por semana **es reducido por lo menos en 50%.**

d4 de la reivindicación 1, en donde el **número de caídas** es identificado con base en reportes dados por el paciente o por el cuidador del paciente.

d5 de la reivindicación 1, en donde **antes de la administración**, el paciente con PD **se cae de manera recurrente**.

d6 de la reivindicación 5, en donde el paciente con PD ha **experimentado una media de por lo menos 0.2 caídas por semana a lo largo de un periodo de por lo menos seis semanas antes de la administración.**

d7 de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de **evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración** ha **mejorado por menos en 0.2 puntos**.

d8 de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de **evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración** ha **mejorado por menos en 0.3 puntos**.

Formato PCT/Hoja Separada/408 (Hoja 1) (EPO – Abril de 2005)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/023828

d9 de la de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de **evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración** ha **mejorado por menos en 0.4 puntos**.

d10 de la reivindicación 1, en donde la **mejoría está definida** por lo menos por uno de los siguientes:

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 4.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 4.0**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 3.0**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 2.8**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 2.5**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 2.2**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 2.5**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 2.3**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 2.0**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 1.8**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 2.0**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 1.8**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 1.5**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 1.2**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 1.8**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 1.5**;

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 1.2**; o

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es menor que 1.0**.

d11 de la reivindicación 1, en donde la **mejoría está definida** por lo menos por uno de los siguientes:

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 3.5 o menor**;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 3.0 o menor;**

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5** y la **puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;**

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 2.5 o menor;**

152

La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 2.5 o menor;**
La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 2.0 o menor;**
La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 2.0 o menor;**
La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 1.5 o menor;**
La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 1.5 o menor;**
La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 1.0 o menor;**
La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.5** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 1.0 o menor; o**
La **puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.0** y la puntuación de Hoehn y Yahr **posterior a la administración es de 0.5 o menor.**

d12 de la reivindicación 1, en donde la **puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 5 puntos.**

d13 de la reivindicación 1, en donde la **puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 10 puntos.**

d14 de la reivindicación 1, en donde el **síntoma es un síntoma motor**.

d15 de la reivindicación 14, en donde el **síntoma motor está relacionado con caídas recurrentes en el paciente con PD.**

d16 de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el **paciente con PD además sufre de hipotensión ortostática neurogénica (NOH).**

d17 de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, el cual además comprende administrar **uno o más agentes activos adicionales** seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la

monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

d18 de la reivindicación 17, en donde el **uno o más agentes activos adicionales** son **administrados con la droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma en una **única composición farmacéutica**.

d19 de la reivindicación 17, en donde el **uno o más agentes activos adicionales** son **administrados de manera separada de la droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

d20 de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la **droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una **forma de liberación sostenida**.

d21 de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la **droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una **forma de liberación controlada**.

d22 de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la **droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una **forma de liberación inmediata**.

d23 de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la **droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en la forma de una **mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo**.

*d24 de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la **inestabilidad postural** no ha respondido a la terapia con levodopa.*

Reivindicación 25. Una **composición que comprende una cantidad efectiva de droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma **para uso en mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson** (EP) que presente **síntomas de inestabilidad postural**, definida por lo menos por uno de los siguientes:

Una **reducción en las caídas**;

Una **puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia indicativa de la inestabilidad postural, y una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración** para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia; y

Una **puntuación en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) de punto de referencia** indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y

Formato PCT/Hoja Separada/408 (Hoja 4) (EPO – Abril de 2005)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/023828

En donde **la puntuación en la UPDRS posterior a la administración** para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

Nota del traductor: Reivindicaciones 29, 30 y 31 tachadas por lo que no se hace su traducción.

d26 de la reivindicación 25, en donde la **composición además comprende** uno o más **agentes activos adicionales** seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

d27 de las reivindicaciones 25 o 26, en donde la **droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una **forma de liberación sostenida**.

d28 de la reivindicación 25 o 26, en donde la **droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una **forma de liberación controlada**.

d29de la reivindicación 25 o 26, en donde la **droxidopa** o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una **forma de liberación inmediata**.

d30 de las reivindicaciones 25 a 29, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma está en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

Las reivindicaciones modificadas 1 a 30 han sido presentadas con el fax fechado el 14 de noviembre de 2013.

La nueva reivindicación independiente 1 combina la materia de las reivindicaciones originales 1, 2, 3, 9 y 15 y la nueva reivindicación independiente 25 incorpora la materia de las reivindicaciones originales 28 a 31.

Se ha introducido una nueva reivindicación 24, de la cual se dice que encuentra su base en la página 2/l. 27- 31. Sin embargo, los pasajes en la página 2 se relacionan con la discusión anterior y no hacen referencia al "resumen de la invención". Por lo tanto, parece que no hay presente en la solicitud una verdadera base para dicha reivindicación en combinación con las reivindicaciones originales 1 a 23.

Se considera, por lo tanto, que la reivindicación 24 introduce materia que se extiende más allá del contenido de la solicitud según fue presentada, contrario al Artículo 34 (2) (b) del PCT.

Con independencia de la objeción anterior, se debe anotar lo siguiente:

Asunto Ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con relación a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que respaldan dicha declaración.

Los documentos a los que se hace referencia en esta comunicación están enumerados en el orden de su enunciación en el Reporte de Búsqueda Internacional.

D1 WO20061236678 A1 20061123 DAINIPPON SUMITOMO PHARMA (X)
Composición de tableta **útil para tratar, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson**, comprende **droxidopa** y excipientes seleccionados de manitol, lactosa, eritritol, glucosa, sacarosa, celulosa cristalina y almidón.

Una droxidopa es un agente químico/médico principalmente utilizado **para la marcha bloqueada de la persona con la enfermedad de Parkinson**, o el tratamiento de la **enfermedad de hipotensión ortostática** en mejoría que deja y se siente mareado (*Nota del traductor*: traducido literal), y un paciente con diálisis.

D2 XP002500633 – Agosto de 2011 – Mathias y otros (X/IS)
L-treo-dihidroxifenilserina (**L-treo-DOPS; droxidopa**) en el manejo de **hipotensión ortostática neurogénica**

La hipotensión (postural) ortostática es una **gran manifestación incapacitante de la falla autonómica**. Está **asociada con** una morbilidad aumentada y muchas veces con mortalidad, especialmente **en las personas mayores, quienes están en riesgo aumentado de lesión debido a las caídas (...). Reducir la hipotensión ortostática** debe mejorar la movilidad y la función de los pacientes, mejorar la calidad de vida, y **evitar caídas** y el trauma asociado – comprara con la página 235/al final.

D3 XP019567565 – Marzo de 2008 – Kaufmann y otros (X/IS)
L-dihidroxifenilserina (Droxidopa): una nueva **terapia para la hipotensión ortostática neurogénica**

DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)

PCT/US2013/023828

156

La **falla autonómica**, como la **enfermedad de Parkinson**, es una **enfermedad neurotransmisora**. Mientas que la enfermedad de **Parkinson es** una **enfermedad de la neurotransmisión de dopamina**, la **falla autonómica** (nótese: debería probablemente leerse hipotensión ortostática neurogénica) **es** una **enfermedad de la neurotransmisión de norepinefrina.**

La dopamina beta-hidroxilasa es la **enzima limitante dela velocidad** y crea un efecto similar al "cuello de botella", de tal manera que tomar levodopa oralmente da como resultado un aumento en los niveles de dopamina pero no un aumento significativo en los niveles de norepinefrina.

Afortunadamente, la **posibilidad de superar esta limitación** y de llevar a cabo otro avance terapéutico **utilizando un aminoácido precursor para reemplazar** un neurotransmisor de catecolamina deficiente, en este caso **norepinefrina**, fue posible a través del descubrimiento en 1950, de que un **aminoácido artificial**, **3,4-treodihidroxifenilserina**, idéntica a la levodopa pero con un grupo beta hidroxilo añadido (Figura 2) **se convirtió a norepinefrina en un único paso** por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa, **evitando** la necesidad de dopamina beta-hidroxilasa y su **efecto de cuello de botella** (...) después de la **administración oral**, la **droxidopa** fue tomada por las neuronas **simpáticas postganglionares**, **descarboxilada a NE**, almacenada y liberada apropiadamente cuando se está de pie – comparar con la página 20.

En resumen: La droxidopa efectivamente eleva la presión arterial cuando se está de pie y **mejora los síntomas de la hipotensión ortostática** en pacientes con **central** y (*Nota del traductor*: traducido literal).

D4 XP009168148 – Enero de 2008 – Gupta y otros (Y)
Hipotensión ortostática neurogénica: persiguiendo "la caída".
La **hipotensión ortostática (OH)** es un problema que se encuentra frecuentemente que afecta **cerca del 30% de la población que tiene más de 60 años de edad**. Puede resultar de trastornos neurológicos y no neurológicos que comprometen la perfusión del cerebro en una postura erecta. **La OH neurológica es una manifestación de falla autonómica. Es una causa importante de caídas recurrentes en las personas mayores**, de eventos sincopales y también se ha considerado que está asociada con la mortalidad aumentada a largo plazo de causas vasculares y no vasculares.

D5 XP002694399 – Junio de 2002 – Wood y otros (Y)
Incidencia y predicción de **caídas en la enfermedad de Parkinson**: un estudio prospectivo multidisciplinario.

Las caídas son un problema común en la EP y algunos de los **principales factores de riesgo son potencialmente modificables.** Existe una necesidad de estudios futuros que busquen intervenciones para evitar las caídas en la EP.

NÓTESE

Las reivindicaciones 1 a 24 se relacionan con materia que esta Autoridad considera cubierta por las disposiciones de la Regla 39.1 (iv) y la Regla 67.1 (iv) del PCT.

La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentables las reivindicaciones sobre el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un producto, en particular sustancias o composiciones para uso en un primer o adicional tratamiento médico.

Definiciones
- Enfermedad de Parkinson
Los principales síntomas de la enfermedad de Parkinson resultan de una actividad importantemente reducida de las células secretoras de dopamina causada por la muerte de las células en la región pars compacta de la sustancia negra.
Existen **cinco rutas principales en el cerebro** que conectan otras áreas del cerebro con los ganglios basales. Estas son conocidas como **los circuitos motor, oculo-motor, asociativo, límbico y orbifrontal**, con nombres que indican la principal área de proyección de cada circuito. **Todos ellos son afectados por la EP, y su disrupción explica muchos de los síntomas de la enfermedad** ya que estos circuitos están involucrados en una amplia variedad de funciones incluyendo el movimiento, la atención y el aprendizaje. Científicamente, el **circuito motor ha sido examinado de manera más intensa.**

La inestabilidad postural es típica en las **etapas tardías de la enfermedad**, llevando a un equilibrio deteriorado y caídas frecuentes, y en segundo lugar a fracturas de hueso
La inestabilidad está muchas veces ausente en las etapas iniciales, especialmente en la gente joven. Hasta un 40% puede experimentar caídas y alrededor de 10% puede tener caídas semanalmente, con el **número de caídas estando relacionado con la severidad de la EP.**

Usualmente se distinguen dos etapas: una etapa inicial en la cual el individuo con EP ya ha desarrollado alguna discapacidad para la cual necesita tratamiento farmacológico, luego una **segunda etapa** en la cual un **individuo desarrolla complicaciones motoras relacionadas con el uso de la levodopa.**

De D3: La **falla autonómica**, como la **enfermedad de Parkinson**, es una **enfermedad neurotransmisora**. Mientas que la enfermedad de **Parkinson es** una **enfermedad de la neurotransmisión de dopamina**, la **hipotensión ortostática neurogénica es**

158

una **enfermedad de la neurotransmisión de norepinefrina. La droxidopa fue inicialmente utilizada exitosamente para tratar una forma particular de falla autonómica: la deficiencia congénita de la enzima dopamina beta-hidroxilasa (...) mostró que después de la administración oral, la droxidopa fue tomada por las neuronas simpáticas postganglionares, descarboxilada a NE, almacenada y liberada apropiadamente cuando se está de pie.**

La droxidopa ha sido ahora utilizada para tratar la hipotensión ortostática en diversas enfermedades autonómicas, incluyendo (...) la enfermedad de Parkinson.

- Inestabilidad Postural
De D2: **La hipotensión (postural) ortostática** es una **gran manifestación incapacitante de la falla autonómica.**

La **inestabilidad postural puede ser causada por la enfermedad de Parkinson** o **puede estar relacionada** con el síncope (desmayos), **hipotensión ortostática como un efecto lateral de las medicaciones tomadas** ya sea para la EP, *la hipotensión ortostática neurogénica como resultado de una condición tal como MSA (atrofia de múltiples sistemas); una condición cardiaca, disquinesia inducida por la medicación u otro asunto (comparar http://parkinsonfocustoday.blogspot.de/2010/04/coping-with-problems-of-postural-html).*

La **inestabilidad postural**, los mareos y el síncope que **caracterizan la NOH sintomática aumentan los riesgos de caídas en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Al tratar la NOH y reducir las frecuencias de las caídas**, el nuevo fármaco de Chelsea puede potencialmente **hacer la vida más agradable para los pacientes con la enfermedad de Parkinson** (comparar http://www.businesswire.com/news/home/ 20110315005094/en/PHT-Corporation-LogPad%C2%AE-System-SitePad%C2%AE-Tablet-Chelsea#. Uz0chVPsx8E de 15 de marzo de 2011, 06:00 AM, hora del este, y comparar con la referencia dada con anterioridad en esta publicación: Chelsea Therapeutics es una compañía biofarmacéutica que **busca la aprobación para su agente terapéutico principal**, Northera™ (**droxidopa**) para el **tratamiento de la NOH sintomática**).

Novedad (i) y Nivel Inventivo (ii) – Artículo (1) – (3) del PCT
(i)
Contrario a los argumentos del Solicitante, se considera que – aunque D1 y D3 no mencionan explícitamente la "inestabilidad postural" – aun así dichos documentos implícitamente revelan el tratamiento de pacientes con Parkinson con inestabilidad postural a través de la administración de droxidopa, en particular D3.

De las definiciones anteriores, en particular D2 y D3 se puede asumir que la hipotensión (postural) ortostática, la cual eventualmente conlleva a caídas (en particular en

159

pacientes mayores, esto es, de "última etapa"), es una falla autonómica (esto es, un desorden en la transmisión de norepinefrina). También en pacientes con Parkinson este aspecto de la falla autonómica (esto es, el desorden en la neurotransmisión de NE) es discutido (comparar página 20 y a continuación, el papel de "cuello de botella" de la dopamina beta-hidroxilasa). D3 por lo tanto propone el uso de droxidopa para tratar hipotensión ortostática en diversos desordenes autonómicos, incluyendo la enfermedad de Parkinson (comparar página 20/ columna derecha /superior).

De D3 también se puede asumir que

La dopamina beta-hidroxilasa es la **enzima limitante dela velocidad** y crea un efecto similar al "cuello de botella", de tal manera que tomar levodopa oralmente da como resultado un aumento en los niveles de dopamina pero no un aumento significativo en los niveles de norepinefrina.

Afortunadamente, la **posibilidad de superar esta limitación** y de llevar a cabo otro avance terapéutico **utilizando un aminoácido precursor para reemplazar** un neurotransmisor de catecolamina deficiente, en este caso **norepinefrina**, fue **y3,4-treodihidroxifenilserina**, idéntica a la levodopa pero con un grupo beta hidroxilo añadido (Figura 2) **se convirtió a norepinefrina en un único paso** por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa, **evitando** la necesidad de dopamina beta-hidroxilasa y su **efecto de cuello de botella** (...) después de la **administración oral**, la **droxidopa** fue tomada por las neuronas **simpáticas postganglionares, descarboxilada a NE**, almacenada y liberada apropiadamente cuando se está de pie – comparar con la página 20.

Por consiguiente, a partir de D3 puede verse que de hecho el verdadero tratamiento es aumentar el nivel reducido de norepinefrina (cuya producción está limitada después de un (largo) tratamiento con levodopa). Esto es aún más evidente ya que en los pacientes con EP en etapa tardía se conocen estos efectos negativos de la levodopa.

Los argumentos del Solicitante de que "(a) se esperaría, de acuerdo con el conocimiento en la técnica, que un médico que intente tratar un paciente con Parkinson empiece principalmente con una intervención farmacológica a través de la administración de levodopa" es generalmente correcto. Sin embargo, por comparación con lo anterior, la ***inestabilidad postural es conocida por representar un síntoma de*** *(...)*

(...) ***pacientes con Parkinson*** *en etapa tardía y también es conocido que de hecho la levodopa es responsable de efectos motores negativos, Por consiguiente, esto resalta que el médico que está tratando a un paciente que ha sufrido durante largo tiempo de Parkinson revisaría con el debido cuidado una alternativa a la levodopa, por ejemplo la droxidopa.*

160

Todavía no se considera que los parámetros – los cuales han sido ahora introducidos en las reivindicaciones 1 y 25 y que describen "la **inestabilidad postural** mejorada" como definida por una **puntuación de punto de referencia en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr y por una puntuación de punto de referencia en la Escala Unificada para para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)** – representen características técnicas que permitan delimitar la materia reivindicada de la técnica anterior (comparar con lo anterior).

Para ser exhaustivos, también se llama la atención a la referencia anterior de los artículos de internet, en particular http:// www.businesswire.com/news/home/ 20110315005094/en/PHT-Corporation-LogPad%C2%AE-System-SitePad%C2%AE-Tablet-Chelsea#. Uz0chVPsx8E, el cual es un comunicado de prensa relacionado con el presente Solicitante y su invención para utilizar droxidopa para la NOH en pacientes con Parkinson. Junto con las explicaciones anteriores dadas en el artículo de que la inestabilidad postural, entre otros, caracteriza que la NOH aumenta el riesgo de caídas, inclusive este comunicado de prensa podría ser considerado como destructor de la novedad.

Esta evaluación parece estar respaldada por la descripción de la presente solicitud, ver 4, "Debido a que **las caídas recurrentes son un síntoma reconocido de la EP, particularmente en los pacientes que sufren de hipotensión ortostática neurogénica ("NOH"), la presente divulgación particularmente describe la invención en relación con esta condición o combinación de condiciones**. Se pretende, sin embargo, que el presente asunto abarque condiciones adicionales, tal como se anotó con anterioridad.

En ciertas incorporaciones, la **invención puede proporcionar un método para reducir las caídas en un paciente con EP, particularmente un paciente con EP que sufre de NOH**" (se resalta del texto); y

Ver 16, "De esta manera, **la presente invención puede relacionarse específicamente con el tratamiento de pacientes con EP que sufren de NOH**"- (se resalta del texto).

Por consiguiente, en cualquier caso existe una clara superposición de materias y nada en la materia reivindicada permite hasta ahora hacer una separación de los pacientes con EP que supuestamente sufren de inestabilidad postural debido a la NOH y los pacientes con EP que sufren de inestabilidad postural no debido a la NOH (en donde no parece haberse esclarecido ninguna causa con relación a este último en las reivindicaciones/descripción –excepto por las mediciones de las caídas, pero de nuevo, estos parámetros no son, como primera medida, un medio para definir una condición a ser tratada, comparar con lo anterior, y en segundo lugar también las caídas debidas a la NOH entrarían dentro de estos parámetros, esto es, de nuevo no sería posible una distinción).

161

(ii)

Igualmente para una completa visión sobre la calidad inventiva, se considera que el Solicitante – además – no ha probado que el tratamiento esté basado en un mecanismo/causa diferente (comparar con lo anterior, Novedad) sino que por el contrario (comparar con la reivindicación 24 que no puede ser aceptada) ha – indirectamente - probado que exactamente la terapia larga con levodopa es el problema de la inestabilidad postural de los pacientes con EP en la etapa tardía.

Asunto Ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Los parámetros utilizados en las reivindicaciones independientes 1 a 25 para definir la mejoría en la inestabilidad postural representan de hecho una definición de un resultado a ser logrado. Sin embargo, no se considera que dichos parámetros representen claras características técnicas (para definir una enfermedad) que puedan ser utilizadas para delimitar la materia reivindicada en vista de documentos anteriores de la técnica.

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento correspondiente a la respuesta a la Opinión Escrita y Modificaciones a las Reivindicaciones en el caso de la patente identificada con No. PCT/US2013/023828 a nombre de **CHELSEA THERAPEUTICS, INC.**, con domicilio en Charlotte, Carolina del Norte, Estados Unidos de América.

OFICINA DE PATENTES EUROPEA
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR Y BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

Título: MEJORANDO LA ESTABILIDAD POSTURAL Y LAS FUNCIONES INCIDENTALES EN PACIENTES

Funcionario autorizado: BAUMGARTNER, Heike
Número de expediente del solicitante: C63756 1260WO (0135.2)

14 de noviembre de 2013

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Múnich
Alemania

RESPUESTA A OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Señor:

Este es en respuesta a la Opinión Escrita fechada el 19 de abril de 2013 de la Autoridad de Búsqueda Internacional ("ISA"). Los Solicitantes solicitan de manera respetuosa una reconsideración a la luz de las modificaciones anexas a las reivindicaciones y las observaciones que se proporcionan a continuación, y los Solicitantes además solicitan la expedición de un Reporte Preliminar Internacional sobre la Patentabilidad favorable.

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

La reivindicación 1 combina la materia de las reivindicaciones originales 1, 2, 3, 9 y 15.
Las reivindicaciones 2 a 6 corresponden a las reivindicaciones originales 4 a 8.
Las reivindicaciones 7 a 11 corresponden a las reivindicaciones originales 10 a 14.
Las reivindicaciones 12 a 23 corresponden a las reivindicaciones originales 16 a 27.
La reivindicación 24 es nueva y encuentra su respaldo en la memoria descriptiva original en la página 2 (líneas 27 a 31).

La reivindicación 25 incorpora la materia de las reivindicaciones originales 28 a 31. Las reivindicaciones 26 a 30 corresponden a las reivindicaciones originales 32 a 36. Los Solicitantes afirman que no se ha introducido ninguna materia nueva a través de las modificaciones a las reivindicaciones pendientes.

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

OBSERVACIONES

Los Solicitantes han revisado los comentarios del examinador en la primera Opinión Escrita y creen que existen motivos razonables para que el examinador reconsidere las objeciones. En particular, los Solicitantes afirman de manera respetuosa que el examinador no ha reconocido ciertas distinciones de la materia reivindicada actualmente en relación con las revelaciones de las referencias citadas. Por otra parte, los Solicitantes afirman que el examinador ha caracterizado de manera incorrecta la manera en la cual una persona versada en la materia evaluaría el uso potencial de la droxidopa en un paciente con Parkinson.

El examinador argumenta que la revelación en la técnica de que la droxidopa puede ser administrada a pacientes con Parkinson implícitamente prevé las presentes revelaciones debido a que, tal como se ha alegado, cualquier administración de droxidopa a un paciente con Parkinson hubiera implícitamente llevado a cabo el método reivindicado por medio del presente. El examinador también argumenta que la inestabilidad postural no es una condición nueva o un nuevo grupo de paciente debido a que los pacientes con Parkinson y los pacientes que sufren de Hipotensión Ortostática ("OH", por sus siglas en inglés) son conocidos por caerse. Esta es una conclusión incorrecta a la que se llega utilizando una reconstrucción retrospectiva. Una persona versada en la materia, sin embargo, entendería que los pacientes con Parkinson pueden presentar una variedad de síntomas. Por ejemplo, es conocido que los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson pueden incluir los siguientes: temblores en reposo; rigidez, aquinesia (o bradiquinesia); inestabilidad postural; caminar arrastrando los pies; festinación; postura flexionada; bloqueo; y diversos síntomas adicionales. No todos los pacientes con Parkinson presentan todos los síntomas motores anteriores. Como tal, la mera administración previa de droxidopa a pacientes con Parkinson no puede propiamente ser vista como una revelación inherente del tratamiento de la inestabilidad postural.

Tal como como se discute más adelante, es claro que ninguna de las anterioridades citadas por el examinador identifica la inestabilidad postural como una condición que responde al tratamiento con droxidopa o inclusive como una condición que responde a tratamientos conocidos para la enfermedad de Parkinson. Por el contrario, el examinador ha sacado una correlación para "unir los puntos" entre la invención reivindicada en el presente y la revelación periférica en la técnica. El examinador argumenta que debido a que tanto los pacientes con Hipotensión Ortostática como los pacientes con Parkinson sufren de caídas asociadas con sus condiciones, y debido a que la inestabilidad postural puede ser definida en parte por las caídas, el tratamiento de los pacientes con Parkinson y los pacientes con OH con droxidopa "debe" (según la

posición del examinador) también tratar la inestabilidad postural. Eso es claramente una reconstrucción retrospectiva con base en una suposición y no en alguna revelación real de la técnica citada.

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

Debido a que la posición del examinador surge de las conclusiones sacadas de las revelaciones combinadas de D1 a D5, las revelaciones de estos documentos son tratadas de manera individual a continuación. Tal como será demostrado, una persona versada en la materia viendo estas revelaciones no consideraría que los documentos individualmente o juntos revelan que la droxidopa es un tratamiento efectivo para la inestabilidad postural.

D1 - WO 2006/123678

El examinador correctamente anota que D1 enseña lo siguiente (tomado del párrafo (0002) de la US 2009/0074861, la solicitud de fase nacional de los Estados Unidos de D1).

> La droxidopa es un agente farmacéutico principalmente utilizado para mejorar la marcha bloqueada y el mareo ortostático en pacientes con síndrome de Parkinson, así como para tratar la hipotensión ortostática en pacientes con diálisis.

Aparte de lo anterior, D1 no proporciona absolutamente ninguna enseñanza en relación con el modo de acción de la droxidopa en los pacientes con Parkinson o en los pacientes con OH. De esta manera, tomándola tal cual como se encuentra, D1 solamente puede ser vista como una revelación de que la droxidopa puede ser utilizada para el único síntoma de marcha bloqueada en pacientes con Parkinson y puede ser utilizada para mareos en pacientes OH. La técnica anterior, sin embargo, muestra que la inestabilidad postural se manifiesta de manera separada de estas condiciones, y nada en D1 (o en la técnica citada remanente) relaciona la terapia con droxidopa con cualquier mejoría en la inestabilidad postural. Por otra parte, mientras que el examinador ha intentado reconstruir el asunto con el que se está tratando a simplemente las caídas, la técnica conocida claramente delinea las caídas de la inestabilidad postural y las caídas de otras causas, incluyendo el bloqueo o el mareo.

Tal como se indicó en la presente memoria descriptiva, las pruebas anteriores han demostrado una clara delineación entre la inestabilidad postural y el bloqueo en la marcha o los mareos de la OH. Por ejemplo, se llama la atención del examinador a lo siguiente:

• Una prueba encontró que los pacientes con comúnmente tenían caídas de centro de masa (en la mayoría de las veces mientras se daban la vuelta), lo cual sugiere que un desorden de equilibrio subyacente fue el causante de la mayoría de las caídas. Ver Bloem y otros (2001), *Revista de Neurología, 248*, páginas 950 a 958.

• Otra prueba encontró que la causa subyacente en pacientes con Parkinson de la mayoría de las caídas estando de pie (69%) fue la pérdida del equilibrio. Por otra parte, el quedarse paralizado, la festinación o una pierna que no (...)

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

(...) se mueve como es esperado únicamente representaron alrededor de 5% cada una de las caídas registradas. Ver Ashburn y otros (2008), *Discapacidad y Rehabilitación,* 30 (16): 1205 a 1212.

• Otra prueba encontró que las personas que se caían de manera recurrente entre los pacientes con Parkinson presentaban un balanceo postural incrementado cuando se comparaban con las personas que no se caían de manera recurrente. Ver Matinolli y otros (2011), *Acta Neurológica Scandinávica, 123*: 193 a 200.

• Matinolli y otros también indicaron que otros estudios han sugerido que la inestabilidad postural en la enfermedad de Parkinson es resistente a la farmacoterapia convencional. Ver Bloem y otros (1996), *Desordenes del Movimiento, 11*: 509 a 521; Bonnet y otros. (1987), *Neurología, 37*: 1539 a 1542; y Klawans, HL (1986), *Desordenes del Movimiento, 1*: 187a 192.

• Otra prueba concluyó que las caídas frecuentes en pacientes con Parkinson son causadas por la inestabilidad postural, que dicha inestabilidad no es reversible con terapia dopaminérgica (por ejemplo, con levodopa), y que las caídas en los pacientes con Parkinson en general no responden bien a la terapia con fármacos. Ver Koller y otros, (1989), *Neurofarmacología Clínica, 2*: 98 a 105.

Aunque las pruebas indican que la inestabilidad postural es un factor principal para las caídas recurrentes en pacientes con Parkinson, la técnica conocida solo ha considerado la terapia con droxidopa para el bloqueo en la marcha. Por ejemplo, Narabayashi y otros (*Procedimientos de la Academia de Japón*, 57, Serie B, No.9, 351-354 (1981)) reportaron un efecto beneficioso en el bloqueo de la marcha cuando fue administrada a pacientes con Parkinson. Sin embargo, la tasa de eficacia de la droxidopa en el bloqueo de la marcha no fue necesariamente alta en los estudios reportados. En la guía de enfermedades de la Sociedad Neurológica Japonesa, sin embargo, la droxidopa es considerada como un medicamento a ser opcionalmente tratado en pacientes con Parkinson. Además, la efectividad de la droxidopa en el bloqueo de la marcha ha sido previamente cuestionada. Ver Quinn y otros, "La administración aguda de DL-treo DOPS no afecta el fenómeno del bloqueo en los pacientes con Parkinson", *Neurología*, 1984, 34:149.

Tal como puede observarse de lo anterior, una persona versada en la materia reconocería una distinción entre el tratamiento del bloqueo en la marcha y el tratamiento de la inestabilidad postural en los pacientes con Parkinson. Nada en D1 revela el uso de droxidopa en el tratamiento de la inestabilidad postural, la cual no está necesariamente presente en todos los pacientes con Parkinson que sufren de bloqueo en la marcha. Por otra parte, debido a que la eficacia de la droxidopa en el

bloqueo de la marcha ha sido cuestionada, no existe ninguna revelación en D1 que muestre que la droxidopa ha sido ampliamente administrada de manera suficiente a pacientes con Parkinson para haber tratado implícitamente la inestabilidad postural. El mismo razonamiento es aplicado de la misma manera al tratamiento de la OH ya que nada en D1 revela que pacientes que sufren de OH necesariamente sufren de inestabilidad postural, la cual es (...)

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

(...) claramente reconocida por ser un síntoma motor distintivo de la enfermedad de Parkinson que no necesariamente estaría presente en todos los pacientes con OH.

D2 - Mathias y otros

El examinador se basa en D2 únicamente por su enseñanza de que la droxidopa es un tratamiento efectivo para la OH y que al reducir la incidencia de la OH se pueden evitar caídas y el trauma asociado. Esto, sin embargo, es completamente irrelevante para las reivindicaciones que estamos tratando.

Una persona versada en la latería claramente reconocería que la inestabilidad postural es una condición que es distintiva de la OH, la cual surge de la inhabilidad del cuerpo para manejar los cambios necesarios que se dan en la presión arterial entre las posiciones de estar acostado y de pie. Aunque algunos pacientes con Parkinson pueden presentar OH, esto de ninguna manera revela que el tratamiento de la OH implícitamente trata cualquier otra condición que sufre un paciente con Parkinson, incluyendo la inestabilidad postural. Por otra parte, es importante anotar que aunque D" llama la OH "hipotensión (postural) ortostática", una persona versada en la materia aún reconocería que OH y la inestabilidad postural son condiciones distintas.

Por otra parte, ya que el examinador alega que la técnica citada destruye la novedad, es importante anotar que en D2, la presencia de la enfermedad de Parkinson fue un criterio de exclusión (ver la página 236, columna izquierda, segundo párrafo, bajo "Métodos"). De esta manera, cualquier revelación de D2 no puede estar correlacionada con cualquier efecto de la droxidopa en pacientes con Parkinson, particularmente aquellos que presentan inestabilidad postural.

D3 - Kaufmann y otros

De nuevo, el examinador se basa en D3 únicamente como una enseñanza de que la droxidopa es útil para tratar la OH. Esta de ninguna manera revela la materia reivindicada en el presente. D3 está limitada a revisar el efecto presor de la droxidopa en poblaciones de pacientes. La capacidad de la droxidopa para ayudar a regular la presión arterial de ninguna manera revela que la droxidopa puede ser efectiva para tratar la inestabilidad postural en cualquier población de pacientes.

D4 - Gupta y otros

El examinador se basa en que D4 revela que la OH es una manifestación de una falla autonómica y que es una causa de caídas recurrentes. De nuevo, esta revelación es

irrelevante para cualquier alegato de que las presentes reivindicaciones carecen de novedad en relación con la técnica citada. D4 no proporciona ninguna revelación relacionada con la inestabilidad postural o con el uso de la droxidopa para tratar la inestabilidad postural. De igual manera, D4 no correlaciona la OH con inestabilidad postural. En D4, las caídas por parte delos pacientes con OH están correlacionadas únicamente con los mateos que surgen de la caída anormal (...)

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

(...) en la presión arterial. Por lo tanto, cualquier revelación relacionada con caídas en D4 es limitada y no se puede basar en ella para sugerir que se revela el tratamiento de la inestabilidad postural.

D5 - Wood y otros

El examinador se basa en D5 como una revelación de que las caídas son un problema común en la enfermedad de Parkinson y algunos de los principales factores de riesgo son potencialmente modificables. El examinador no ha señalado nada en D5 a partir de lo cual una persona versada en la materia pueda sacar la conclusión de que la droxidopa puede tratar la inestabilidad postural o inclusive las caídas en general. D5 revela numerosos factores asociados con las caídas y únicamente concluye que algunos factores son potencialmente modificables. Por lo tanto, es claro que D5 no hace otra cosa sino identificar un problema y luego no proporcionar ninguna solución plausible para el problema. En particular, nada en D5 indica que alguna intervención farmacológica puede implícitamente tratar múltiples factores asociados con las caídas en los pacientes con Parkinson. Cualquier revelación en D5 relacionada con las caídas es únicamente informativa y no revela ningún tipo de tratamiento.

Novedad

El examinador no ha proporcionado ninguna evidencia a partir de la técnica citada de que la droxidopa pueda tratar la inestabilidad postural. Un hallazgo de falta de novedad requiere que todos y cada uno de los aspectos de una reivindicación se encuentren en un único documento de la técnica citada. El examinador no ha hecho otra cosa que mostrar que la técnica revela que la droxidopa puede ser utilizada para tratar la OH y para tratar el bloqueo en la marcha en pacientes con Parkinson. El examinador no ha suministrado ninguna enseñanza de la técnica citada de que la droxidopa tenga algún efecto sobre la inestabilidad postural.

Debido a que el examinador no puede señalar nada en la técnica citada que revele dicha materia reivindicada en el presente, el examinador ha tratado de condensar las reivindicaciones al recitar la administración de la droxidopa a pacientes con Parkinson. Esto es inefectivo e incorrecto.

El examinador argumenta que la inestabilidad postural no es una condición que pueda ser tratada de manera separada de la enfermedad de Parkinson. Específicamente, el examinador ha argumentado que un médico no separaría los pacientes con Parkinson que están siendo tratados para el síndrome de Parkinson de los pacientes con Parkinson que pueden adicionalmente ser propensos a caerse más frecuentemente.

Este argumento, sin embargo, simplemente subraya el resumen incorrecto por parte del examinador de lo que realmente está siendo reivindicado.

Una persona versada en la materia entiende que la enfermedad de Parkinson es una condición muy completa que se manifiesta en muchos síntomas diferentes y distintivos. Se esperaría, de acuerdo con el conocimiento en la técnica, que un médico que intente tratar un paciente con Parkinson empiece principalmente con una intervención farmacológica a través de la administración de levodopa, que es el fármaco más frecuentemente prescrito (...)

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

(...) para tratar la enfermedad de Parkinson. Es conocido en la técnica, sin embargo, que algunos síntomas de la enfermedad de Parkinson no responden a la terapia con levodopa, y esto puede ser atribuido a una amplia neurodegeneración diferente a la de las neuronas de dopamina. Esta falla es lo que llevó a la realización de pruebas que reconocieron que la droxidopa puede ser beneficiosa en el tratamiento del bloqueo en la marcha en pacientes con Parkinson como una terapia complementaria a la administración de la levodopa (aunque dicho hallazgo fue cuestionado posteriormente). Por lo tanto, es claro que las intervenciones farmacológicas para la enfermedad de Parkinson no son prescritas con base únicamente en la condición general. Por el contrario, múltiples fármacos son comúnmente prescritos a los pacientes con Parkinson con base en la respuesta a la terapia con levodopa y la presencia de síntomas no tratados. Estos síntomas no tratados son lo que definen las poblaciones de pacientes las cuales, al ser subconjuntos de pacientes con Parkinson en general, son poblaciones distintas porque están llenas de pacientes que presentan síntomas que no responden a otras terapias con fármacos.

La inestabilidad postural es una subpoblación distintiva dentro del grupo de pacientes con Parkinson, y esto se ve en los diversos documentos de la técnica a los que se hace referencia con anterioridad en los cuales las caídas en los pacientes con Parkinson fueron atribuidas a este síntomas separadamente de otros síntomas, tal como el bloqueo en la marcha. Como tal, los Solicitantes no argumentan que se ha descubierto una nueva población de pacientes. Por el contrario, los Solicitantes han descubierto que la droxidopa es un tratamiento efectivo para la condición conocida de inestabilidad postural, y este descubrimiento no es mostrado en la técnica citada.

El argumento del examinador relacionado con cómo un médico puede dividir los pacientes con Parkinson para el tratamiento es engañoso porque el examinador presenta el argumento en relación con el efecto (caídas) y no en relación con el síntoma mismo. Muchos síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden resultar en caídas, y los Solicitantes no han alegado que el caerse en general sea tratado. Por el contrario, los Solicitantes afirman que un médico que está tratando un paciente con Parkinson evaluaría los síntomas que sufre en paciente, identificaría cualquier síntoma que no sea controlado por el tratamiento principal (típicamente la terapia con levodopa), y luego consideraría terapias adicionales para tratar los síntomas que no están siendo tratados. Como tal, un médico de hecho trataría a los pacientes con

Parkinson que están sufriendo de un síntoma no controlado de manera diferente a un paciente con Parkinson cuyos síntomas están todos, en general, bien controlados. Con este fin, se llama la atención del examinador a la actual reivindicación 24, la cual menciona que la inestabilidad postural no responde a la terapia con levodopa.

A la luz de lo anterior, los Solicitantes afirman que la posición del examinador en relación con la novedad no se encuentra respaldada por la técnica citada por lo menos por las siguientes razones:

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

1. La inestabilidad postural es un síntoma reconocido de la enfermedad de Parkinson que es identificado separadamente de los otros, diversos síntomas de la condición.
2. Las caídas en los pacientes con Parkinson pueden ser causadas por diferentes síntomas, y nada en la técnica citada indica que alguna única terapia con fármacos necesariamente mejore todos los posibles síntomas de la enfermedad de Parkinson.
3. Un paciente con Parkinson que presente un síntoma que no esté siendo controlado por la terapia con fármacos principal sería tratado por un médico como una subpoblación independiente de pacientes con Parkinson en general.
4. El examinador no ha citado nada en la técnica que indique que la inestabilidad postural es un síntoma de la enfermedad de Parkinson que es necesariamente mejorado a través de la administración de cualquier fármaco conocido por mejorar cualquiera de los síntomas remanentes de la condición.
5. El examinador no ha citado nada en la técnica que indique que los pacientes con Parkinson que presentan un bloqueo en la marcha u OH necesariamente también presentan el síntoma de inestabilidad postural.
6. El examinador no ha citado nada en la técnica que indique que el tratamiento de boqueo en la marca u OH en un paciente con Parkinson necesariamente trate cualquier otro síntoma que puede estar siendo presentado por el paciente con Parkinson.
7. El examinador no ha citado nada en la técnica que revele el uso de droxidopa para tratar la inestabilidad postural en pacientes con Parkinson o cualquier otra población de pacientes.

Los Solicitantes afirman que el examinador ha hecho una conclusión inadecuada en relación con la falta de novedad. La novedad no puede ser evaluada con base en el resultado final del tratamiento reivindicado – esto es, reducir las caídas. El caerse es simplemente un resultado final de una condición. La inestabilidad postural es una de muchas condiciones diferentes que pueden causar caídas en pacientes, y el mero hecho de que se haya revelado que la droxidopa pueda tratar otras condiciones que resulten en caídas de ninguna manera revela que la droxidopa también es efectiva para tratar la condición distinta de la inestabilidad postural. La técnica citada no revela que la administración de droxidopa a pacientes con bloque en la marcha o a pacientes con OH proporcionó cualquier efecto diferente al tratamiento posible del bloque en la marcha y el tratamiento de la OH. Debido a que la inestabilidad postural no define una población válida de pacientes que pueda ser separada de los pacientes que presentan un bloqueo en la marcha u OH, y debido a que la técnica citada en

ningún lugar revela que la droxidopa pueda ser utilizada para tratar la inestabilidad postural, no puede alegarse de manera apropiada que la presente invención carezca de novedad en relación con cualquiera de D1 a D5.

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

Nivel inventivo

El examinador ha alegado una falta de nivel inventico con base principalmente en el alegato incorrecto de que las presentes reivindicaciones carecen de novedad. Tal como se discutió anteriormente, sin embargo, ninguna de D1 a D5 revela todos y cada uno de los aspectos de las presentes reivindicaciones, ya sea de manera expresa o implícita.

Los Solicitantes reconocen que la técnica anterior revela que la droxidopa puede ser administrada a pacientes que presentan OH y a pacientes con Parkinson que presentan un bloqueo en la marcha. Los Solicitantes afirman, sin embargo, que la técnica como un todo no llevaría a una persona versada a la materia a concluir que la droxidopa sería efectiva para tratar a pacientes con Parkinson que sufran de inestabilidad postural.

La OH es una condición muy diferente a la inestabilidad postural y se relaciona con la incapacidad del cuerpo de regular de manera apropiada la presión arterial. Aunque los pacientes con OH se caen, esto se debe a que la baja rápida en la presión arterial después de pararse causa mareo. La inestabilidad postural no está relacionada con la regulación de la presión arterial, y el examinador no ha señalado nada en la técnica citada que indique que la regulación de la presión arterial y la inestabilidad postural compartan etiologías similares y, por consiguiente, que se beneficien de terapias similares. La persona versada en la materia que busque mejorar la inestabilidad postural no estaría motivada a utilizar la droxidopa simplemente porque la droxidopa también es utilizada para tratar la OH.

De manera similar, el uso de droxidopa en el tratamiento del bloqueo en la marcha en pacientes con Parkinson no necesariamente le sugeriría a la persona versada en la materia que la droxidopa es útil en el tratamiento de la inestabilidad postural. Tal como se indicó con anterioridad, la droxidopa es solo una terapia complementaria en pacientes con Parkinson, y la técnica citada únicamente sugiere su eficacia en el tratamiento del único síntoma del bloqueo en la marcha. Por lo tanto, no existe, en general, ninguna motivación para administrar droxidopa a cualquiera y a todos los pacientes con Parkinson.

Tal como se anotó con anterioridad, la eficacia de la droxidopa en el tratamiento del bloqueo en la marcha ha sido cuestionada. Mientras que una persona versada en la materia puede reconocer que la droxidopa puede ser efectiva para tratar el bloqueo en la marcha, la técnica no respalda ninguna aplicación amplia de la droxidopa para mejorar cualquier otro síntoma de la enfermedad de Parkinson. De igual manera, el examinador no ha señalado ninguna prueba en la técnica que muestre que la terapia

(71)

de droxidopa haya sido efectiva en el tratamiento de ningún otro síntoma de la enfermedad de Parkinson.

La presente solicitud incluye datos de pruebas que indican que la administración de droxidopa a pacientes con Parkinson sí mejoró la inestabilidad postural. Esto se encuentra resaltado por la importancia de las mediciones subjetivas de éxito, principalmente la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr y la puntuación en la UPDRS. En particular, la escala de evaluación de la escala de Hoehn y Yahr está fuertemente inclinada hacia la inestabilidad postural como el índice principal de la severidad de la enfermedad. Por consiguiente, las mejoras en la puntuación de Hoehn y Yahr (según se ven en el ejemplo de la presente memoria descriptiva) pueden ser vistas como un fuerte indicador de que las mejoras en la inestabilidad postural son subyacentes a la reducción en las caídas que se observaron en el estudio.

Solicitante: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No. PCT/U520 13/023828
Fecha de presentación internacional: 30 de enero de 2013

CONCLUSIÓN

A luz de lo anterior, los Solicitantes afirman que las objeciones pendientes deben ser retiradas. La inestabilidad postural es un síntoma distintivo de la enfermedad de Parkinson, y la técnica citada en ninguna parte sugiere que las intervenciones farmacológicas para otros, síntomas diferentes de la enfermedad de Parkinson inherentemente tratan la inestabilidad postural. En particular, la técnica citada no revela que la droxidopa puede ser efectiva para tratar de la inestabilidad postural.

Los Solicitantes han reconocido que una subpoblación de pacientes con Parkinson es el grupo de pacientes cuya inestabilidad postural que resulta en caídas no es necesariamente controlada a través de la administración de levodopa. Como una solución al problema, los Solicitantes han encontrado que la droxidopa puede evitar las caídas que surgen de la inestabilidad postural en pacientes con Parkinson. La técnica citada no sugiere que la droxidopa es un tratamiento efectivo para la inestabilidad postural. Aunque la técnica citada enseña que la droxidopa mejora la OH y puede ser útil en el bloqueo de la marcha, la técnica no sugiere que la inestabilidad postural en particular pueda ser tratada a través de la administración de droxidopa. Por otro lado, la presente memoria descriptiva presenta datos experimentales que muestran que la terapia con droxidopa fue efectiva para reducir las caídas en pacientes con Parkinson, y la reducción en las caídas estuvo correlacionada con las mejorías en la inestabilidad postural, tal como se evidencia a través de las puntuaciones mejoradas en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr. Los Solicitantes firman que esto respalda la presencia de nivel inventivo.

Todos los puntos planteados por la ISA en la primera Opinión Escrita han sido entonces tratados a través unas modificaciones claras y apropiadas a las reivindicaciones de la solicitud pendiente y los comentarios anteriores. Por consiguiente, solicitamos de manera respetuosa que un Reporte Preliminar Internacional sobre la Patentabilidad favorable indique los mismos.

Respetuosamente,
Firmado por firma ilegible
Ryan W. Cagle
Abogado del Solicitante

WOMIBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP
P.O. Box 7037
Atlanta, GA 30357-0037
Tel: Oficina de Raleigh (919) 755-2100
Fax: Oficina de Raleigh (919) 755-2150
Número de expediente del solicitante: C63756 1260WO (0135.2)

****

Número de expediente del solicitante: C63756 1260WO (0135.2)

REIVINDICACIONES:

1. Un método para mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP), el método comprende administrar una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma al paciente con EP, en donde la inestabilidad postural mejorada está definida por lo menos por uno de los siguientes:

Una reducción en las caídas tal cual evidenciada por una reducción posterior a la administración en el número medio de caídas por paciente por semana en comparación con un número medio de punto de referencia de caídas por paciente por semana antes de la administración de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma;

Una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia indicativa de la inestabilidad postural, y una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia; y

Una puntuación en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) de punto de referencia indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana es reducido por lo menos en 20%.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el número medio posterior a la administración de caídas por paciente por semana es reducido por lo menos en 50%.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el número de caídas es identificado con base en reportes dados por el paciente o por el cuidador del paciente.

5. El método de la reivindicación 1, en donde antes de la administración, el paciente con EP se cae de manera recurrente.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el paciente con EP ha experimentado una media de por lo menos 0.2 caídas por semana a lo largo de un periodo de por lo menos seis semanas antes de la administración.

7. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.2 puntos.

8. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.3 puntos.

9. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración ha mejorado por menos en 0.4 puntos.

10. El método de la reivindicación 1, en donde la mejoría en la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está definida por lo menos por uno de los siguientes:

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 4.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 4.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 3.0;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.8;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.2;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.5;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.3;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 2.0;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.8;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.5;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.2; o
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es mayor que 1.8 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es menor que 1.0.

11. El método de la reivindicación 1, en donde la mejoría en la puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr está definida por lo menos por uno de los siguientes:

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.5 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 4 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 3.0 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.5 o menor;
La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 3.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor;

La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 2.0 o menor; La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor; La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.5 o menor; La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 2.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.5 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 1.0 o menor; o La puntuación de Hoehn y Yahr del punto de referencia es de por lo menos 1.0 y la puntuación de Hoehn y Yahr posterior a la administración es de 0.5 o menor.

12. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 5 puntos.

13. El método de la reivindicación 1, en donde la puntuación en la UPDRS posterior a la administración ha mejorado por lo menos por 10 puntos.

14. El método de la reivindicación 1, en donde el síntoma es un síntoma motor.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el síntoma motor está relacionado con caídas recurrentes en el paciente con EP.

16. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el paciente con EP además sufre de hipotensión ortostática neurogénica (NOH).

17. El método de la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, el cual además comprende administrar uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el uno o más agentes activos adicionales son administrados con la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o

profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma en una única composición farmacéutica.

19. El método de la reivindicación 17, en donde el uno o más agentes activos adicionales son administrados de manera separada de la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación sostenida.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación controlada.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en una forma de liberación inmediata.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma son administrados en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la inestabilidad postural no ha respondido a la terapia con levodopa.

25. Una composición que comprende una cantidad efectiva de droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en mejorar la inestabilidad postural en un paciente con enfermedad de Parkinson (EP) que presente síntomas de inestabilidad postural, definida por lo menos por uno de los siguientes:

Una reducción en las caídas;

Una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr de punto de referencia indicativa de la inestabilidad postural, y una puntuación en la escala de evaluación de Hoehn y Yahr posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia; y

Una puntuación en la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) de punto de referencia indicativa de síntomas motores o no motores relacionados con la EP, y una puntuación en la UPDRS posterior a la administración para el paciente que ha mejorado en comparación con la puntuación del punto de referencia.

26. La composición de la reivindicación 25, en donde la composición además comprende uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la DOPA descarboxilasa, compuestos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, compuestos inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos inhibidores de la colinesterasa, y combinaciones de los mismos.

27. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25 o la reivindicación 26, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación sostenida.

28. La composición de la reivindicación 25 o 26, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación controlada.

29. La composición de la reivindicación 25 o 26, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma están en una forma de liberación inmediata.

30. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en donde la droxidopa o un éster, amida, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma está en la forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida en el isómero L-treo.

IMPROVING POSTURAL STABILITY AND INCIDENT FUNCTIONS IN PATIENTS

FIELD OF THE DISCLOSURE

The present application is directed to compositions, systems, and methods for improving postural stability in patients. More particularly, the compositions, systems, and methods of the application comprise the administration of droxidopa to the patients. Further, the application is directed to improving functions incident to postural stability, including the ability to stand, remain standing, and resist falls.

BACKGROUND

Falls are a prominent cause of unintentional injury that can affect many patient populations. In particular, falling can be co-morbid with various chronic illnesses, particularly illnesses that can be characterized by postural instability.

Parkinson's disease ("PD") is an example of a chronic illness where falls can be a major incapacitating feature of the condition, although the epidemiology of falls in PD is largely unknown within the art. See Bloem et al. (2001) *J. Neurol, 248*: p. 950-958, which is incorporated herein by reference. Testing has indicated that falls are very common among PD patients, even relatively early in the course of the disease. Estimates show that between 40% and 70% of PD patients fall each year, with one third falling repeatedly. See Balash et al. (2005) *J. Neurol., 252*: 1310-1315, which is incorporated herein by reference. Moreover, the incidence of falls may be even greater than previously recognized because of underreporting and/or a so-called "amnesia for falls" that may occur in PD patients that are cognitively impaired.

Testing data has indicated elimination of external fall hazards (e.g., stairways, crowded furniture, etc.) may eliminate only a minority of falls in PD patients because such patients tend to suffer from a high proportion of intrinsic falls that are unrelated to environmental hazards. In their testing, Bloem et al. found that patients commonly had center of mass falls (most often while turning around), which suggests that an underlying balance disorder caused most falls. In testing by Ashburn et al. (2008) *Disability and Rehabilitation, 30*(16): 1205-1212, which is incorporated herein by reference, use of fall diaries by PD patients indicated that 45% of falls occurred when the patient was walking, turning, stepping up or down, or carrying something from one place to another; 32% of falls occurred when the patient was standing, such as when bending toward or reaching for an object, washing, dressing, or completing another everyday task; 21% of falls occurred when a patient was transferring, such as to or from a seat, car, bed, or toilet; and 2% of falls occurred when patients slipped unintentionally out of a chair or rolled out of bed. The testing indicated that the underlying cause for most falls from standing (69%) was loss of balance. On the other hand, freezing, festination, or a leg not moving as expected only accounted for about 5% each of the recorded falls. In still another test by Matinolli et al. (2011) *Acta. Neurol. Scand., 123*: 193-200, which is incorporated herein by reference, 25% of recurrent fallers in a two year follow up exhibited freezing of gait; however, 51% of the recurrent fallers reported falling unrelated to freezing of gait. Further, 59% of the recurrent

fallers suffered from neurogenic orthostatic hypotension ("NOH"), and 47% of non-recurrent fallers suffered from NOH. The testing by Bloem et al. suggested that anti-Parkinson medication did not reduce balance problems since two-thirds of falls in the study occurred when patients considered their symptoms to be well controlled (e.g., with levodopa and/or a dopamine agonist, such as apomorphine). This is consistent with the study by Matinolli et al., wherein 86% of recurrent fallers were taking levodopa as an anti-Parkinson medication. Matinolli et al. concluded that recurrent fallers showed increased postural sway when compared to non-recurrent fallers, and other studies have suggested that postural instability in PD is resistant to conventional pharmacotherapy. See Bloem et al. (1996) *Mov. Disord., 11*: 509-521; Bonnet et al. (1987) *Neurology, 37*: 1539-1542; and Klawans, HL (1986) *Mov. Disord., 1*: 187-192, all of which are incorporated herein by reference.

In particular, in a test by Koller et al. (1989) *Clin. Neuropharmacol., 2*: 98-105, which is incorporated herein by reference, 38% of PD patients fell, and 13% fell more than once per week. Postural hypotension was uncommon and did not correlate to falling in this study; however, falling did correlate to postural instability, bradykinesia, and rigidity but not with tremor. Frequency of falling in this test was correlated only to the severity of postural instability in PD. Moreover, frequent fallers and postural instability were not changed by dopaminergic therapy, although some fallers with gait difficulties and bradykinesia were improved with levodopa therapy. The conclusion of this study was that frequent falling is caused by postural instability, that such instability is not reversible with dopaminergic therapy (e.g., levodopa), and falling in PD generally does not respond well to drug therapy.

Although levodopa has been used for many years as a therapy for PD patients, some symptoms of PD have been recognized to be non-responsive to levodopa therapy, and this may be ascribed to wide neurodegeneration other than of dopamine neurons. Since levodopa therapy does not provide a significant effect on all symptoms of PD, previous research has been carried out to find alternative therapies. For example, Narabayashi et al. (Proc. Japan Acad., 57, Ser. B, No.9, 351-354(1981)) postulated that some symptoms of PD might be due to dysfunction of the norepinephrine nerve system. To activate the norepinephrine nerve system, droxidopa was administered to PD patients suffering from "freezing of gait", and a beneficial effect was reported. Further studies led to approval of droxidopa for use in Japan (see Narabayashi et al., "clinical evaluation" vol. 15 (No. 3) 423 - 457(1987): Clin. Eval., 15: 423 - 457, 1987, Oct.). However, the efficacy rate of droxidopa in freezing of gait was not necessarily high in the reported studies. In the Societas Neurologica Japonica PA disease guideline, therefore, droxidopa is regarded as a medicament to be optionally tried in PD patients. Nevertheless, the effectiveness of droxidopa in freezing of gait has been previously questioned (see Quinn et al., "Acute administration of DL-threo DOPS does not affect the freezing phenomenon in parkinsonian patients", *Neurology*, 1984, 34:149).

Reduction in falls is desirable because of the high rate of adverse consequences including soft tissue injuries, broken bones, and fear of future falls, which can lead to self-imposed restriction of physical activity and even social isolation. Accordingly, there remains a need in the art for further

interventions for reducing falls, particularly in PD patients, and more particularly for interventions that are safe and easily introduced to a wide patient population, such as a drug therapy.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compositions, systems, and methods for reducing falls in patients, particularly patients with a history of falls and/or patients with an underlying disease or condition that causes a tendency or propensity for falls. More particularly, patients subject to the present invention can include patients subject to characterization of the severity of a falls-related condition. For example, patients that may be treated according to the present invention include Parkinson's disease ("PD") patients, and the severity of the PD can be characterized by rating scales, such as the Hoehn and Yahr rating scale and versions of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale ("UPDRS").

The compositions, systems, and methods of the invention specifically can comprise administration of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof, or a pharmaceutical composition comprising droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof. The compositions, systems, and methods generally can comprise droxidopa as the sole active agent. In the alternative, the droxidopa can be administered in combination with one or more further pharmaceutically active compounds.

Although the present invention may be described herein in relation to treatment of PD patients, it is understood that the compositions, systems, and methods for reducing falls in patients can extend to any patient or patient population suffering from a disease or condition wherein recurrent falls are a characteristic thereof. Since recurrent falls is a recognized symptom of PD, particularly in PD patients suffering from neurogenic orthostatic hypotension ("NOH"), the present disclosure particularly describes the invention in relation to this condition or combination of conditions. It is intended, however, that the present subject matter encompasses further conditions, as noted above.

In certain embodiments, the invention can provide a method of reducing falls in a PD patient, particularly a PD patient suffering from NOH. Specifically, the method can comprise administering to the patient an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof. Such reduction of falls may be shown by a post-administration reduction in the mean number of falls per patient per week as compared to a baseline mean number of falls per patient per week before administration of the droxidopa. For example, the post-administration mean number of falls per patient per week may be reduced by at least 20%, by at least 50%, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein. The number of patient falls may be identified based upon self reporting by the patient, such as via an electronic diary.

In some embodiments, the reduction of falls can be accompanied by a reduction in postural instability. In particular, the reduction in postural instability may be identifiable via a recognized rating scale in the field. For example, the reduction in postural instability may be shown by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to a

baseline Hoehn and Yahr rating scale score before administration of the droxidopa. Specifically, the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score may be improved by at least 0.2 points, at least 0.3 points, at least 0.4 points, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein.

As another example, the reduction of falls may be accompanied by a reduction in the severity of PD-related motor and/or non-motor symptoms as measured by the UPDRS scale. Specifically, such reduction in falls may be shown by a UPDRS score for the patient that is improved as compared to a baseline UPDRS score before administration of the droxidopa. More particularly, the post-administration UPDRS score may be improved by at least 4 points, by at least 10 points, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein.

In further embodiments, the invention can provide a method of improving postural instability in a PD patient. More particularly, such improvement can be in a PD patient exhibiting a baseline Hoehn and Yahr rating scale score that is indicative of postural instability. A minimum score indicative of postural instability, for example, may be a score of at least 0.5, at least 1.0, or another value as otherwise described herein. The method specifically can comprise administering to the patient an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof. Preferably, the administration is such that a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient is improved as compared to the baseline score. For example, such score may be improved by at least 0.2 points, at least 0.3 points, at least 0.4 points, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein.

In still other embodiments, the invention can provide a method of improving the severity of motor and/or non-motor symptoms in a PD patient, particularly a PD patient exhibiting a baseline UPDRS score indicative of PD-related motor and/or non-motor symptoms. Such method can comprise administering to the patient an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof. Preferably, administration is such that a post-administration UPDRS score for the patient is improved as compared to the baseline score. The UPDRS score specifically may be improved by at least 5 points, by at least 10 points, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein.

In some embodiments, the compositions, systems, and methods of the invention can comprise the use of droxidopa in some combination with one or more additional active agents. Any further active agent recognizable as appropriate for administration to a patient suffering from recurrent falls, such as a PD patient, more particularly a PD patient suffering from NOH, could be combined with droxidopa according to the present invention. In specific embodiments, exemplary active agents for such combination can include DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

When one or more additional active agents are used with the droxidopa according to the present invention, the one or more additional active agents, in some embodiments, can be administered with the droxidopa in a single pharmaceutical composition. In other embodiments, the one or more additional active agents can be administered separately from the droxidopa. The form in which the

active agents are administered also can vary according to the invention. For example, in certain embodiments, the droxidopa can be administered in a sustained release form, a controlled release form, or an immediate release form. In other embodiments, the droxidopa specifically may be administered in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer. Even further forms for administration are envisioned, as otherwise disclosed herein.

In further embodiments, the present disclosure can provide a composition comprising an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof for use in improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient exhibiting symptoms of postural instability. More particularly, the improved postural instability can be defined by a reduction in falls. In further embodiments, the postural instability can be defined by a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and the improvement in the postural instability can be defined by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score. In further embodiments, the postural instability can be defined by a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and the improvement in the postural instability can be defined by a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score. Such compositions further can comprise one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof. Moreover, the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof can be in a sustained release form, a controlled release form, or an immediate release form. In particular, droxidopa can be in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Having thus described the invention in general terms, reference will now be made to the accompanying drawings wherein:

FIG. 1 is a graph illustrating the total number of patient falls in the study described in Example 1;

FIG. 2 is a graph illustrating the number of falls per patient per week in the study described in Example 1;

FIG. 3 is a graph illustrating the cumulative distribution of patient falls over time in the study described in Example 1:

FIG. 4 is a graph illustrating the number of patient falls by week reported in the study described in Example 1 as a sensitivity analysis of the full analysis set with the two patients with the highest number of falls excluded from each treatment group;

FIG. 5 is a graph illustrating the number of patient falls by week reported in the study described in Example 1 as a sensitivity analysis of the full analysis set with the five patients with the highest number of falls excluded from each treatment group;

FIG. 6 is a graph illustrating the cumulative distribution of patient falls reported in the study described in Example 1 when the first 10 days of treatment are excluded;

FIG. 7 is a graph illustrating the change from baseline in Hoehn and Yahr rating scale scores at the end of the study described in Example 1;

FIG. 8 is a graph illustrating the change from baseline in MDS-UPDRS scores at the end of the study described in Example 1;

FIG. 9 is a graph illustrating the number of falls per patient per week in the study described in Example 2; and

FIG. 10 is a graph illustrating the number of patient falls by week reported in the study described in Example 2 as a sensitivity analysis of the full analysis set with the two patients, five patients, or 10 patients with the highest number of falls excluded from each treatment group.

DETAILED DESCRIPTION

The invention now will be described more fully hereinafter through reference to various embodiments. These embodiments are provided so that this disclosure will be thorough and complete, and will fully convey the scope of the invention to those skilled in the art. Indeed, the invention may be embodied in many different forms and should not be construed as limited to the embodiments set forth herein; rather, these embodiments are provided so that this disclosure will satisfy applicable legal requirements. As used in the specification, and in the appended claims, the singular forms "a", "an", "the", include plural referents unless the context clearly dictates otherwise.

The present invention provides compositions, systems, and methods for use in treating a symptom of PD, particularly in treating abnormal postural instability, and more particularly for reducing falls in patients. An occurrence that constitutes a "fall" according to the present invention may follow the World Health Organization definition of "inadvertently coming to rest on the ground, floor or other lower level, excluding intentional change in position to rest in furniture, wall or other objects." See World Health Organization: WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age (2007), which is incorporated herein by reference. In specific embodiments (such as in relation the Example appended hereto), a fall can be defined as an individual unexpectedly coming to rest on the ground, floor, or just a lower level than where the individual started. In further embodiments, a fall alternatively may be defined as any of the following:

> "unintentionally coming to the ground or some lower level and other than as a consequence of sustaining violent blow, loss of consciousness, sudden onset of paralysis as in stroke or an epileptic seizure," (see Gibson et al. (1987) *Danish Medical Bulletin 24* (Suppl 4): p. 1-24, which is incorporated herein by reference);
>
> "a fall is a sudden, unintentional change in position causing an individual to land at a lower level, on an object, the floor, of the ground, other than as a consequence of a sudden onset of paralysis, epileptic seizure, or overwhelming external force," (see Feder et al. (2000) *British Medical Journal 321*: p. 1007-1011, which is incorporated herein by reference);

"unintentionally coming to rest on the ground, floor, or other lower level" (see Wolf et al. (1996) *Journal of the American Geriatrics Society, 44*: p. 489-497, which is incorporated herein by reference); or

"an unexpected loss of balance resulting in coming to rest on the floor, the ground or an object below knee level," (see Lach et al. (1991) *Journal of the American Geriatrics Society, 39*: p. 197-202, which is incorporated herein by reference).

Any individual that is upwardly mobile is subject to falling. As noted above, however, certain patient populations can be characterized by an increased risk of falls and/or an increased incidence of falls. Such "increased" risk and/or incidence would be understood to be relative to the random occurrences of falls in average adult individuals that do not suffer from any disease or condition that increases risk and/or incidence of falls. Specifically, although such average adult individuals may occasionally fall when performing extraordinary physical activities, falls while carrying out normal, daily activities occur only randomly and/or infrequently. On the contrary, recurrent fallers typically experience an on-going disease or condition that triggers falls with an identifiable frequency. For example, a patient suffering from or exhibiting recurrent falls may be described according to a mean number of falls over a specific time period. Specifically, in certain embodiments, a recurrent faller according to the present invention may be a patient experiencing a mean of at least on fall per month, at least two falls per month, at least three falls per month, at least four falls per month, at least five falls per month, at least six falls per month, at least seven falls per month, or at least eight falls per month. In further embodiments, a recurrent faller according to the present invention may be a patient experiencing a mean of at least 0.1 falls per week, at least 0.2 falls per week, at least 0.4 falls per week, at least 0.5 falls per week, at least 0.6 falls per week, at least 0.8 falls per week, at least 1 fall per week, at least 1.2 falls per week, at least 1.4 falls per week, at least 1.5 falls per week, at least 1.6 falls per week, at least 1.8 falls per week, or at least 2 falls per week. In further embodiments, a recurrent faller according to the present invention may be a patient experiencing a mean of 0.1 to 5 falls per week, 0.1 to 4.5 falls per week, 0.1 to 4 falls per week 0.1 to 3.5 falls per week, 0.1 to 3 falls per week, 0.5 to 5 falls per week, 0.5 to 4.5 falls per week, 0.5 to 4 falls per week 0.5 to 3.5 falls per week, or 0.5 to 3 falls per week. Such mean number of falls preferably is defined by the number of falls suffered by the patient over a period of at least two weeks, at least three weeks, at least four weeks, at least five weeks, at least six weeks, at least two months, at least three months, at least four months, at least five months, at least six months, at least seven months, at least eight months, at least nine months, at least 10 months, at least 11 months, or at least one year.

In some embodiments, the compositions, systems, and methods provided by the present invention thus can apply to a generalized patient population, such as any population of patients that are known to be recurrent fallers or any population of patients that exhibit characteristics of recurrent fallers. In other embodiments, the compositions, systems, and methods of the invention can be applied in a prophylactic manner to patients that have not experienced a fall, but have been diagnosed with a condition that increases the likelihood they may experience a fall. In further embodiments, the compositions, systems, and methods of the invention can apply to patient populations wherein falls can

be characterized as being symptomatic of or otherwise relating to a specific underlying cause, such as any population of patients suffering from a group of diseases or conditions for which falls are symptomatic, any population of patients suffering from a specific disease or condition for which falls are symptomatic, or any population of patients exhibiting a physical manifestation of a disease or condition wherein the physical manifestation is related to falls. In certain embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to patients exhibiting postural instability. In other embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to patients suffering from Parkinson's disease ("PD"). In particular embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to PD patients exhibiting abnormal postural instability. In specific embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to PD patients suffering from neurogenic orthostatic hypotension ("NOH"). In more specific embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to PD patients suffering from NOH and exhibiting postural instability. In further embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to patients suffering from PD-related motor symptoms and/or PD-related non-motor symptoms.

In certain embodiments, the compositions, systems, and methods of the invention particularly can be useful for reducing falls specifically in PD patients. As noted previously, falls are a recognized and often incapacitating consequence of PD that is intrinsic to the disease and not typically remedied through elimination of environmental hazards.

The typically recognized cardinal motor symptoms of PD include tremor at rest, rigidity, akinesia (or bradykinesia), and postural instability (as well as flexed posture and freezing). Further PD-related motor symptoms can include hypomimia, dysarthria, dysphagia, sialorrhoea, decreased arm swing, shuffling gait, festination, difficulty arising from a seated position or turning in a lying position, micrographia, difficulty or slowness in carrying out daily living activities (e.g., hygiene, feeding, etc.), glabellar reflex, blepharospasm, dystonia, striatal deformity, scoliosis, and camptocormia.

Although various PD-related motor symptoms may increase a risk of tripping or losing one's footing, it is interesting to note that the testing already described above has indicated that recurrent falls in PD patients is strongly correlative to postural instability. Moreover, such testing generally has indicated that dopaminergic pharmacological interventions have been deemed ineffective in preventing or reducing falls in PD patients, particularly PD patients exhibiting postural instability as a motor symptom of the disease.

Patients suffering from PD also can exhibit non-motor symptoms. Such symptoms can include cognitive impairment, bradyphrenia, tip-of-the-tongue phenomenon, depression, apathy, anhedonia, fatigue, anosmia, ageusia, pain, paresthesia, dysautonomia (including orthostatic hypotension, constipation, urinary and sexual dysfunction, hyperhidrosis, and seborrhea), and sleep disorders (including REM behavior disorder, vivid dreams, daytime drowsiness, sleep fragmentation, and restless leg syndrome).

In embodiments wherein the invention provides for reducing falls in patients, the reduction can be defined by a post-administration reduction in the mean number of falls per patient per unit of time as compared to a baseline mean number of falls per patient per unit of time before treatment according

to the invention. For example, a unit of time may be measured in hours, days, weeks, months, or years. Mean number of falls may be characterized in any of the foregoing discussed methods, including any further applicable methods in the field. In specific embodiments, the post-administration mean number of falls per patient per unit of time can be reduced by at least 5%, at least 10%, at least 15%, at least 20%, at least 25%, at least 30%, at least 35%, at least 40%, at least 45%, or at least 50%. In other embodiments, the reduction may be more specifically quantified. For example, the mean number of falls per patient per unit of time may be reduced from at least 3.0 falls to less than 2.5 falls, from at least 3.0 falls to less than 2.0 falls, from at least 3.0 falls to less than 1.5 falls, from at least 3.0 falls to less than 1.0 falls, from at least 3.0 falls to less than 0.5 falls, from at least 2.5 falls to less than 2.0 falls, from at least 2.5 falls to less than 1.5 falls, from at least 2.5 falls to less than 1.0 falls, from at least 2.5 falls to less than 0.5 falls, from at least 2.0 falls to less than 1.5 falls, from at least 2.0 falls to less than 1.0 falls, from at least 2.0 falls to less than 0.5 falls, from at least 1.5 falls to less than 1.0 falls, from at least 1.5 falls to less than 0.5 falls, or from at least 1.0 falls to less than 0.5 falls.

The number of falls suffered by a patient or population of patients can be identified using any useful means in the art, specifically self reporting by the patient – e.g., via an electronic diary. Accordingly, in various embodiments, the invention may be defined in relation to the method by which data for evaluating effectiveness is gathered. For example, the number of falls a patient suffers over a defined time period may be established using self-reporting by the patient or patients.

One method that could be used according to the invention is periodic questionnaires wherein patients (or their informed caregivers) are asked to recall if and how many times the patient has fallen over the defined unit of time. Although this is a useful method, it should be noted that such periodic gathering of data can be prone to under-reporting or over-reporting fall occurrences.

Paper diaries or paper calendars for use in collecting self-reported data on falls can be particularly beneficial because such means relies upon prospective data collection rather than retrospective collection. Thus, paper diaries or calendars recently have been described as the gold standard for self-reported data collection. See Hannan et al. (2010), *American Journal of Epidemiology, 171*: p. 1031-1036, which is incorporated herein by reference. Such means, however, may be considered somewhat rudimentary in light of technological advances in electronic data collection.

Electronic daily diaries for data collection are believed to be superior to existing paper instruments because of the ability to capture data in "real time", overcome handwriting difficulties often encountered by PD patients, reduce risk of lost data, and allow for increased integrity through reliable and accurate data. Electronic diaries can include time stamps, reminder functions, and the ability to monitor for compliance as soon as data are entered. Because of these and other advantages, patient compliance for timely completion of study procedures has been observed to be approximately 90% for electron diaries. See Hufford and Shields (April 2002), *Applied Clinical Trials*: p. 46-56, http://www.ACTmagazine.com, which is incorporated herein by reference.

A number of rating scales are used for the evaluation of impairment and disability in patients with PD. Two such scales are particularly useful for defining the efficacy of the present invention,

particularly because of the recognized relationship between postural instability and falls in PD patients, as well as the effect of other PD-related motor symptoms and PD-related non-motor symptoms on falls in PD patients.

The Hoehn and Yahr staging scale is based on the two-fold concept that the severity of overall parkinsonian dysfunction relates to bilateral motor involvement and compromised balance/gait. See Goetz et al. (2004) *Movement Disorder Society, 19*(9): p. 1020-1028, which is incorporated herein by reference. Thus, the Hoehn and Yahr rating scale is heavily weighted towards postural instability as a primary index of disease severity. As a result, improvements in a PD patient's Hoehn and Yahr rating scale score can serve as a highly useful measure of the effect of treatment in relation to problems associated with motor involvement, compromised balance/gait, and particularly postural instability, such as falls. As reported by Goetz et al., studies of objective and quantitative motor impairment tests and assessments of tasks involved in daily living have identified significant correlations between objective motor performance and Hoehn and Yahr rating scale score. In many instances, progression on the Hoehn and Yahr scale can be a determining factor for initiation of dopaminergic treatments – i.e., levodopa treatment; levodopa treatment has been found to prolong latencies to successive stages on the Hoehn and Yahr scale. Interestingly, few treatments have been shown to positively affect the Hoehn and Yahr score in PD patients. Even with drug treatment of PD that otherwise leads to clinically pertinent improvements, Hoehn and Yahr scale scores do not regularly revert to a lower stage. Moreover, some studies of modern dopaminergic therapies find the percentages of patients reaching the higher stages of the Hoehn and Yahr scale over 10 years to be similar to figures from the pre-levodopa era. Thus, it appears that common PD drug therapies have not previously been shown to positively affect the Hoehn and Yahr scale score, and few treatments, in fact, have been shown to provide Hoehn and Yahr scale score reversion. Accordingly, a statistically significant improvement in the Hoehn and Yahr scale score for a PD patient as a result of a specific treatment can be a surprising indicator of efficacy of the treatment beyond what would normally be expected in the art.

Thus, in further embodiments, the invention can encompass methods of improving postural instability in PD patients. Specifically, the PD patients can be characterized as those exhibiting a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of postural instability. In such methods, efficacy may be evidenced by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to a baseline score taken prior to treatment according to the invention.

The compositions, systems, and methods of the present invention more particularly can provide improvement in the Hoehn and Yahr rating scale of a patient, particularly a PD patient, more particularly a PD patient exhibiting postural instability, and even more particularly a PD patient having NOH and also exhibiting postural instability. In such embodiments, the invention can be characterized as reducing falls in the specific patient or patient population, reducing incidence of falls in the specific patient or patient population, or improving postural instability in the specific patient or patient population. In other embodiments, the invention can be characterized specifically as improving the Hoehn and Yahr rating scale score of the specific patient or patient population. In some embodiments, the patient or patient population may be characterized as exhibiting a specific baseline Hoehn and Yahr

rating scale score, and such score may be further characterized as being indicative of postural instability. Although postural instability is a characterizing feature for categorizing a patient to fall within a specific stage of the Hoehn and Yahr rating scale, data indicates that the Hoehn and Yahr staging categories should not be strictly applied based upon the stage indicator nomenclature. Blaszczyk et al. ("Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease," published online July 4 , 2007, http://www.cmich.edu/chp/Documents/college_of_health_professions/Clinic/bridges/Assessment%20of%20postural%20instability%20in%20patients%20with%20parkinsons%20disease.pdf, which is incorporated herein by reference) carried out testing showing that PD patients with Hoehn and Yahr rating scale scores in the 1-3 range exhibited notable postural instability with recurrent falls. Such testing specifically determined that increased mediolateral sway and sway area while standing with eyes closed are characteristic of parkinsonian postural instability (evident in patients with Hoehn and Yahr rating scale scores across the entire tested range) and is correlative of falls unrelated to freezing. Blaszczyk et al. specifically pointed out that their results confirmed that the deterioration of postural stability control is a continuous process that starts with the onset of the disease, yet efficient compensatory mechanisms can obscure the resulting deficits until late stages of the disease when the compounding effects culminate in an increased recurrence of falls. Thus, Hoehn and Yahr rating scale scores less than 3.0 still can be viewed as being indicative of postural instability, and improvements in postural stability evidenced by an improvement in the Hoehn and Yahr rating scale score as an effect of pharmacological intervention according to the invention is not believed to have yet been shown in the art.

Typically, the Hoehn and Yahr rating scale score is valued between 1 and 5 in 0.5 or 1.0 unit increments. Multiple scorings for an individual patient can be averaged to achieve a mean along a continuous 0-5 scale. Likewise, scorings for a population of patients can be averaged to achieve a mean for the population along a continuous 0-5 scale. Thus, the invention can be characterized such that the post-treatment (or post-administration) Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.2 units, at least 0.3 units, at least 0.4 units, at least 0.5 units, at least 0.6 units, at least 0.7 units, at least 0.8 units, at least 0.9 units, or at least 1.0 units. Even greater improvements may be achieved according to the invention. In other embodiments, the invention can be characterized as improving the Hoehn and Yahr rating scale score for a PD patient by whole units – i.e., by at least 0.5 units, at least 1 unit, at least 1.5 units, or at least 2 units. In further embodiments, the invention can be characterized as improving the Hoehn and Yahr rating scale staging for a PD patient from a pre-treatment (or baseline) stage to a post-treatment stage that is lesser in value. Such improvement can be defined as any of the following: the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 4.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 4.0; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 3.0; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.8; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3 and the post-administration Hoehn and Yahr score is

less than 2.2; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.3; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2; or the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.0. In still other embodiments, such improvement can be defined as any of the following: the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less; or the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 0.5 or less.

The Unified Parkinson's Disease Rating Scale ("UPDRS") is a well established scale for assessing disability and impairment. Studies making use of the UPDRS to track the progression of PD suggest that the course of PD is not linear and that the rate of deterioration is variable and more rapid in the early phase of the disease and in patients with postural instability and gait difficulty. The UPDRS considers PD-related motor symptoms and PD-related non-motor symptoms in its four component structure (i.e., Part I – mentation, behavior, and mood; Part II – activities of daily living; Part III – motor; and Part IV – complications). Of all available clinical scales for the assessment of parkinsonian motor impairment and disability, the UPDRS is one of the most commonly used instruments, and U.S. and European regulatory agencies have relied on the scale for new drug approvals. Significant improvements in total UPDRS scores, in individual subscales (e.g., Parts II and

III), and in averages of subscale scores obtained during on and off scores among fluctuators have been documented in comparison to placebo. Moreover, UPDRS improvements have been seen in patients with studies around new PD treatments.

The UPDRS is based on a series of questions wherein answers are scored on a zero up scale. Higher scores are indicative of increased severity. Total score can be considered as well as subscale scores. An initial UPDRS score (or baseline score) can be evaluated against a post-treatment (or post administration) score wherein a score reduction can be indicative of a lessening of the severity of the patient's (or population's) PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or PD-related motor and non-motor symptoms. Because the UPDRS score may be evaluated as a whole or on a subscale basis, it is possible to evaluate a UPDRS score as being indicative of PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or PD-related motor and non-motor symptoms. A patient with a UPDRS score of zero (on a subscale or on the test as a whole) would be viewed as not exhibiting any PD-related motor and/or non-motor symptoms (in relation to the subscale or the test as a whole). A score greater than zero can be viewed as being indicative of PD-related motor and/or non-motor symptoms depending upon whether the score is in a subscale or the test as a whole. Higher scores are indicative of greater severity of the PD-related symptoms.

Thus, the compositions, systems, and methods of the invention may be characterized in relation to an improvement of the severity of PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or PD-related motor and non-motor symptoms by comparing the score of a post-treatment (or post-administration) UPDRS test with the score of a pre-treatment (or baseline) UPDRS test for the same patient. In various embodiments, the severity of PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or PD-related motor and non-motor symptoms can be defined as being improved when the post-administration UPDRS score for the patient is improved as compared to the baseline score. In certain embodiments, the improvement can be defined based upon a specific reduction in the UPDRS score. Specifically, the score may be reduced by at least 2 points, at least 4 points, at least 5 points, at least 6 points, at least 8 points, at least 10 points, at least 12 points, at least 14 points, at least 15 points, at least 16 points, at least 18 points, or at least 20 points. Such improvements may relate to the overall UPDRS test score, may relate to the Part I score, may relate to the Part II score, may relate to the Part III score, may relate to the Part IV score, or may relate to any combination of two, or three of the Parts. When the improvement relates to Part III or some combination including Part III, the improvement may be characterized specifically as an improvement in the severity of PD-related motor symptoms. When the improvement relates to a Part or combination of Parts that does not include Part III, the improvement may be characterized specifically as an improvement in the severity of PD-related non-motor symptoms. In further embodiments, the improvement can be defined based upon a percentage change between a post-administration UPDRS score and a baseline UPDRS score. Specifically, the score may be reduced by at least 2%, at least 4%, at least 5%, at least 6%, at least 8%, at least 10%, at least 12%, at least 15%, at least 18%, at least 20%, or at least 25%. Moreover, any improvement as discussed above can relate to the score from a single test for a single patient, the mean of multiple scores for a single patient, or the mean of scores for a population of patients. Thus, the invention

expressly relates to treatment of an individual patient, as well as treatment of a population of patients, as otherwise described herein.

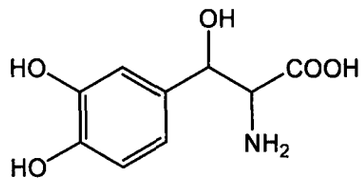
As noted previously, a significant number of PD patients also are afflicted with NOH. Thus, the present invention specifically can relate to treatment of PD patients suffering from NOH. Although NOH itself can be a trigger for falls because of dizziness immediately upon standing, the reduction in falls achieved according to the present invention should not mistakenly be considered to arise from a mere lessening of such dizziness immediately upon standing. Rather, the compositions, systems, and methods of the present invention are believed to improve postural stability in PD patients, and this link is supported by the appended Examples wherein the Hoehn and Yahr rating scale scores of PD patients with NOH improved upon application of the compositions, systems, and methods of the present invention. Since the Hoehn and Yahr rating scale score is recognized to strongly relate to postural instability in PD patients, it is believed that the reduction in falls seen with patients using the compositions, systems, and methods of the present invention, particularly PD patients, including PD patients with NOH, arises from an improvement in postural stability. Although it is not believed to be a requirement for defining the present invention, in some embodiments, the present invention may be characterized as reducing falls in PD patients suffering from NOH wherein the reduction arises from an improvement in postural stability of the PD patient and is not strictly related to improvements in dizziness or other symptoms of NOH that typically occur only within a short window of time upon rising from a lying or seated position. The improvement in postural stability may be expressly characterized by an improvement in the PD patient's Hoehn and Yahr rating scale score from a baseline score (before treatment according to the invention) and a post-treatment score. In some embodiments, this improvement in postural stability may be expressly characterized by an improvement in the PD patient's UPDRS score from a baseline score (before treatment according to the invention) and a post-treatment score, particularly wherein the improvement is exhibited in Part III of the UPDRS.

Similarly, an improvement in a PD patient's UPDRS score can be characteristic of a general improvement in the patient's PD-related motor symptoms, as well as the patient's PD-related non-motor symptoms. As already discussed above, in various embodiments, the invention that can be described as reducing the severity of PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or both PD-related motor and non-motor symptoms as evidenced by a specific reduction in the patient's total UPDRS score (or one, two, or three Parts thereof) from a baseline score before treatment according to the invention and a post-treatment score.

The compositions, systems, and methods of the invention particularly can comprise the use of one or more active agents, which can be administered as one or more pharmaceutical compositions, such as comprising the one or more active agents and one or more pharmaceutically acceptable carriers. Specifically, the compositions, systems, and methods of the invention comprise the use of droxidopa as an active agent.

Droxidopa, is also known as threo-3-(3,4-dihydroxyphenyl) serine, threo-ß,3-dihydroxy-L-tyrosine, (-)-(2S,3R)-2-amino-3-hydroxy-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid, and threo-

dopaserine, as well as the common terms DOPS, threo-DOPS, and L-DOPS. The structure of droxidopa is provided below in Formula (1).



(1)

The compound is optically active and can be provided in various forms, including L-threo-DOPS, D-threo-DOPS, L-erythro-DOPS, and D-erythro-DOPS. The compounds can also exist in the racemic form. The L-threo isomer is generally preferred according to the present invention; however, the invention also encompasses compositions and methods of use incorporating the other forms of droxidopa. Accordingly, as used throughout the present disclosure, the term "droxidopa" is intended to encompass any isolated or purified isomer, or isomer enriched mixture (e.g., the L-threo isomer), as well as the racemic forms of droxidopa. When specifically noted, embodiments of the invention expressly can encompass any of the aforementioned isomers and/or racemic forms of droxidopa. For example, the invention specifically can encompass the use of droxidopa that is in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

Droxidopa is a synthetic amino acid precursor of norepinephrine that is converted directly to norepinephrine via the action of dopa decarboxylase (DDC). Droxidopa has been used to treat neurogenic orthostatic hypotension (NOH) and has been used in treatment of PD patients. Multiple pharmacological activities have been observed with droxidopa, including the following: (1) it is directly converted to 1-norepinephrine by the action of the aromatic L-amino acid decarboxylase which is widely distributed in a living body, and thus has an effect of replenishing norepinephrine; (2) it has limited permeability through the blood-brain barrier into the brain; (3) it specifically recovers norepinephrine activated nerve functions which have decreased in the central and peripheral nervous system; and (4) it shows various actions, as norepinephrine, via the adrenaline receptors in various tissues.

Droxidopa for use according to the invention can be prepared by conventional methods, including methods particularly useful for isolating the L- isomer of droxidopa. See, for example, U.S. Patent No. 3,920,728; U.S. Patent No. 4,319,040; U.S. Patent No. 4,480,109; U.S. Patent No. 4,562,263; U.S. Patent No. 4,699,879; U.S. Patent No. 5,739,387; and U.S. Patent No. 5,864,041, which are incorporated herein by reference.

The present invention also encompasses pharmaceutically acceptable esters, amides, salts, solvates, and prodrugs of droxidopa. In one embodiment, the invention involves use of droxidopa esters that allow for slowed or delayed decarboxylation of droxidopa resulting from hydrolytic or enzymatic degradation of the ester linkage. As would be recognized by one of skill in the art, an ester of droxidopa can be formed by replacing the hydrogen on the carboxylic ester group with any suitable ester-forming group. For example, U.S. Patent No. 5,288,898, which is incorporated herein by

reference, discloses various esters of N-methylphenylserine, including methyl esters, ethyl esters, n-propyl esters, isopropyl esters, n-butyl esters, isobutyl esters, tert-butyl esters, n-pentyl esters, isopentyl esters, n-hexyl esters, and the like, and the present invention encompasses such esters, as well as other esters. Further examples of ester-forming groups that could be used according to the invention are disclosed in U.S. Patent No. 5,864,041, which is incorporated herein by reference in its entirety.

In addition to droxidopa, the compositions, systems, and methods of the invention can encompass the use of further active agents. In particular embodiments, an active agent used in combination with droxidopa comprises one or more DOPA decarboxylase (DDC) inhibitors. DDC catalyzes the decarboxylation of levodopa (L-DOPA or 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine) and 5-hydroxytryptophan (5-HTP) to yield dopamine and serotonin, respectively. Similarly, DDC catalyzes the conversion of droxidopa to norepinephrine. DDC inhibitors prevent the above-noted conversions and are useful in combination with precursor drugs (such as droxidopa) to focus conversion within the central nervous system and thus increase CNS concentration of droxidopa.

Any compound typically recognized as inhibiting or decreasing the activity of DDC can be used according to the present invention. Non-limiting examples of DDC inhibitors useful according to the invention comprise benserazide, carbidopa, difluoromethyldopa, α-methyldopa, and combinations thereof.

The combination of droxidopa with a DDC inhibitor can be particularly beneficial for focusing the effect of the droxidopa in increasing norepinephrine levels. Many DDC inhibitors, such as benserazide and carbidopa, do not enter the central nervous system. Rather, they remain within the periphery where they prevent decarboxylation of compounds (such as levodopa or droxidopa) into the active metabolites (such as norepinephrine). Thus, when a non-CNS DDC inhibitor is administered in combination with droxidopa, the DDC inhibitor prevents decarboxylation of the droxidopa in the periphery and therefore allows more droxidopa to enter the CNS intact. Once within the CNS (and thus segregated from the DDC inhibitor), the droxidopa can be converted to norepinephrine. Accordingly, the combination of a DDC inhibitor with droxidopa can increase the effective ability of the droxidopa to provide norepinephrine within the CNS and thereby reduce the dose of droxidopa necessary to be effective in treatment.

In further embodiments, an active agent used in combination with droxidopa comprises one or more compounds that at least partially inhibit the function of catechol-O-methyltransferase (such compounds being generally referred to as "COMT inhibitors"). Catechol-O-methyltransferase catalyzes the transfer of the methyl group from S-adenosyl-L-methionine to various catechol compounds (*e.g.,* catecholamines), including dopamine, epinephrine, norepinephrine, and droxidopa. The COMT enzyme is important in the extraneuronal inactivation of catecholamines and drugs with catechol structures, and is generally one of the most important enzymes involved in the metabolism of catecholamines and their metabolites. It is present in most tissues, including the peripheral and the central nervous system.

Inhibitors of COMT slow metabolism and elimination of catechol compounds by increasing their half-life. Accordingly, COMT inhibitors can function to increase levels of naturally occurring

catechol compounds, as well as alter the pharmacokinetics of administered catechol compounds (such as L-ß-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), an immediate precursor of dopamine, generally used for symptomatic treatment of Parkinson's disease). Inhibitors of COMT can act peripherally (such as the compound entacapone), while others (such as tolcapone) are capable of crossing the blood-brain barrier and thus acting centrally and peripherally.

Any compound generally recognized as being a COMT inhibitor can be used as an additional active agent according to the invention. Non-limiting examples of COMT inhibitors useful according to the invention include the following: [(E)-2-cyano-N,N-diethyl-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)propenamide], also called entacapone (COMTAN®); 4-dihydroxy-4'-methyl-5-nitrobenzophenone, also called tolcapone (TASMAR®); and 3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)methylene-2,4-pentanedione, also called nitecapone. In addition to the above examples, U.S. Patent No. 6,512,136 (the disclosure of which is incorporated herein by reference) describes various substituted 2-phenyl-1-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-ethanone compounds that may also be useful as COMT inhibitors according to the present invention. Likewise, U.S. Patent No. 4,963,590; GB 2 200 109; U.S. Patent No. 6,150,412; and EP 237 929, each describes groups of COMT inhibiting compounds that could be useful according to the present invention, and the disclosure of each of the above-noted documents is incorporated herein by reference.

Although not wishing to be bound by theory, by providing droxidopa in combination with a COMT inhibitor, it is believed that the ability of the droxidopa to effect treatment is conserved. Specifically, by inhibiting the action of COMT, the COMT inhibiting compound slows or delays the metabolism of droxidopa (as well as norepinephrine itself). This influences the overall plasma concentration of the droxidopa by increasing both the peak plasma concentration (C_{max}) and the half-life of the administered droxidopa. This is particularly beneficial in that it allows for reduced dosages of droxidopa without limiting effective treatment. Further, the combination of the COMT inhibitor with droxidopa may be effective for increasing the duration of the droxidopa activity (*i.e.*, increasing the duration of norepinephrine activity), which may allow for a reduction in dosing frequency of the droxidopa.

According to another embodiment of the invention, an active agent used in combination with droxidopa comprises one or more compounds that at least partially inhibit the function of cholinesterase. Such cholinesterase inhibiting compounds may also be referred to as anticholinesterase compounds. Cholinesterase inhibiting compounds can be reversible or non-reversible. The present invention preferably encompasses any compounds that may be considered reversible cholinesterase inhibitors (either competitive or non-competitive inhibitors). Non-reversible cholinesterase inhibitors generally find use as pesticides (such as diazinon and Sevin) and chemical weapons (such as tabin and sarin) and are not preferred according to the invention.

Cholinesterase inhibitors are understood to include compounds that increase levels of acetylcholine (or a cholinergic agonist), generally by reducing or preventing the activity of chemicals involved in the breakdown of acetylcholine, such as acetylcholinesterase. Cholinesterase inhibitors may also include compounds having other mechanisms of action, such as stimulating release of

acetylcholine, enhancing response of acetylcholine receptors, or potentiating gonadotropin releasing hormone (GNRH)-induced growth hormone release. Moreover, cholinesterase inhibitors may act by enhancing ganglionic transmission.

Any compound generally recognized as being a cholinesterase inhibitor (or an anticholinesterase compound) may be useful according to the present invention. Non-limiting examples of cholinesterase inhibitors useful in combination with droxidopa according to the invention include the following: 3-dimethylcarbamoyloxy-1-methylpyridinium, also called pyridostigmine (MESTINON® or Regonol); (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1*H*-inden-1-one, also called donepezil (ARICEPT®); (S)-N-ethyl-3-((1-dimethyl-amino)ethyl)-N-methylphenyl-carbamate, also called rivastigmine (Exelon); (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a, 3, 2ef][2]benzazepin-6-ol, also called galantamine (REMINYL® or RAZADYNE®); 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine, also called tacrine (COGNEX®); (*m*-hydroxyphenyl) trimethylammonium methylsulfate dimethylcarbamate, also called neostigmine; 1-hydroxy-2,2,2-trichloroethylphosphonic acid dimethyl ester, also called metrifonate or trichlorofon; 1,2,3,3A,8,8A-hexahydro-1,3a,8-trimethylpyrrolo-[2,3-b]-indole-5-ol methylcarbamate ester, also called physostigmine; [Oxalylbis(iminoethylene)]-bis-[(*o*-chlorobenzyl) diethylammonium] dichloride, also called ambenonium (MYTELASE®); ethyl (*m*-hydroxyphenyl) dimethylammonium, also called edrophonium (ENLON®); demarcarium; thiaphysovenine; phenserine; and cymserine.

More generally, compounds useful as cholinesterase inhibitors according to the invention can comprise carbamate compounds, particularly phenylcarbamates, oganophosphate compounds, piperidines, and phenanthrine derivatives. The invention further comprises cholinesterase inhibitors that are carbamoyl esters, as disclosed in U.S. Published Patent Application No. 2005/0096387, which is incorporated herein by reference.

The above groups of compounds, and specific compounds, are provided to exemplify the types of cholinesterase inhibitors that are useful according to the invention and should not be viewed as limiting the scope of the invention. In fact, the invention can incorporate various further cholinesterase inhibitors, including compounds described in the following documents, the disclosures of which are incorporated herein by reference: Brzostowska, Malgorzata, *et al.* "Phenylcarbamates of (-)-Eseroline, (-)-N1-Noreseroline and (-)-Physovenol: Selective Inhibitors of Acetyl and, or Butyrylcholinesterase." *Medical Chemistry Research.* (1992) Vol. 2, 238-246; Flippen-Anderson, Judith L., *et al.* "Thiaphysovenol Phenylcarbamates: X-ray Structures of Biologically Active and Inactive Anticholinesterase Agents." *Heterocycles.* (1993) Vol. 36, No. 1; Greig, Nigel H., *et al.* "Phenserine and Ring C Hetero-Analogues: Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease." *Medicinal Research Reviews.* (1995) Vol. 15, No. 1, 3-31; He, Xiao-shu, *et al.* "Thiaphysovenine and Carbamate Analogues: A New Class of Potent Inhibitors of Cholinesterases." *Medical Chemistry Research.* (1992) Vol. 2, 229-237; Lahiri, D.K., *et al.* "Cholinesterase Inhibitors, ß-Amyloid Precursor Protein and Amyloid ß-Peptides in Alzheimer's Disease." *Acta Neurologica Scandinavia.* (December 2000) Vol. 102 (s176), 60-67; Pei, Xue-Feng, *et al.* "Total Synthesis of Racemic and Optically Active

Compounds Related to Physostigimine and Ring-C Heteroanalogues from 3[-2'-(Dimethylamino0ethyl]-2,3-dihydro-5-methoxy-1, 3-dimentyl-1H-indol-2-ol." *Helvetica Chimica ACTA*. (1994) Vol.77; Yu, Qian-sheng, *et al.* "Total Syntheses and Anticholinesterase Activities of (3aS)-N (8)-Norphysostigmine, (3aS)-N (8)-Norphenserine, Their Antipodal Isomers, and Other N (8)-Substituted Analogues." *J. Med. Chem.* (1997) Vol. 40, 2895-2901; and Yu, Q.S., *et al.* "Novel Phenserine-Based-Selective Inhibitors of Butyrylcholinesterase for Alzheimer's Disease." Reprinted with permission from *J. Med. Chem.*, May 20, 1999, 42, 1855-1861.

According to yet another embodiment of the invention, an active agent used in combination with droxidopa comprises one or more compounds that at least partially inhibit the function of monoamine oxidase. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) comprise a class of compounds understood to act by inhibiting the activity of monoamine oxidase, an enzyme generally found in the brain and liver of the human body, which functions to break down monoamine compounds, typically through deamination.

There are two isoforms of monoamine oxidase inhibitors, MAO-A and MAO-B. The MAO-A isoform preferentially deaminates monoamines typically occurring as neurotransmitters (*e.g.*, serotonin, melatonin, epinephrine, norepinephrine, and dopamine). Thus, MAOIs have been historically prescribed as antidepressants and for treatment of other social disorders, such as agoraphobia and social anxiety. The MAO-B isoform preferentially deaminates phenylethylamine and trace amines. Dopamine is equally deaminated by both isoforms. MAOIs may by reversible or non-reversible and may be selective for a specific isoform. For example, the MAOI moclobemide (also known as Manerix or Aurorix) is known to be approximately three times more selective for MAO-A than MAO-B. The invention specifically may encompass MAO-A selective compounds and/or MAO-B selective compounds. Particularly, the MAO-B selective compound rasagiline (AZILECT®) may be used in the invention.

Any compound generally recognized as being an MAOI may be useful according to the present invention. Non-limiting examples of MAOIs useful in combination with droxidopa according to the invention include the following: rasagiline, isocarboxazid (MARPLAN®); moclobemide (Aurorix, Manerix, or Moclodura); phenelzine (NARDIL®); tranylcypromine (PARNATE®); selegiline (ELDEPRYL®, EMSAM®, or l-deprenyl); lazabemide; nialamide; iproniazid (marsilid, iprozid, ipronid, rivivol, or propilniazida); iproclozide; toloxatone; harmala; brofaromine (Consonar); benmoxin (Neuralex); and certain tryptamines, such as 5-MeO-DMT (5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine) or 5-MeO-AMT (5-methoxy-α-methyltryptamine).

The combination of droxidopa with an MAOI can provide the effect of conserving bodily norepinephrine levels. In particular embodiments, the MAOI inhibits the action of monoamine oxidase in breaking down norepinephrine, including that formed from the conversion of droxidopa. Accordingly, droxidopa plasma concentrations are positively influenced as the half-life of the droxidopa is increase. This is again particularly beneficial in allowing for reduced droxidopa dosages without limiting effective treatment. Moreover, the combination of the MAOI with droxidopa is also

effective for increasing droxidopa activity duration, which again may allow for a reduction in dosing frequency of the droxidopa.

When droxidopa is combined with additional active agents, the combination can increase the half-life of droxidopa, and such increase can be seen in a variety of pathways, such as through an effect on drug metabolism, volume of distribution of the drug, or a combination of the two. For example, it has been shown that an increase in droxidopa half-life arising from the combination with a COMT inhibitor, such as entacapone, is indicative of peripheral activity that blocks the metabolism of droxidopa to 3-OM-droxidopa (the major metabolite of droxidopa), thus increasing residence time of droxidopa in the body. An increase in the volume of distribution indicates a decrease in the amount of drug available to organs of elimination, which can further affect half-life. Similar effects have been shown when combining droxidopa with MAOIs and cholinesterase inhibitors. Such effects are illustrated in U.S. Pat. Publication No. 2008/0015181, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

In specific embodiments, in addition to the foregoing compounds, the invention can comprise the use of additional active agents that may be useful in the treatment of PD. Thus, the invention can encompass administration of droxidopa in combination with one or more compounds useful for treating PD or a symptom thereof. In some embodiments, the additional PD treating compound may be a further compound identified as useful for reducing falls. In other embodiments, the additional active agent may be a compound identified as useful for ameliorating a different PD-related symptom or condition.

Biologically active variants of the various compounds disclosed herein as active agents are particularly also encompassed by the invention. Such variants should retain the general biological activity of the original compounds; however, the presence of additional activities would not necessarily limit the use thereof in the present invention. Such activity may be evaluated using standard testing methods and bioassays recognizable by the skilled artisan in the field as generally being useful for identifying such activity.

According to one embodiment of the invention, suitable biologically active variants comprise analogues and derivatives of the compounds described herein. Indeed, a single compound, such as those described herein, may give rise to an entire family of analogues or derivatives having similar activity and, therefore, usefulness according to the present invention. Likewise, a single compound, such as those described herein, may represent a single family member of a greater class of compounds useful according to the present invention. Accordingly, the present invention fully encompasses not only the compounds described herein, but analogues and derivatives of such compounds, particularly those identifiable by methods commonly known in the art and recognizable to the skilled artisan.

The compounds disclosed herein as active agents may contain chiral centers, which may be either of the (R) or (S) configuration, or may comprise a mixture thereof. Accordingly, the present invention also includes stereoisomers of the compounds described herein, where applicable, either individually or admixed in any proportions. Stereoisomers may include, but are not limited to, enantiomers, diastereomers, racemic mixtures, and combinations thereof. Such stereoisomers can be

prepared and separated using conventional techniques, either by reacting enantiomeric starting materials, or by separating isomers of compounds of the present invention. Isomers may include geometric isomers. Examples of geometric isomers include, but are not limited to, cis isomers or trans isomers across a double bond. Other isomers are contemplated among the compounds of the present invention. The isomers may be used either in pure form or in admixture with other isomers of the compounds described herein. Various methods are known in the art for preparing optically active forms and determining activity. Such methods include standard tests described herein other similar tests which are will known in the art. Examples of methods that can be used to obtain optical isomers of the presently disclosed compounds are discussed in U.S. Patent No. 8,008,285 to Roberts et al., the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

The compound optionally may be provided in a composition that is enantiomerically enriched, such as a mixture of enantiomers in which one enantiomer is present in excess, in particular to the extent of 95% or more, or 98% or more, including 100%.

The compounds described herein as active agents can also be in the form of an ester, amide, salt, solvate, prodrug, or metabolite provided they maintain pharmacological activity according to the present invention. Esters, amides, salts, solvates, prodrugs, and other derivatives of the compounds of the present invention may be prepared according to methods generally known in the art, such as, for example, those methods described by J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992), which is incorporated herein by reference.

Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds useful according to the invention include acid addition salts. Salts of non-pharmaceutically acceptable acids, however, may be useful, for example, in the preparation and purification of the compounds. Suitable acid addition salts according to the present invention include organic and inorganic acids. Preferred salts include those formed from hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, citric, tartaric, lactic, pyruvic, acetic, succinic, fumaric, maleic, oxaloacetic, methanesulfonic, ethanesulfonic, p-toluenesulfonic, benzesulfonic, and isethionic acids. Other useful acid addition salts include propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, malic acid, malonic acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, salicylic acid, and the like. Particular example of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogenphosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrates, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates, succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1,4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates, hydroxybenzoates, methoxyenzoates, phthalates, sulfonates, xylenesulfonates, phenylacetates, phenylpropionates, phenylbutyrates, citrates, lactates, γ-hydroxybutyrates, glycolates, tartrates, methanesulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates, naphthalene-2-sulfonates, and mandelates.

An acid addition salt may be reconverted to the free base by treatment with a suitable base. Preparation of basic salts of acid moieties which may be present on a compound useful according to the present invention may be prepared in a similar manner using a pharmaceutically acceptable base, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, calcium hydroxide, triethylamine, or the like.

Esters of the active agent compounds according to the present invention may be prepared through functionalization of hydroxyl and/or carboxyl groups that may be present within the molecular structure of the compound. Amides and prodrugs may also be prepared using techniques known to those skilled in the art. For example, amides may be prepared from esters, using suitable amine reactants, or they may be prepared from anhydride or an acid chloride by reaction with ammonia or a lower alkyl amine. Moreover, esters and amides of compounds of the invention can be made by reaction with a carbonylating agent (*e.g.*, ethyl formate, acetic anhydride, methoxyacetyl chloride, benzoyl chloride, methyl isocyanate, ethyl chloroformate, methanesulfonyl chloride) and a suitable base (*e.g.*, 4-dimethylaminopyridine, pyridine, triethylamine, potassium carbonate) in a suitable organic solvent (*e.g.*, tetrahydrofuran, acetone, methanol, pyridine, N,N-dimethylformamide) at a temperature of 0 °C to 60 °C. Examples of pharmaceutically acceptable solvates include, but are not limited to, compounds according to the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, DMSO, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

In the case of solid compositions, it is understood that the compounds used in the methods of the invention may exist in different forms. For example, the compounds may exist in stable and metastable crystalline forms and isotropic and amorphous forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention.

If a compound useful as an active agent according to the invention is a base, the desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, or with an organic acid, such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, pyranosidyl acids such as glucuronic acid and galacturonic acid, alpha-hydroxy acids such as citric acid and tartaric acid, amino acids such as aspartic acid and glutamic acid, aromatic acids such as benzoic acid and cinnamic acid, sulfonic acids such a p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like.

If a compound described herein as an active agent is an acid, the desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine, ammonia, primary, secondary and tertiary amines, and cyclic amines such as piperidine, morpholine and piperazine, and inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum and lithium.

The present invention further includes prodrugs and active metabolites of the active agent compounds described herein. Prodrugs are typically prepared by covalent attachment of a moiety,

which results in a compound that is therapeutically inactive until modified by an individual's metabolic system. Any of the compounds described herein can be administered as a prodrug to increase the activity, bioavailability, or stability of the compound or to otherwise alter the properties of the compound. Typical examples of prodrugs include non-active variants of pharmacodynamic compounds that have an art recognized biologically labile protecting group on a functional moiety of the active compound. Prodrugs include compounds that can be oxidized, reduced, aminated, deaminated, hydroxylated, dehydroxylated, hydrolyzed, dehydrolyzed, alkylated, dealkylated, acylated, deacylated, phosphorylated, and/or dephosphorylated to produce the active compound.

A number of prodrug ligands are known. In general, alkylation, acylation, or other lipophilic modification of one or more heteroatoms of the compound, such as a free amine or carboxylic acid residue, reduces polarity and allows passage into cells. Examples of substituent groups that can replace one or more hydrogen atoms on the free amine and/or carboxylic acid moiety include, but are not limited to, the following: aryl; steroids; carbohydrates (including sugars); 1,2-diacylglycerol; alcohols; acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester (including alkyl or arylalkyl sulfonyl, such as methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as provided in the definition of an aryl given herein); optionally substituted arylsulfonyl; lipids (including phospholipids); phosphotidylcholine; phosphocholine; amino acid residues or derivatives; amino acid acyl residues or derivatives; peptides; cholesterols; or other pharmaceutically acceptable leaving groups which, when administered in vivo, provide the free amine and/or carboxylic acid moiety. Any of these can be used in combination with the disclosed active agents to achieve a desired effect.

While it is possible for individual active agent compounds used in the methods of the present invention to be administered in the raw chemical form, it is preferred for the compounds to be delivered as a pharmaceutical composition. Accordingly, there are provided by the present invention pharmaceutical compositions comprising one or more compounds described herein as active agents. As such, the compositions used in the methods of the present invention comprise the pharmaceutically active compounds, as described above, or pharmaceutically acceptable esters, amides, salts, solvates, analogs, derivatives, or prodrugs thereof. Further, the compositions can be prepared and delivered in a variety of combinations. For example, the composition can comprise a single composition containing all of the active agents. Alternately, the composition can comprise multiple compositions comprising separate active agents but intended to be administered simultaneously, in succession, or in another defined period of proximity.

The active agent compounds described herein can be prepared and delivered together with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefore, and optionally, other therapeutic agents. Carriers should be acceptable in that they are compatible with any other agents of the composition and not harmful to the recipient thereof. A carrier may also reduce any undesirable side effects of the agent. Such carriers are known in the art. See, Wang *et al.* (1980) *J. Parent. Drug Assn.* 34(6):452-462, herein incorporated by reference in its entirety.

Compositions may include short-term, rapid-onset, rapid-offset, controlled release, sustained release, delayed release, and pulsatile release compositions, providing the compositions achieve administration of a compound as described herein. See *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, 1990), herein incorporated by reference in its entirety.

Pharmaceutical compositions for use in the methods of the invention are suitable for various modes of delivery, including oral, parenteral (including intravenous, intramuscular, subcutaneous, intradermal, intra-articular, intra-synovial, intrathecal, intra-arterial, intracardiac, subcutaneous, intraorbital, intracapsular, intraspinal, intrastemal, and transdermal), topical (including dermal, buccal, and sublingual), vaginal, urethral, and rectal administration. Administration can also be via nasal spray, surgical implant, internal surgical paint, infusion pump, or via catheter, stent, balloon or other delivery device. The most useful and/or beneficial mode of administration can vary, especially depending upon the condition of the recipient and the disorder being treated.

The pharmaceutical compositions may be conveniently made available in a unit dosage form, whereby such compositions may be prepared by any of the methods generally known in the pharmaceutical arts. Generally speaking, such methods of preparation comprise combining (by various methods) the active compounds of the invention with a suitable carrier or other adjuvant, which may consist of one or more ingredients. The combination of the active agents with the one or more adjuvants is then physically treated to present the composition in a suitable form for delivery (*e.g.*, shaping into a tablet or forming an aqueous suspension).

Pharmaceutical compositions suitable for oral dosage may take various forms, such as tablets, capsules, caplets, and wafers (including rapidly dissolving or effervescing), each containing a predetermined amount of the active agent. The compositions may also be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, and as a liquid emulsion (oil-in-water and water-in-oil). The active agents may also be delivered as a bolus, electuary, or paste. It is generally understood that methods of preparations of the above dosage forms are generally known in the art, and any such method would be suitable for the preparation of the respective dosage forms for use in delivery of the compositions according to the present invention.

In one embodiment, an active agent compound may be administered orally in combination with a pharmaceutically acceptable adjuvant such as an inert diluent or an edible carrier. Oral compositions may be enclosed in hard or soft shell gelatin capsules, may be compressed into tablets or may be incorporated directly with the food of the patient's diet. The percentage of the composition and preparations may be varied; however, the amount of substance in such therapeutically useful compositions is preferably such that an effective dosage is obtained.

In various embodiments, compositions according to the disclosure containing the active agent compounds may be made using a physiologically degradable composition, such as gelatin. Such hard capsules comprise the compound, and may further comprise additional ingredients including, for example, an inert solid diluent such as calcium carbonate, calcium phosphate, or kaolin. Soft gelatin capsules containing the compound may be made using a physiologically degradable composition, such

as gelatin. Such soft capsules comprise the compound, which may be mixed with water or an oil medium such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Sublingual tablets are designed to dissolve very rapidly. Examples of such compositions include ergotamine tartrate, isosorbide dinitrate, and isoproterenol HCL. The compositions of these tablets contain, in addition to the drug, various soluble excipients, such as lactose, powdered sucrose, dextrose, and mannitol. The solid dosage forms of the present invention may optionally be coated, and examples of suitable coating materials include, but are not limited to, cellulose polymers (such as cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate), polyvinyl acetate phthalate, acrylic acid polymers and copolymers, and methacrylic resins (such as those commercially available under the trade name EUDRAGIT®), zein, shellac, and polysaccharides.

Powdered and granular compositions of a pharmaceutical preparation may be prepared using known methods. Such compositions may be administered directly to a patient or used in the preparation of further dosage forms, such as to form tablets, fill capsules, or prepare an aqueous or oily suspension or solution by addition of an aqueous or oily vehicle thereto. Each of these compositions may further comprise one or more additives, such as dispersing or wetting agents, suspending agents, and preservatives. Additional excipients (*e.g.*, fillers, sweeteners, flavoring, or coloring agents) may also be included in these compositions.

Liquid compositions of pharmaceutical compositions which are suitable for oral administration may be prepared, packaged, and sold either in liquid form or in the form of a dry product intended for reconstitution with water or another suitable vehicle prior to use.

A tablet containing one or more active agent compounds described herein may be manufactured by any standard process readily known to one of skill in the art, such as, for example, by compression or molding, optionally with one or more adjuvant or accessory ingredient. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active agents.

Adjuvants or accessory ingredients for use in the compositions can include any pharmaceutical ingredient commonly deemed acceptable in the art, such as binders, fillers, lubricants, disintegrants, diluents, surfactants, stabilizers, preservatives, flavoring and coloring agents, and the like. Binders are generally used to facilitate cohesiveness of the tablet and ensure the tablet remains intact after compression. Suitable binders include, but are not limited to: starch, polysaccharides, gelatin, polyethylene glycol, propylene glycol, waxes, and natural and synthetic gums. Acceptable fillers include silicon dioxide, titanium dioxide, alumina, talc, kaolin, powdered cellulose, and microcrystalline cellulose, as well as soluble materials, such as mannitol, urea, sucrose, lactose, dextrose, sodium chloride, and sorbitol. Lubricants are useful for facilitating tablet manufacture and include vegetable oils, glycerin, magnesium stearate, calcium stearate, and stearic acid. Disintegrants, which are useful for facilitating disintegration of the tablet, generally include starches, clays, celluloses, algins, gums, and crosslinked polymers. Diluents, which are generally included to provide bulk to the tablet, may include dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, cellulose, kaolin,

mannitol, sodium chloride, dry starch, and powdered sugar. Surfactants suitable for use in the composition may be anionic, cationic, amphoteric, or nonionic surface active agents. Stabilizers may be included in the compositions to inhibit or lessen reactions leading to decomposition of the active agents, such as oxidative reactions.

Solid dosage forms may be formulated so as to provide a delayed release of the active agents, such as by application of a coating. Delayed release coatings are known in the art, and dosage forms containing such may be prepared by any known suitable method. Such methods generally include that, after preparation of the solid dosage form (*e.g.*, a tablet or caplet), a delayed release coating composition is applied. Application can be by methods, such as airless spraying, fluidized bed coating, use of a coating pan, or the like. Materials for use as a delayed release coating can be polymeric in nature, such as cellulosic material (*e.g.*, cellulose butyrate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and carboxymethyl ethylcellulose), and polymers and copolymers of acrylic acid, methacrylic acid, and esters thereof.

Solid dosage forms according to the present invention may also be sustained release (*i.e.*, releasing the active agents over a prolonged period of time), and may or may not also be delayed release. Sustained release compositions are known in the art and are generally prepared by dispersing a drug within a matrix of a gradually degradable or hydrolyzable material, such as an insoluble plastic, a hydrophilic polymer, or a fatty compound. Alternatively, a solid dosage form may be coated with such a material.

Compositions for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions, which may further contain additional agents, such as anti-oxidants, buffers, bacteriostats, and solutes, which render the compositions isotonic with the blood of the intended recipient. The compositions may include aqueous and non-aqueous sterile suspensions, which contain suspending agents and thickening agents. Such compositions for parenteral administration may be presented in unit-dose or multi-dose containers, such as, for example, sealed ampoules and vials, and may be stores in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, water (for injection), immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules, and tablets of the kind previously described.

The compositions for use according to the disclosure may be administered transdermally, wherein the active agents are incorporated into a laminated structure (generally referred to as a "patch") that is adapted to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time. Typically, such patches are available as single layer "drug-in-adhesive" patches or as multi-layer patches where the active agents are contained in a layer separate from the adhesive layer. Both types of patches also generally contain a backing layer and a liner that is removed prior to attachment to the skin of the recipient. Transdermal drug delivery patches may also be comprised of a reservoir underlying the backing layer that is separated from the skin of the recipient by a semi-permeable membrane and adhesive layer. Transdermal drug delivery may occur through passive diffusion or may be facilitated using electrotransport or iontophoresis.

Compositions for rectal delivery include rectal suppositories, creams, ointments, and liquids. Suppositories may be presented as the active agents in combination with a carrier generally known in the art, such as polyethylene glycol. Such dosage forms may be designed to disintegrate rapidly or over an extended period of time, and the time to complete disintegration can range from a short time, such as about 10 minutes, to an extended period of time, such as about 6 hours.

Topical compositions may be in any form suitable and readily known in the art for delivery of active agents to the body surface, including dermally, buccally, and sublingually. Typical examples of topical compositions include ointments, creams, gels, pastes, and solutions. Compositions for topical administration in the mouth also include lozenges.

In certain embodiments, the compounds and compositions disclosed herein can be delivered via a medical device. Such delivery can generally be via any insertable or implantable medical device, including, but not limited to stents, catheters, balloon catheters, shunts, or coils. In one embodiment, the present invention provides medical devices, such as stents, the surface of which is coated with a compound or composition as described herein. The medical device of this invention can be used, for example, in any application for treating, preventing, or otherwise affecting the course of a disease or condition, such as those disclosed herein.

In another embodiment of the invention, pharmaceutical compositions comprising one or more active agents described herein are administered intermittently. Administration of the therapeutically effective dose may be achieved in a continuous manner, as for example with a sustained-release composition, or it may be achieved according to a desired daily dosage regimen, as for example with one, two, three, or more administrations per day. The phrase "time period of discontinuance" is intended to describe a period of discontinuing of the continuous sustained-released or daily administration of the composition. The time period of discontinuance may be longer or shorter than the period of continuous sustained-release or daily administration. During the time period of discontinuance, the level of the components of the composition in the relevant tissue is substantially below the maximum level obtained during the treatment. The preferred length of the discontinuance period depends on the concentration of the effective dose and the form of composition used. The discontinuance period can be at least 2 days, at least 4 days or at least 1 week. In other embodiments, the period of discontinuance is at least 1 month, 2 months, 3 months, 4 months or greater. When a sustained-release composition is used, the discontinuance period must be extended to account for the greater residence time of the composition in the body. Alternatively, the frequency of administration of the effective dose of the sustained-release composition can be decreased accordingly. An intermittent schedule of administration of a composition of the invention can continue until the desired therapeutic effect, and ultimately treatment of the disease or disorder, is achieved.

Administration of the composition comprises administering a pharmaceutically active agent as described herein or administering one or more pharmaceutically active agents described herein in combination with one or more further pharmaceutically active agents (*i.e.*, co-administration). Accordingly, it is recognized that the pharmaceutically active agents described herein can be administered in a fixed combination (*i.e.*, a single pharmaceutical composition that contains both active

agents). Alternatively, the pharmaceutically active agents may be administered simultaneously (*i.e.*, separate compositions administered at the same time). In another embodiment, the pharmaceutically active agents are administered sequentially (*i.e.*, administration of one or more pharmaceutically active agents followed by separate administration or one or more pharmaceutically active agents). One of skill in the art will recognize that the desired therapeutic effect will determine the preferred method of administration.

Delivery of a therapeutically effective amount of a composition according to the invention may be obtained via administration of a therapeutically effective dose of the composition. Accordingly, in one embodiment, a therapeutically effective amount is an amount effective to achieve any of the methods of treatment described herein. This includes, but is not limited to: amounts effective to reduce falls in a PD patient, particularly a PD patient suffering from NOH; amounts effective improve postural instability in a PD patient, particularly a PD patient exhibiting a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of postural instability; and amounts effective to improve the severity of motor symptoms and/or non-motor symptoms in a PD patient, particularly a PD patient exhibiting a baseline UPDRS score indicative of PD-related motor and/or non-motor symptoms.

The active agents included in the pharmaceutical composition according to the invention are present in an amount sufficient to deliver to a patient a therapeutic amount of an active agent *in vivo* in the absence of serious toxic effects. The concentration of active agent in the drug composition will depend on absorption, inactivation, and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the dosage ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active agent may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at varying intervals.

A therapeutically effective amount according to the invention can be determined based on the bodyweight of the recipient. A therapeutically effective amount can be described in terms of a fixed dose. In still further embodiments, a therapeutically effective amount of one or more active agents disclosed herein can be described in terms of the peak plasma concentration achieved by administration of the active agents. Of course, it is understood that the therapeutic amount could be divided into a number of fractional dosages administered throughout the day. The effective dosage range of pharmaceutically acceptable salts and prodrugs can be calculated based on the weight and half-life of the parent molecule to be delivered in conjunction with the volume of distribution of the patient. If a salt or prodrug exhibits activity in itself, the effective dosage can be estimated as above using the weight of the salt or prodrug, or by other means known to those skilled in the art.

It is contemplated that compositions of the invention comprising one or more active agents described herein will be administered in therapeutically effective amounts to a mammal, preferably a human. An effective dose of a compound or composition for treatment of any of the conditions or

diseases described herein can be readily determined by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. The effective amount of the compositions would be expected to vary according to the weight, sex, age, and medical history of the subject. Other factors could also influence the effective amount of the composition to be delivered, including, but not limited to, the specific disease involved, the degree of involvement or the severity of the disease, the response of the individual patient, the particular compound administered, the mode of administration, the bioavailability characteristics of the preparation administered, the dose regimen selected, and the use of concomitant medication. The compound is preferentially administered for a sufficient time period to alleviate the undesired symptoms and the clinical signs associated with the condition being treated. Methods to determine efficacy and dosage are known to those skilled in the art. See, for example, Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, herein incorporated by reference.

In certain embodiments, a therapeutically effective amount of droxidopa comprises about 10 mg to about 3 g. Such therapeutically effective amount represents an amount of droxidopa that would be provided in a single dose when used as part of a combination according to the invention. It is understood that when the droxidopa is provided as a salt, ester, amide, or other pharmaceutically acceptable form, the amount of the pharmaceutical form of droxidopa can vary to the extent necessary to deliver a therapeutically effective amount of droxidopa. Further, as the therapeutically effective amount of droxidopa is provided as an amount for a single dose, the dosage amounts indicated herein do not necessarily represent the maximum amount of droxidopa that may be administered over the course of a 24 hour period since it is possible that multiple doses of the combination may be indicated for treatment of various conditions.

In further embodiments, the therapeutically effective amount of droxidopa can encompass varying ranges, and the appropriate range can be based upon the severity of the condition being treated and the one or more additional compounds with which the droxidopa is combined. In specific embodiments, a therapeutically effective amount of droxidopa comprises about 10 mg to about 2 g, about 10 mg to about 1 g, about 20 mg to about 900 mg, about 30 mg to about 850 mg, about 40 mg to about 800 mg, about 50 mg to about 750 mg, about 60 mg to about 700 mg, about 70 mg to about 650 mg, about 80 mg to about 600 mg, about 90 mg to about 550 mg, about 100 mg to about 500 mg, about 100 mg to about 400 mg, or about 100 mg to about 300 mg.

In yet other embodiments, a therapeutically effective amount of droxidopa can be even greater, such as when provided as a sustained-, extended-, or continuous-release formulation. As understood in the art, such formulations provide an increased drug amount in a single dosage form that slowly releases the drug over time. A therapeutically effective amount of droxidopa for use in such a formulation can be calculated in light of the effective amounts described above and the determined frequency of dosing that would otherwise be necessary to treat a given condition.

A therapeutically effective amount of the one or more additional compounds that are combined with droxidopa according to the invention can be determined in relation to the amount of droxidopa included in the dosage form and the desired ratio of droxidopa to the additional compound(s).

Advantageously, the present invention allows for great flexibility in formulating combinations. For example, the conserving effects provided by the one or more additional compounds can allow for using droxidopa in a lesser amount and still achieve the same, or better, therapeutic effects achieved using droxidopa alone. Likewise, it is possible to increase the therapeutic effects of droxidopa by using an amount of the one or more additional compounds that is less than the typically recommended dosage for the one or more additional compounds.

In one embodiment, the ratio of droxidopa to the one or more additional compounds is in the range of about 500:1 to about 1:10. In further embodiments, the ratio of droxidopa to the additional compound(s) is in the range of about 250:1 to about 1:5, about 100:1 to about 1:2, about 80:1 to about 1:1, about 50:1 to about 2:1, or about 20:1 to about 3:1.

The one or more additional compounds combined with droxidopa according to the invention can be included in amount typically recommended for use of the compounds alone for other indications. However, as noted above, it is possible according to the invention to use the additional compound(s) in amounts that are less than typically recommended, particularly in relation to DDC inhibitors, COMT inhibitors, cholinesterase inhibitors, and MAO inhibitors. In certain embodiments, a therapeutically effective amount of a DDC inhibitor, COMT inhibitor, cholinesterase inhibitor, or MAO inhibitor to be combined with droxidopa is in the range of about 1 mg to about 200 mg. Of course, this range is exemplary and could vary depending upon the amount of droxidopa included in the combination and the desired ratio of the compounds in the combination, as described above.

The present invention also includes an article of manufacture providing a composition comprising one or more active agents described herein. The article of manufacture can include a vial or other container that contains a composition suitable for use according to the present invention together with any carrier, either dried or in liquid form. In particular, the article of manufacture can comprise a kit including a container with a composition according to the invention. In such a kit, the composition can be delivered in a variety of different combinations. For example, the composition can comprise a single dosage comprising all of the active agents. Alternately, where more than one active agent is provided, the composition can comprise multiple dosages, each comprising one or more active agents, the dosages being intended for administration in combination, in succession, or otherwise in close proximity of time. For example, the dosages could be solid forms (*e.g.*, tablets, caplets, capsules, or the like) or liquid forms (*e.g.*, vials), each comprising a single active agent, but being provided in blister packs, bags, or the like, for administration in combination.

The article of manufacture further includes instructions in the form of a label on the container and/or in the form of an insert included in a box in which the container is packaged, for the carrying out the method of the invention. The instructions can also be printed on the box in which the vial is packaged. The instructions contain information such as sufficient dosage and administration information so as to allow the subject or a worker in the field to administer the pharmaceutical composition. It is anticipated that a worker in the field encompasses any doctor, nurse, technician, spouse, or other caregiver that might administer the composition. The pharmaceutical composition can also be self-administered by the subject.

EXPERIMENTAL

The present invention will now be described with specific reference to the following examples, which are not intended to be limiting of the invention and are rather provided as exemplary embodiments. The examples illustrate the effect of droxidopa for reducing falls in patients with Parkinson's disease.

EXAMPLE 1

A multi-center, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study was carried out to assess the clinical effect of droxidopa over the course of 10 weeks for reducing falls in PD patients. The study included a two week double-blind dose-titration period followed by an eight week double-blind treatment period. A screening period (up to 14 days) was used to determine patient eligibility. Throughout the study, visit specific assessments were conducted three hours (an acceptable range was two to five hours) following the patient's first daily dose of droxidopa. Patients who successfully passed all screening assessments continued to the baseline measurements. At the end of the baseline visit, eligible patients were randomized to treatment with either droxidopa or placebo (randomization was double-blind, 1:1). Patients entered a double-blind titration phase at 100 mg TID of droxidopa or matching placebo. Treatment was escalated in 100 mg TID increments to a maximum of 600 mg TID. Upon completion of the dose titration phase, patients returned for a study visit after 8 weeks of double-blind treatment at their titrated dose. The study included 27 placebo-treated patients and 24 droxidopa-treated patients.

During the study, the placebo-treated patients reported a total of 197 falls compared with 79 falls reported by the droxidopa-treated patients. See FIG. 1. Over one-third of the patients did not experience any falls, while a minority (nine patients receiving droxidopa and 12 patients receiving placebo) experienced recurrent falls. Standardizing the above data to the number of falls per patient per week, patients randomized to the placebo treatment experienced an average of 0.93 falls per patient per week. Patients randomized to the droxidopa treatment experienced an average of 0.39 falls per patient per week. See FIG. 2. This represents an approximate 60% reduction in the number of falls reported by droxidopa-treated patients compared with placebo-treated patients. Based on an analysis of the cumulative number of patient-recorded falls, the relative increase in the number of falls in the placebo treatment group over time was consistently larger compared with the relative increase over time in the droxidopa treatment group. See FIG. 3.

In the study, it was evident that a number of patients in each group was not normally distributed – i.e., a few patients in each group experienced many more falls than the remaining patients in each respective group. A sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the treatment effect in light of this disparity in falls within each group. The beneficial treatment effect favoring droxidopa was evident even when the top two patients or the top five patients who experienced the highest number of falls in each treatment group were removed from the analysis. See FIG. 4 and FIG. 5, respectively. When the top two patients in each treatment group were excluded, patients randomized to the placebo group experienced an average of 0.54 falls per patient per week compared with 0.16

falls per patient per week in patients randomized to the droxidopa group. Similarly, when the top five patients in each treatment group were excluded, patients randomized to the placebo group experienced an average of 0.20 falls per patient per week compared with 0.10 falls per patient per week in patients randomized to the droxidopa group. In addition, when data from the first 10 days of the study were removed, the beneficial treatment effect favoring droxidopa on the total number of patient falls remained evident. See FIG. 6.

Patients in the study were evaluated using the Hoehn and Yahr rating scale and the Movement Disorder Society-sponsored revised version of the UPDRS to evaluate the effect of treatment as evidenced by these two scales. A baseline score for each patient using each test was established prior to treatment with droxidopa or the placebo, and a post-treatment score for each test was established at the end of the study. Patients with recurrent falls treated with droxidopa experienced a marked improvement in both the Hoehn and Yahr score and in the UPDRS score than did patients with recurrent falls treated with placebo. This data is summarized below in Table 1a, wherein recurrent fallers are defined as those patients who experienced greater than 1 fall during the course of the study, and non-recurrent fallers are defined as those patients who experienced either zero or one fall during the study.

Table 1a

Treatment Group	Hoehn and Yahr		MDS-UPDRS	
Recurrent Fallers	Baseline	End of Study	Baseline	End of Study
Droxidopa (n=9)	1.9	1.7	89.1	77.7
Placebo (n=12)	2.3	2.6	87.6	90.0
Non-recurrent Fallers				
Droxidopa (n=15)	1.8	1.4	74.3	58.1
Placebo (n=15)	2.1	2.0	91.4	71.8

Since the Hoehn and Yahr rating scale is heavily weighted towards postural instability as the primary index of disease severity, it is believed that the Hoehn and Yahr score serves as a useful measure of the effect of treatment on NOH in a PD patient population. At the end of this study, droxidopa-treated patients experienced, on average, an improvement from baseline (i.e., a reduction in the score) in their Hoehn and Yahr rating scale score (change: -0.4 points) while placebo-treated patients experienced no change from baseline in their Hoehn and Yahr rating scale score, resulting in a notable treatment difference of -0.4 units favoring droxidopa. See FIG. 7. Based on an analysis of Hoehn and Yahr rating scale scores in individual patients, a higher proportion of droxidopa-treated patients experienced an improvement in their Hoehn and Yahr rating scale score at the end of the study (10 of 24 patients; 42%) compared with placebo-treated patients (5 of 27 patients; 19%). A lower proportion of droxidopa-treated patients experienced a worsening in their Hoehn and Yahr rating scale score at the end of the study (3 of 24 patients; 13%) compared with placebo-treated patients (10 of 27 patients; 37%). This data is summarized in Table 1b.

Table 1b

Change in Hoehn and Yahr Rating Scale Score	Placebo (N=27)	Droxidopa (N=24)
Worsened, n (%)	10 (37)	3 (13)
No Change n (%)	12 (44)	11 (46)
Improved, n (%)	5 (19)	10 (42)

The UPDRS likewise is a useful test for evaluating improvements in symptoms that can be a cause of falls in PD patients since this scale is used to assess the severity of motor and non-motor symptoms in PD patients. In the present study, droxidopa-treated patients experienced a 15.8 point improvement (i.e., decrease) from baseline compared with an 11.4 point improvement in placebo-treated patients. See FIG. 8. Additionally, each of the four components of the UPDRS score also showed benefits for droxidopa compared with placebo. The 4.4 point treatment difference favoring droxidopa in the total UPDRS score reflects pronounced improvement in the motor features of PD and mirrors the improvements observed on the Hoehn and Yahr rating scale score.

EXAMPLE 2

A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study was carried out to assess the clinical effect of droxidopa for reducing falls in PD patients. The study included a two week double-blind dose-titration period followed by an eight week double-blind treatment period. A screening period (up to 14 days) was used to determine patient eligibility. The patients were then randomized into a treatment group and a placebo group. Patients entered a double-blind titration phase at 100 mg TID of droxidopa or matching placebo. Treatment was escalated in 100 mg TID increments to a maximum of 600 mg TID. Upon completion of the dose titration phase, patients returned for study visits after 1, 2, 4, and 8 weeks of double-blind treatment at their titrated dose. The study included 78 placebo-treated patients and 69 droxidopa-treated patients.

The study results showed that the rate of falls per patient per week for the droxidopa treatment group was visibly less than in the placebo treatment group. This is illustrated in FIG. 9. The beneficial treatment effect favoring droxidopa was again evident even when the top two patients, the top five patients, and the top ten patients who experienced the highest number of falls in each treatment group were removed from the analysis. See FIG. 10 for these results.

Many modifications and other embodiments of the inventions set forth herein will come to mind to one skilled in the art to which these inventions pertain having the benefit of the teachings presented in the foregoing descriptions. Therefore, it is to be understood that the inventions are not to be limited to the specific embodiments disclosed and that modifications and other embodiments are intended to be included within the scope of the appended claims. Although specific terms are employed herein, they are used in a generic and descriptive sense only and not for purposes of limitation.

CLAIMS:

1. A method of improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient, the method comprising administering an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof to the PD patient.

2. The method of claim 1, wherein the improved postural instability is defined by a reduction in falls.

3. The method of claim 2, wherein the reduction of falls is defined by a post-administration reduction in the mean number of falls per patient per week as compared to a baseline mean number of falls per patient per week before administration of the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof.

4. The method of claim 3, wherein the post-administration mean number of falls per patient per week is reduced by at least 20%.

5. The method of claim 3, wherein the post-administration mean number of falls per patient per week is reduced by at least 50%.

6. The method of claim 2, wherein the number of falls is identified based upon reporting by the patient or the patient's caregiver.

7. The method of claim 2, wherein prior to administration, the PD patient is a recurrent faller.

8. The method of claim 7, wherein the PD patient has experienced a mean of at least 0.2 falls per week over a period of at least six weeks prior to administration.

9. The method of claim 1, wherein the postural instability is defined by a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

10. The method of claim 9, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.2 points.

11. The method of claim 9, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.3 points.

12. The method of claim 9, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.4 points.

13. The method of claim 9, wherein the improvement is defined by at least one of the following:

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 4.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 4.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 3.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.2;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.3;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2; or

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.0.

14. The method of claim 9, wherein the improvement is defined by at least one of the following:

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less; or

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 0.5 or less.

15. The method of claim 1, wherein the postural instability is defined by a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

16. The method of claim 15, wherein the post-administration UPDRS score is improved by at least 5 points.

17. The method of claim 15, wherein the post-administration UPDRS score is improved by at least 10 points.

18. The method of claim 15, wherein the symptom is a motor symptom.

19. The method of claim 18, wherein the motor symptom is related to recurrent falls in the PD patient.

20. The method of any one of claims 1 to 19, wherein PD patient further suffers from neurogenic orthostatic hypotension (NOH).

21. The method of any one of claims 1 to 20, further comprising administering one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

22. The method of claim 21, wherein the one or more additional active agents are administered with the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof in a single pharmaceutical composition.

23. The method of claim 21, wherein the one or more additional active agents are administered separately from the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof.

24. The method of any one of claims 1 to 23, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a sustained release form.

25. The method of any one of claims 1 to 23, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a controlled release form.

26. The method of any one of claims 1 to 23, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in an immediate release form.

27. The method of any one of claims 1 to 26, wherein droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

28. A composition comprising an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof for use in improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient exhibiting symptoms of postural instability.

29. The composition of claim 28, wherein the improved postural instability is defined by a reduction in falls.

30. The composition of claim 28, wherein the postural instability is defined by a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

31. The composition of claim 28, wherein the postural instability is defined by a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

32. The composition of any one of claims 28 to 31, wherein the composition further comprises one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

33. The composition of any one of claims 28 to 32, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a sustained release form.

34. The composition of any one of claims 28 to 32, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a controlled release form.

35. The composition of any one of claims 28 to 32, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in an immediate release form.

36. The composition of any one of claims 28 to 35, wherein droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

ABSTRACT

The present invention provides methods and systems for reducing falls in patients that are recurrent fallers. Specifically, the compositions, systems, and methods can relate to Parkinson's disease patients, particularly such patients that are suffering from neurogenic orthostatic hypotension. The compositions, systems, and methods comprise the use of droxidopa, optionally in combination with a further active agent. Administration of droxidopa has been found to reduce the mean number of falls per patient per week, as well as provide improvements in the patient's Hoehn and Yahr rating scale score, which is indicative of improvements in postural stability, and provide improvements in the patient's Unified Parkinson's disease Rating Scale score, which is indicative of improvements in the severity of motor and/or non-motor symptoms of Parkinson's disease.

CLAIMS:

1. A method of improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient, the method comprising administering an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof to the PD patient, wherein the improved postural instability is defined by at least one of the following:

a reduction in falls as evidenced by a post-administration reduction in the mean number of falls per patient per week as compared to a baseline mean number of falls per patient per week before administration of the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof;

a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score; and

a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

2. The method of claim 1, wherein the post-administration mean number of falls per patient per week is reduced by at least 20%.

3. The method of claim 1, wherein the post-administration mean number of falls per patient per week is reduced by at least 50%.

4. The method of claim 1, wherein the number of falls is identified based upon reporting by the patient or the patient's caregiver.

5. The method of claim 1, wherein prior to administration, the PD patient is a recurrent faller.

6. The method of claim 5, wherein the PD patient has experienced a mean of at least 0.2 falls per week over a period of at least six weeks prior to administration.

7. The method of claim 1, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.2 points.

8. The method of claim 1, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.3 points.

9. The method of claim 1, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.4 points.

10. The method of claim 1, wherein the improvement in the Hoehn and Yahr rating scale score is defined by at least one of the following:

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 4.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 4.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 3.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.2;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.3;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2; or

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.0.

11. The method of claim 1, wherein the improvement in the Hoehn and Yahr rating scale score is defined by at least one of the following:

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less; or

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 0.5 or less.

12. The method of claim 1, wherein the post-administration UPDRS score is improved by at least 5 points.

13. The method of claim 1, wherein the post-administration UPDRS score is improved by at least 10 points.

14. The method of claim 1, wherein the symptom is a motor symptom.

15. The method of claim 14 wherein the motor symptom is related to recurrent falls in the PD patient.

16. The method of any one of claims 1 to 15, wherein PD patient further suffers from neurogenic orthostatic hypotension (NOH).

17. The method of any one of claims 1 to 16, further comprising administering one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

18. The method of claim 17, wherein the one or more additional active agents are administered with the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof in a single pharmaceutical composition.

19. The method of claim 17, wherein the one or more additional active agents are administered separately from the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof.

20. The method of any one of claims 1 to 19, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a sustained release form.

21. The method of any one of claims 1 to 19, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a controlled release form.

22. The method of any one of claims 1 to 19, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in an immediate release form.

23. The method of any one of claims 1 to 22, wherein droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

24. The method of any one of claims 1 to 23, wherein the postural instability is non-responsive to levodopa therapy

25. A composition comprising an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof for use in improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient exhibiting symptoms of postural instability as defined by at least one of the following:

a reduction in falls;

a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score; and

a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

26. The composition of claim 25, wherein the composition further comprises one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

27. The composition of claim 25 or claim 26, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a sustained release form.

28. The composition of claim 25 or 26, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a controlled release form.

29. The composition of claim 25 or 26, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in an immediate release form.

30. The composition of any one of claims 25 to 29, wherein droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

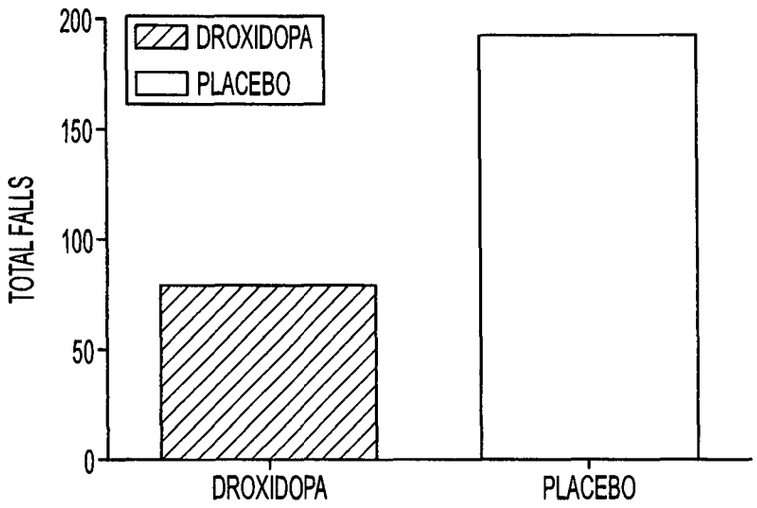

200
150
100
50
0
TOTAL FALLS
DROXIDOPA
PLACEBO
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 1

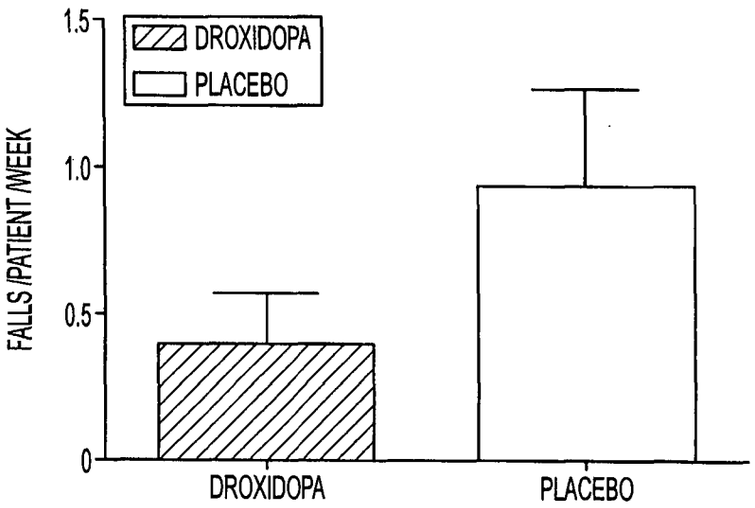

1.5
1.0
0.5
0
FALLS /PATIENT /WEEK
DROXIDOPA
PLACEBO
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 2

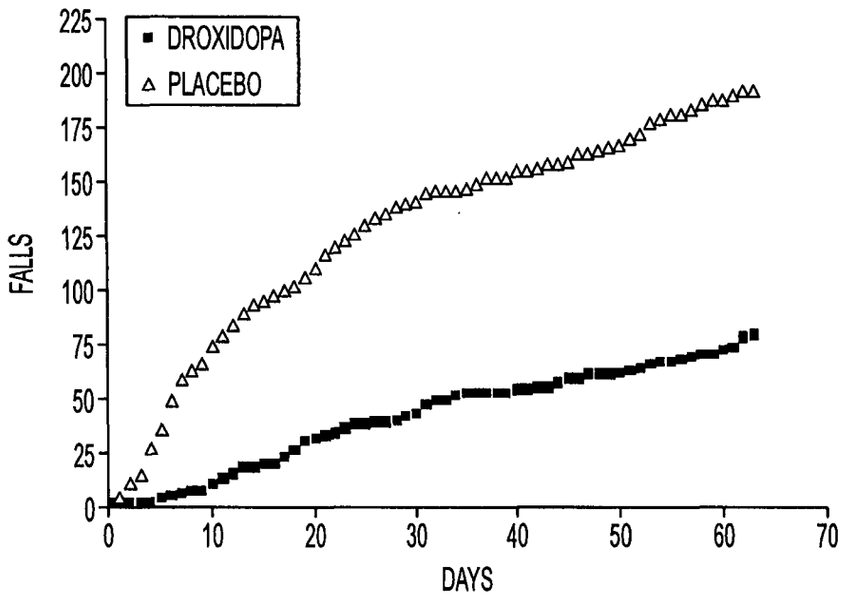

DROXIDOPA
PLACEBO
FALLS
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
0
10
20
30
40
50
60
70
DAYS

FIG. 3

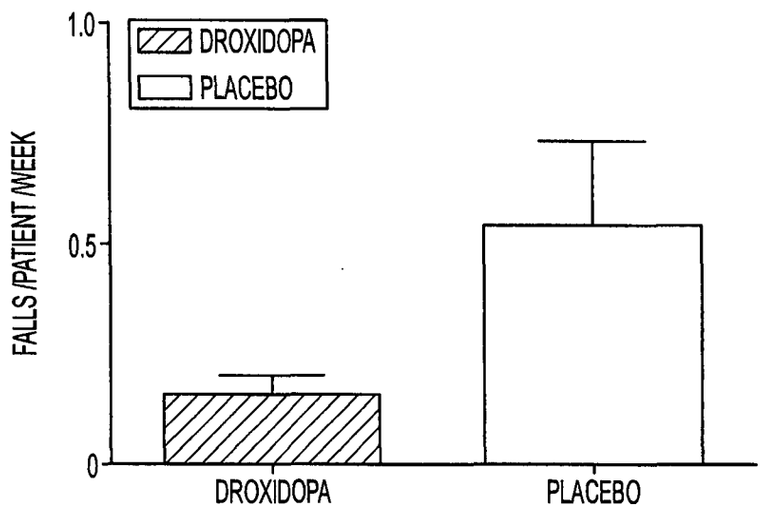

DROXIDOPA
PLACEBO
FALLS /PATIENT /WEEK
1.0
0.5
0
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 4

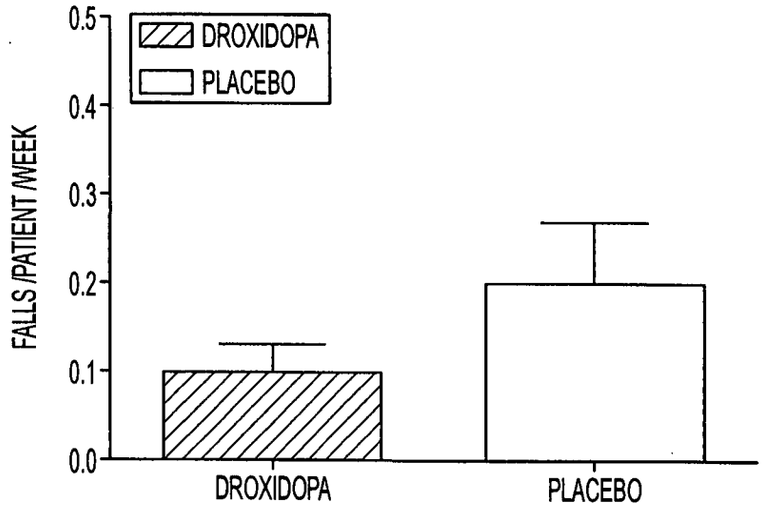

0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
FALLS /PATIENT /WEEK
DROXIDOPA
PLACEBO
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 5

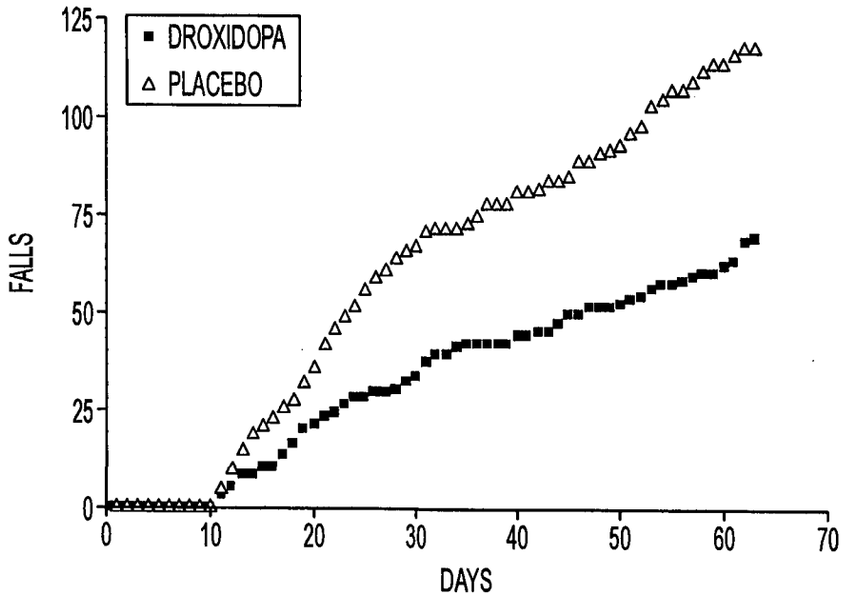

125
100
75
50
25
0
FALLS
DROXIDOPA
PLACEBO
0
10
20
30
40
50
60
70
DAYS

FIG. 6

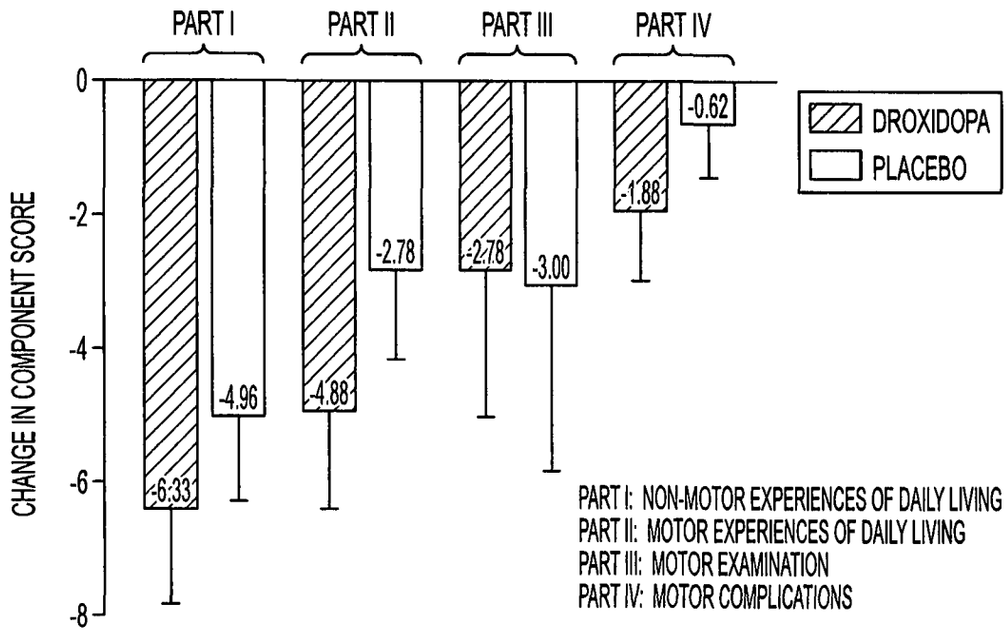

PART I
PART II
PART III
PART IV
0
-2
-4
-6
-8
CHANGE IN COMPONENT SCORE
-6.33
-4.96
-4.88
-2.78
-2.78
-3.00
-1.88
-0.62
DROXIDOPA
PLACEBO
PART I: NON-MOTOR EXPERIENCES OF DAILY LIVING
PART II: MOTOR EXPERIENCES OF DAILY LIVING
PART III: MOTOR EXAMINATION
PART IV: MOTOR COMPLICATIONS

FIG. 7

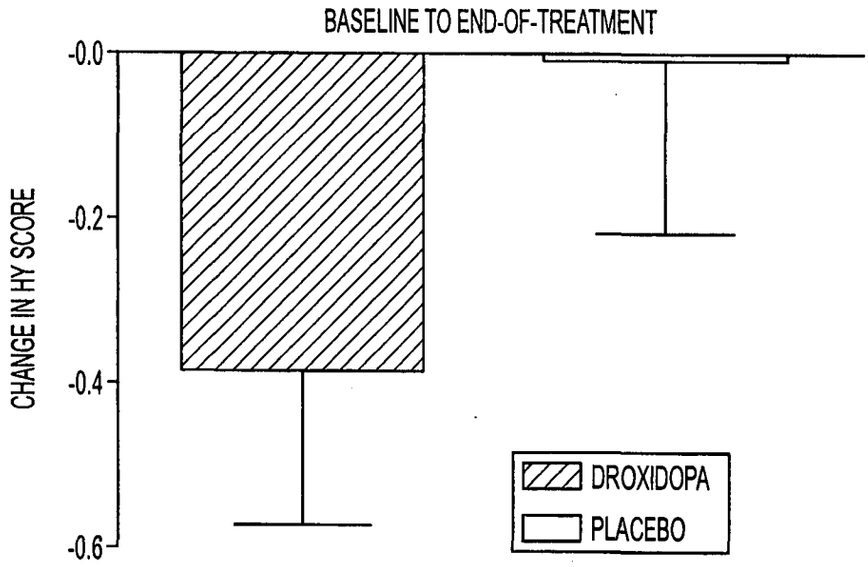

BASELINE TO END-OF-TREATMENT
-0.0
-0.2
-0.4
-0.6
CHANGE IN HY SCORE
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 8

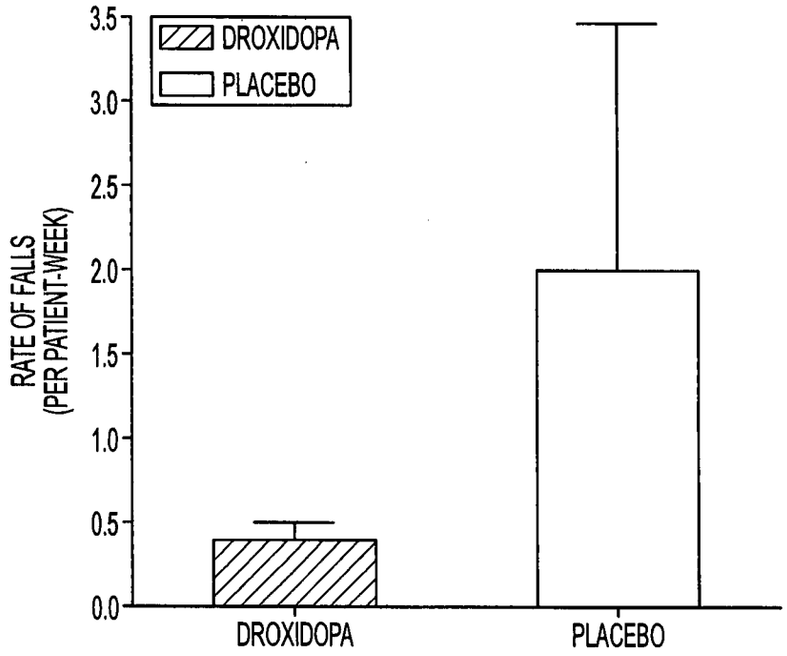

DROXIDOPA
PLACEBO
RATE OF FALLS
(PER PATIENT-WEEK)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 9

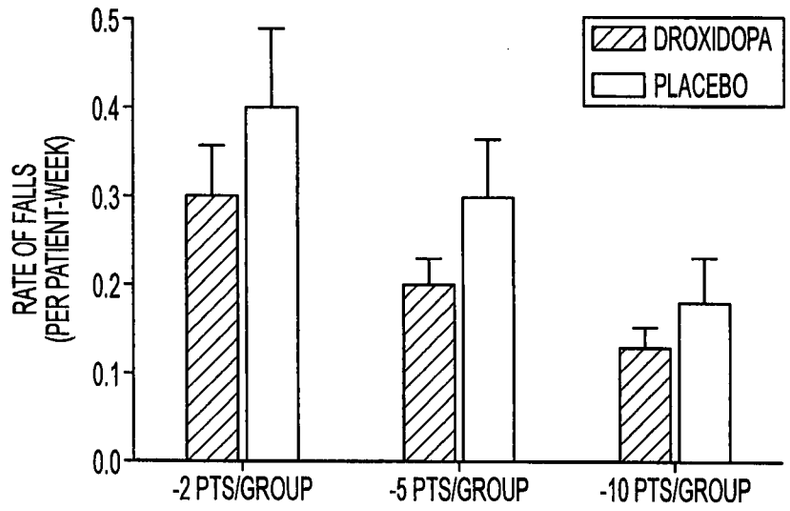

DROXIDOPA
PLACEBO
RATE OF FALLS
(PER PATIENT-WEEK)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-2 PTS/GROUP
-5 PTS/GROUP
-10 PTS/GROUP

FIG. 10

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference C63756 1260WO (0135.2)
International application No. PCT/US2013/023828	International filing date *(day/month/year)* 30 January 2013	(Earliest) Priority date *(day/month/year)* 31 January 2012

Title of invention

IMPROVING POSTURAL STABILITY AND INCIDENT FUNCTIONS IN PATIENTS

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*	Telephone No.
CHELSEA THERAPEUTICS, INC. 3530 Toringdon Way, Suite 200 Charlotte, North Carolina 28277 United States of America	Facsimile No.
	Applicant's registration No. with the Office

E-mail authorization: Marking one of the check-boxes below authorizes the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send notifications issued in respect of this international application if those offices are willing to do so.

☐ as advance copies followed by paper notifications; or ☐ exclusively in electronic form (no paper notifications will be sent).

E-mail address: _____

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HEWITT, Arthur L.
8031 Pemswood Street
Charlotte, North Carolina 28277
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

Sheet No. .2

International application No.
PCT/US2013/023828

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SCHWIETERMAN, William
3901 Point Road
Mobile, Alabama 36619
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SZAKACS, Cameron
10311 Gunnison Lane
Charlotte, North Carolina 28277
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ROWSE, Gerry
111 Abbotsbury Court
Waxhaw, North Carolina 28173
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CIOFFI, Christopher
360 Viburnum Way Court
Charlotte, North Carolina 28208
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3

International application No.
PCT/US2013/023828

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ROBERTS, Michael J.
7805 Pemswood Street
Charlotte, North Carolina 28277
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No.
PCT/US2013/023828

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CAGLE, Ryan W.
WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP
P.O. Box 7037
Atlanta, Georgia 30357-0037
United States of America

Telephone No.
919-755-8157

Facsimile No.
919-755-6177

Agent's registration No. with the Office
47,468

E-mail authorization: Marking one of the check-boxes below authorizes the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send notifications issued in respect of this international application if those offices are willing to do so.

☒ as advance copies followed by paper notifications; or ☐ exclusively in electronic form (no paper notifications will be sent).

E-mail address: patentdocketing@wcsr.com

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination **to start on the basis of:**

☒ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19
☒ as amended under Article 34

the drawings ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ Where the IPEA wishes to start the international preliminary examination at the same time as the international search in accordance with Rule 69.1(b), the applicant requests the IPEA **to postpone** the start of the international preliminary examination until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination **to start earlier** than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54*bis*.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Sheet No. . 5

International application No.
PCT/US2013/023828

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

				For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:		sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	6	sheets	☐	☐
3. letter accompanying the amendments under Article 34 (Rule 66.8)	:	10	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:		sheets	☐	☐
5. copy of the letter accompanying the amendments under Article 19 (Rules 46.5(b) and 53.9)	:		sheets	☐	☐
6. copy (or, where applicable, translation) of any statement under Article 19 (Rule 62.1(ii))	:		sheets	☐	☐
7. other *(specify)*	:		sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ sequence listing in electronic form
6. ☐ other *(specify)*: _____

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Ryan W. CAGLE
Attorney for Applicant

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
   ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.
6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54*bis*.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54*bis*.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54*bis*.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

232

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US2013/023828	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference C63756 1260WO (0135.2)	Date stamp of the IPEA

Applicant

CHELSEA THERAPEUTICS, INC.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	1,850 Euros P	
2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 90% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 10% of the handling fee.)*	165 Euros H	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	2,015 Euros TOTAL	

MODE OF PAYMENT

(Not all modes of payment may be available at all IPEAs)

- ☒ authorization to charge deposit or current account with the IPEA (see below)
- ☐ cheque
- ☐ postal money order
- ☐ bank transfer
- ☐ credit card *(details should be furnished separately and not included on this sheet)*
- ☐ revenue stamps
- ☐ cash
- ☐ other *(specify)*: _____

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT OR CURRENT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ EP

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit or current accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Deposit or Current Account No.: 28301566

Date: 14 November 2013

Name: Ryan W. Cagle

Signature: [signature]

EUROPEAN PATENT OFFICE
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING
AND SEARCHING AUTHORITY

Applicant: CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
International Appln. No. PCT/US2013/023828
International Filing Date: 30-January-2013

Title: IMPROVING POSTURAL STABILITY AND INCIDENT FUNCTIONS IN PATIENTS

Authorized Officer: BAUMGARTNER, Heike
Applicant's Docket No.: C63756 1260WO (0135.2)

14-November-2013

European Patent Office
D-80298 Munich
Germany

RESPONSE TO WRITTEN OPINION OF
THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Sir:

This is in response to the Written Opinion dated 19 April 2013 from the International Searching Authority ("ISA"). Applicants respectfully request reconsideration in light of the attached claim amendments and the remarks provided below, and Applicants further request issuance of a favorable International Preliminary Report on Patentability.

CLAIM AMENDMENTS

Claim 1 combines the subject matter of original claims 1, 2, 3, 9, and 15.

Claims 2-6 correspond to original claims 4-8.

Claims 7-11 correspond to original claims 10-14.

Claims 12-23 correspond to original claims 16-27.

Claim 24 is new and finds support in the original specification at page 2 (lines 27-31).

Claim 25 incorporates the subject matter of original claims 28-31.

Claims 26-30 correspond to original claims 32-36.

Applicants submit that no new matter has been introduced by the amendments to the pending claims.

REMARKS

Applicants have reviewed the examiner's comments in the first Written Opinion and believe that there are reasonable grounds for the examiner to reconsider the objections. In particular, Applicants respectfully submit that the examiner has failed to recognize certain distinctions of the presently claimed subject matter over the disclosures of the cited references. Moreover, Applicants submit that the examiner has incorrectly characterized the manner in which one of ordinary skill in the art would evaluate the potential use of droxidopa in a Parkinson's patient.

The examiner argues that the disclosure in the art that droxidopa may be administered to Parkinson's patients implicitly anticipates the present claims because, as alleged, any administration of droxidopa to a Parkinson's patient would have implicitly performed the presently claimed method. The examiner also agues that postural instability is not a new condition or a new patient group because Parkinson's patients and patients suffering from Orthostatic Hypotension ("OH") are known to fall. This is an incorrect conclusion that is arrived at by using a hindsight reconstruction. One of skill in the art, however, would understand that Parkinson's patients may exhibit a variety of symptoms. For example, it is known that motor symptoms of Parkinson's disease can include the following: tremor at rest; rigidity; akinesia (or bradykinesia); postural instability; shuffling gait; festination; flexed posture; freezing; and several additional symptoms. Not all Parkinson's patients exhibit all of the above motor symptoms. As such, the mere previous administration of droxidopa to Parkinson's patients cannot properly be viewed as inherently disclosing treatment of postural instability.

As discussed further below, it is clear that none of the art cited by the examiner identifies postural instability as a condition that is responsive to treatment with droxidopa or even as a condition that is responsive to known treatments for Parkinson's disease. Rather, the examiner has drawn a correlation to "connect the dots" between the presently claimed invention and the peripheral disclosure in the art. The examiner argues that since patients with Orthostatic Hypotension and Parkinson's patients both may suffer from falls associated with their conditions, and since postural instability may be defined in part by falls, treatment of Parkinson's patients and OH patients with droxidopa "must" (in the examiner's position) also treat postural instability. That is clearly a hindsight reconstruction based on supposition and not on any actual disclosure from the cited art.

Since the examiner's position arises from the conclusions drawn from the combined disclosures of D1 through D5, the disclosures of these documents are addressed individually below. As will be shown, one of ordinary skill in the art viewing these disclosures would not consider that the documents individually or together disclose that droxidopa is an effective treatment for postural instability.

D1 – WO 2006/123678

The examiner correctly notes that D1 teaches the following (taken from paragraph [0002] of US 2009/0074861, the U.S. national stage application of D1).

> Droxidopa is a pharmaceutical agent mainly used for improving frozen gait and orthostatic dizziness in patients with Parkinson's syndrome, as well as for treating orthostatic hypotension in dialysis patients.

Apart from the foregoing, D1 provides absolutely no teaching whatsoever in relation to the mode of action of droxidopa in Parkinson's patients or OH patients. Thus, taken on its face, D1 can only be viewed as disclosing that droxidopa may be used for the single symptom of freezing gait in Parkinson's patients and may be used for dizziness in OH patients. The prior art, however, shows that postural instability manifests separately from these conditions, and nothing in D1 (or the remaining cited art) links droxidopa therapy to any improvement in postural instability. Moreover, while the examiner has attempted to reconstruct the issue at hand to merely preventing falls, the known art clearly delineates falls from postural instability and falls from other causes, including freezing or dizziness.

As pointed out in the present specification, prior testing has shown a clear delineation between postural instability and freezing gait or dizziness from OH. For example, the examiner is directed to the following.

- One test found that Parkinson's patients commonly had center of mass falls (most often while turning around), which suggests that an underlying balance disorder caused most falls. See Bloem et al. (2001) *J. Neurol, 248*: p. 950-958.
- Another test found that the underlying cause in Parkinson's patients for most falls from standing (69%) was loss of balance. On the other hand, freezing, festination, or a leg not

moving as expected only accounted for about 5% each of the recorded falls. See Ashburn et al. (2008) *Disability and Rehabilitation, 30*(16): 1205-1212.

- Another test found that recurrent fallers among Parkinson's patients showed increased postural sway when compared to non-recurrent fallers. See Matinolli et al. (2011) *Acta. Neurol. Scand., 123*: 193-200.
- Matinolli et al. also pointed out that other studies have suggested that postural instability in Parkinson's disease is resistant to conventional pharmacotherapy. See Bloem et al. (1996) *Mov. Disord., 11*: 509-521; Bonnet et al. (1987) *Neurology, 37*: 1539-1542; and Klawans, HL (1986) *Mov. Disord., 1*: 187-192.
- Another test concluded that frequent falling in Parkinson's patients is caused by postural instability, that such instability is not reversible with dopaminergic therapy (e.g., levodopa), and falling in Parkinson's patients generally does not respond well to drug therapy. See Koller et al. (1989) *Clin. Neuropharmacol., 2*: 98-105.

While testing indicates that postural instability is a main factor for recurrent falls in Parkinson's patients, the known art has only considered droxidopa therapy for addressing freezing gait. For example, Narabayashi et al. (Proc. Japan Acad., 57, Ser. B, No.9, 351-354(1981)) reported a beneficial effect on freezing gait when administered to Parkinson's patients. However, the efficacy rate of droxidopa in freezing gait has not been necessarily high in the reported studies. In the Societas Neurologica Japonica PA disease guideline, therefore, droxidopa is regarded as a medicament to be optionally tried in Parkinson's patients. Further, the effectiveness of droxidopa in freezing gait has been previously questioned. See Quinn et al., "Acute administration of DL-threo DOPS does not affect the freezing phenomenon in parkinsonian patients", *Neurology*, 1984, 34:149.

As can be seen from the foregoing, a person of skill in the art would recognize a distinction between treatment of freezing gait and treatment of postural instability in Parkinson's patients. Nothing in D1 discloses the use of droxidopa in treating postural instability, which is not necessarily present in all Parkinson's patients suffering from freezing gait. Moreover, since the efficacy of droxidopa in freezing gait has been questioned, there is no disclosure in D1 showing that droxidopa has been sufficiently widely administered to Parkinson's patients to have implicitly treated postural instability. The same reasoning likewise applies to treatment of OH since nothing in D1 discloses that patients suffering from OH necessarily suffer from postural instability, which is

clearly recognized to be a distinct motor symptom of Parkinson's disease that would not necessarily be present in all OH patients.

D2 – Mathias et al.

The examiner relies upon D2 solely for its teaching that droxidopa is an effective treatment for OH and that reducing incidence of OH can prevent falls and associated trauma. This, however, is completely irrelevant to the claims at issue.

One of skill in the art would clearly recognize that postural instability is a condition that is distinct from OH, which arises from the body's inability to manage necessary blood pressure changes between lying and standing positions. Although some Parkinson's patients may exhibit OH, this in no way discloses that treatment of OH implicitly treats any other condition suffered by the Parkinson's patient, including postural instability. Further, it is important to note that although D2 calls OH "orthostatic (postural) hypotension", one of skill in the art would still recognize that OH and postural instability are distinct conditions.

Moreover, as the examiner alleges that the cited art destroys novelty, it is important to note that in D2, the presence of Parkinson's disease was an exclusion criterion (see p. 236, left column, second paragraph under "Methods"). Thus, any disclosure from D2 cannot be correlated to any effect of droxidopa in Parkinson's patients, particularly those exhibiting postural instability.

D3 – Kaufmann et al.

Again, the examiner relies upon D3 solely as teaching that droxidopa is useful in treating OH. This in no way discloses the presently claimed subject matter. D3 is limited to reviewing the pressor effect of droxidopa in patient populations. The ability of droxidopa to help regulate blood pressure in no way discloses that droxidopa may be effective in treating postural instability in any patient population.

D4 – Gupta et al.

The examiner relies up D4 as disclosing that OH is a manifestation of autonomic failure and is a cause of recurrent falls. Yet again, this disclosure is irrelevant to any allegation that the present claims lack novelty over the cited art. D4 provides no disclosure related to postural instability or to the use of droxidopa in treating postural instability. Likewise, D4 does not correlate OH to postural instability. In D4, falling by OH patients is correlated only to dizziness arising from the abnormal

drop in blood pressure. Thus, any disclosure related to falls in D4 is limited and cannot be relied upon to suggest that treatment of postural instability is disclosed.

D5 – Wood et al.

The examiner relies upon D5 as disclosing that falls are a common problem in Parkinson's disease and some of the major risk factors are potentially modifiable. The examiner has pointed to nothing in D5 from which one of skill in the art could draw the conclusion that droxidopa may treat postural instability or even falls generally. D5 discloses numerous factors associated with falls and only concludes that some factors are potentially modifiable. Thus, it is clear that D5 does nothing more than identify a problem and then provide no plausible solution to the problem. In particular, nothing in D5 indicates that any one pharmacological intervention may implicitly treat multiple factors associated with falls in Parkinson's patients. Any disclosure in D5 related to falls is only informational and does not disclose any type of treatment.

Novelty

The examiner has provided no evidence from the cited art that droxidopa may treat postural instability. A finding of lack of novelty requires that each and every aspect of a claim be found in a single cited art document. The examiner has done nothing more that show that the art discloses that droxidopa can be used to treat OH and to treat freezing gait in Parkinson's patients. The examiner has provided no cited art teaching that droxidopa has any effect on postural instability.

Since the examiner can point to nothing in the cited art that discloses that actually claimed subject matter, the examiner has tried to condense the claims into reciting administering droxidopa to Parkinson's patients. This is ineffective and incorrect.

The examiner argues that postural instability is not a condition that can be addressed separate from Parkinson's disease. Specifically, the examiner argues that a medical doctor would not separate Parkinson patients being treated for Parkinson syndrome from Parkinson patients that might additionally be prone to fall more frequently. This argument, however, simply underscores the examiner's incorrect summarization of what is actually being claimed.

One of skill in the art understands that Parkinson's disease is a very complex condition which manifest's itself in many different and distinct symptoms. A medical doctor attempting to treat a Parkinson's patient would be expected according to knowledge in the art to primarily begin pharmacologic intervention by administration of levodopa, which is the most often prescribed drug

for treating Parkinson's disease. It is known in the art, however, that some symptoms of Parkinson's disease are non-responsive to levodopa therapy, and this may be ascribed to wide neurodegeneration other than of dopamine neurons. This failure is what led to testing that recognized that droxidopa may be beneficial in treating freezing gait in Parkinson's patients as an adjunct therapy to levodopa administration (although such finding was later questioned). Thus, it is clear that pharmacological interventions for Parkinson's disease are not prescribed based solely on the overarching condition. Rather, multiple drugs are commonly prescribed to Parkinson's patients based upon responsiveness to levodopa therapy and the presence of untreated symptoms. These untreated symptoms are what define patient populations which, while being subsets of Parkinson's patients generally, are distinct populations because they are filled with patients that exhibit symptoms that are unresponsive to other drug therapies.

Postural instability is a distinct subpopulation within the group of Parkinson's patients, and this is seen in the various art documents referenced above where falls in Parkinson's patients were attributed to this symptom separately from other symptoms, such as freezing gait. As such, Applicants do not argue that a new patient population has been discovered. Rather, Applicants have found that droxidopa is an effective treatment for the known condition of postural instability, and this finding is not otherwise shown in the cited art.

The examiner's argument regarding how a medical doctor may divide Parkinson's patients for treatment is misleading because the examiner makes the argument in relation to the effect (falling) and not in relation to the symptom itself. Many symptoms of Parkinson's disease may result in falls, and Applicants have not alleged that falling generally is treated. Rather, Applicants submit that a medical doctor treating a Parkinson's patient would assess the symptoms suffered by the patient, identify any symptoms that are not controlled by the primary treatment (typically levodopa therapy), and then consider additional therapies to address the untreated symptoms. As such, a medical would indeed treat a Parkinson's patient suffering an uncontrolled symptom differently than a Parkinson's patient whose symptoms are all generally well controlled. To this end, the examiner is directed to present claim 24, which recites that the postural instability is non-responsive to levodopa therapy.

In light of the foregoing, Applicants submit that the examiner's position regarding novelty is not supported by the cited art for at least the following reasons:

1. Postural instability is a recognized symptom of Parkinson's disease that is identified separately from the other, various symptoms of the condition.
2. Falls in Parkinson's patients may be caused by different symptoms, and nothing in the cited art indicates that any single drug therapy necessarily ameliorates all possible symptoms of Parkinson's disease.
3. A Parkinson's patient exhibiting a symptom that is not controlled by the primary drug therapy would be treated by a medical doctor as an independent subpopulation of Parkinson's patients generally.
4. The examiner has cited to nothing in the art indicating that postural instability is a symptom of Parkinson's disease that is necessarily ameliorated by administration of any drug known to ameliorate any of the remaining symptoms of the condition.
5. The examiner has cited to nothing in the art indicating that Parkinson's patients exhibiting freezing gait or OH necessarily also exhibit the symptom of postural instability.
6. The examiner has cited to nothing in the art indicating that treatment of freezing gait or OH in a Parkinson's patient necessarily treats any other symptom that may be exhibited by the Parkinson's patient.
7. The examiner has cited to nothing in the art disclosing the use of droxidopa for treating postural instability in Parkinson's patients or any other patient population.

Applicants submit that the examiner has made an improper conclusion regarding lack of novelty. Novelty cannot be evaluated based upon the end result of the claimed treatment – i.e., reducing falls. Falling is simply an end result of a condition. Postural instability is one of the many different conditions that may cause falls in patients, and the mere fact that droxidopa may be disclosed as treating other conditions that result in falls in no way discloses that droxidopa also is effective in treating the distinct condition of postural instability. The cited art simply fails to disclose that administration of droxidopa to patients with freezing gait or patients with OH provided any effect other than possible treatment of freezing gait and treatment of OH. Since postural instability does define a valid patient population that is separable from patients exhibiting freezing gait or OH, and since the cited art nowhere discloses that droxidopa can be used to treat postural instability, the present claims cannot be properly alleged to lack novelty over any one of D1-D5.

Inventive Step

The examiner has alleged a lack of inventive step based primarily upon the incorrect allegation that the present claims lack novelty. As discussed above, however, none of D1-D5 discloses each an every aspect of the present claims, either expressly or implicitly.

Applicants recognize that the cited art teaches that droxidopa may be administered to patients exhibiting OH and to Parkinson's patients exhibiting freezing gait. Applicants submit, however, that the art as a whole would not lead the person of skill in the art to conclude that droxidopa would be effective in treating Parkinson's patients suffering from postural instability.

OH is a very different condition from postural instability and relates to the body's inability to properly regulate blood pressure. Although OH patients fall, it is because the rapid lowering of the blood pressure upon standing causes lightheadedness. Postural instability is unrelated to blood pressure regulation, and the examiner has pointed to nothing in the cited art indicating that blood pressure regulation and postural instability share similar etiologies and thus would benefit from similar therapies. The person of skill in the art seeking to ameliorate postural instability would not be motivated to use droxidopa simply because droxidopa is also used to treat OH.

Similarly, the use of droxidopa in treating freezing gait in Parkinson's patients would not necessarily suggest to the person of skill in the art that droxidopa would be useful in treating postural instability. As pointed out above, droxidopa is only an adjunct therapy in Parkinson's patients, and the cited art only suggests its efficacy in treating the lone symptom of freezing gait. Thus, there is no motivation to generally administer droxidopa to any and all Parkinson's patients.

As noted above, efficacy of droxidopa in treating freezing gait has been questioned. While the person of skill in the art may recognize that droxidopa may be effective in treating freezing gait, the art does not support any broad application of droxidopa in ameliorating any other symptom of Parkinson's disease. Likewise, the examiner has pointed to no testing in the art showing that droxidopa therapy has been effective in treating any other symptom of Parkinson's disease.

The present application includes test data indicating that administration of droxidopa to Parkinson's patients did improve postural instability. This is underscored by the importance of the subjective measures of success, namely the Hoehn and Yahr rating scale score and the UPDRS score. In particular, the Hoehn and Yahr rating scale is heavily weighted towards postural instability as the primary index of disease severity. Thus, improvements in the Hoehn and Yahr score (as seen in the example of the present specification) may be viewed as a strong indicator that improvements in postural instability underlie the reduction in falls that were seen in the study.

CONCLUSION

In light of the foregoing, Applicants submit that the pending rejections should be withdrawn. Postural instability is a distinct symptom of Parkinson's disease, and the cited art nowhere suggests that pharmacological interventions for other, different symptoms of Parkinson's disease inherently treat the postural instability. In particular, the cited art does not disclose that droxidopa may be effective in treating postural instability.

Applicants have recognized that a subpopulation of Parkinson's patients is the group of patients whose postural instability resulting in falls is not necessarily controlled through administration of levodopa. As a solution to the problem, Applicants have found that droxidopa can prevent falls arising from postural instability in Parkinson's patients. The cited art does not suggest that droxidopa is an effective treatment for postural instability. Although the cited art teaches that droxidopa improves OH and may be useful in freezing gait, the art does not suggest that postural instability in particular may be treated through administration of droxidopa. On the other hand, the present specification presents experimental data showing that droxidopa therapy was effective to reduce falls in Parkinson's patients, and the reduction in falls correlated to improvements in postural instability, as evidenced by the improved scores on the Hoehn and Yahr test scale. Applicants submit this supports the presence of inventive step.

All of the points raised by the ISA in the first Written Opinion have now been addressed by clear and proper amendments to the claims of the pending application and the foregoing comments. Accordingly, Applicants respectfully request that a favorable International Preliminary Report on Patentability indicate the same.

Respectfully submitted,

Ryan W. Cagle
Attorney for Applicant

WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP
P.O. Box 7037
Atlanta, GA 30357-0037
Tel Raleigh Office (919) 755-2100
Fax Raleigh Office (919) 755-2150

AttyDktNo. C63756 1260WO (0135.2)

CLAIMS:

1. A method of improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient, the method comprising administering an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof to the PD patient, wherein the improved postural instability is defined by at least one of the following:

a reduction in falls as evidenced by a post-administration reduction in the mean number of falls per patient per week as compared to a baseline mean number of falls per patient per week before administration of the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof;

a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score; and

a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

2. The method of claim 1, wherein the post-administration mean number of falls per patient per week is reduced by at least 20%.

3. The method of claim 1, wherein the post-administration mean number of falls per patient per week is reduced by at least 50%.

4. The method of claim 1, wherein the number of falls is identified based upon reporting by the patient or the patient's caregiver.

5. The method of claim 1, wherein prior to administration, the PD patient is a recurrent faller.

6. The method of claim 5, wherein the PD patient has experienced a mean of at least 0.2 falls per week over a period of at least six weeks prior to administration.

7. The method of claim 1, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.2 points.

8. The method of claim 1, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.3 points.

9. The method of claim 1, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.4 points.

10. The method of claim 1, wherein the improvement in the Hoehn and Yahr rating scale score is defined by at least one of the following:

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 4.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 4.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 3.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.2;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.3;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2; or

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.0.

11. The method of claim 1, wherein the improvement in the Hoehn and Yahr rating scale score is defined by at least one of the following:

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less; or

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 0.5 or less.

12. The method of claim 1, wherein the post-administration UPDRS score is improved by at least 5 points.

13. The method of claim 1, wherein the post-administration UPDRS score is improved by at least 10 points.

14. The method of claim 1, wherein the symptom is a motor symptom.

15. The method of claim 14 wherein the motor symptom is related to recurrent falls in the PD patient.

16. The method of any one of claims 1 to 15, wherein PD patient further suffers from neurogenic orthostatic hypotension (NOH).

17. The method of any one of claims 1 to 16, further comprising administering one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

18. The method of claim 17, wherein the one or more additional active agents are administered with the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof in a single pharmaceutical composition.

19. The method of claim 17, wherein the one or more additional active agents are administered separately from the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof.

20. The method of any one of claims 1 to 19, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a sustained release form.

21. The method of any one of claims 1 to 19, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a controlled release form.

22. The method of any one of claims 1 to 19, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in an immediate release form.

23. The method of any one of claims 1 to 22, wherein droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

24. The method of any one of claims 1 to 23, wherein the postural instability is non-responsive to levodopa therapy

25. A composition comprising an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof for use in improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient exhibiting symptoms of postural instability as defined by at least one of the following:

a reduction in falls;

a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score; and

a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

26. The composition of claim 25, wherein the composition further comprises one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting

compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

27. The composition of claim 25 or claim 26, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a sustained release form.

28. The composition of claim 25 or 26, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a controlled release form.

29. The composition of claim 25 or 26, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in an immediate release form.

30. The composition of any one of claims 25 to 29, wherein droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2013/023828	30.01.2013	31.01.2012

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/198 A61P25/14

Applicant
CHELSEA THERAPEUTICS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Baumgärtner, Heike Telephone No. +49 89 2399-8480

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2013/023828

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-36
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-36
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-36
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

Claim 1 A method of **improving postural instability** in a **Parkinson's disease (PD)** patient, the method comprising administering an effective amount of **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof to the PD patient

d2 cf claim 1, wherein the **improved postural instability** is defined by a **reduction in falls**

d3 cf claim 2, wherein the **reduction of falls** is defined by a **post-administration reduction** in the **mean number of falls per patient per week** as **compared to** a **baseline mean number of falls** per patient per **week before administration** of the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof

d4 cf claim 3, wherein the **post-administration** mean number of falls per patient per week is **reduced by at least 20%**

d5 cf claim 3, wherein the **post-administration** mean number of falls per patient per week is **reduced by at least 50%**

d6 cf claim 2, wherein the **number of falls** is identified based upon reporting by the patient or the patient's caregiver

d7 cf claim 2, wherein **prior to administration**, the PD patient is a **recurrent faller**

d8 cf claim 7, wherein the PD patient has **experienced a mean of at least 0.2 falls per week over a period of at least six weeks prior to administration**

d9 cf claim 1, wherein the **postural instability** is defined by a **baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability**, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a **post-administration Hoehn and Yahr rating scale score** for the patient that is improved as compared to the baseline score.

d10 cf claim 9, wherein the **post-administration Hoehn and Yahr rating** scale score is **improved by at least 0.2 points**

d11 claim 9, wherein the **post-administration Hoehn and Yahr rating** scale score is **improved by at least 0.3 points**

d12 cf claim 9, wherein the **post-administration Hoehn and Yahr rating** scale score is **improved by at least 0.4 points**

d13 cf claim 9, wherein the **improvement is defined by** at least one of the following:

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 4.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 4.0**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 3.0**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.8**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.5**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.2**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.5**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.3**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.0**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.8**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.0**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.8**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.5**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.2**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 1.8** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.8**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 1.8** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.5**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 1.8** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.2**; or

the b**aseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 1.8** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.0**.

d14 cf claim 9, wherein the **improvement is defined by** at least one of the following:

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 4** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 3.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 4** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 3.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 3.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 3.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 3.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 2.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 2.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 2.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 2.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 1.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 1.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 1.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 1.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 1.0 or less**; or

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 1.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 0.5 or less**.

d15 cf claim 1, wherein the **postural instability** is defined by **a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score** indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and wherein the **improvement in the postural instability is defined by a post-administration UPDRS score** for the patient that is improved as compared to the baseline score

d16 cf claim 15, wherein the **post-administration UPDRS score** is **improved by at least 5 points**

d17 cf claim 15, wherein the **post-administration UPDRS score** is **improved by at least 10 points**

d18 cf claim 15, wherein the **symptom is a motor symptom**

d19 cf claim 18, wherein the **motor symptom** is **related to recurrent falls in the PD patient**

d20 cf claims 1 to 19, wherein **PD patient further suffers from neurogenic orthostatic hypotension (NOH)**

d21 cf claims 1 to 20, further comprising administering **one or more additional active agents** selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof

d22 cf claim 21, wherein the **one or more additional active** agents are **administered with the droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof in a **single pharmaceutical composition**

d23 cf claim 21, wherein the **one or more additional active** agents are **administered separately from the droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof

d24 cf claims 1 to 23, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a **sustained release form**

d25 cf claims 1 to 23, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, arnide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a **controlled release form**

d26 cf claims 1 to 23, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in an **immediate release form**

d27 cf claims 1 to 26, wherein **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in the form of a **mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer**

Claim 28 A **composition comprising an effective amount of droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof **for use in improving postural instability in a Parkinson's disease** (PD) patient exhibiting **symptoms of postural instability**

d29 cf claim 28, wherein the improved **postural instability is defined by** a **reduction in falls**

d30 cf claim 28, wherein the **postural instability is defined by a baseline Hoehn and Yahr rating scale score** indicative of the postural instability, and wherein the **improvement** in the postural instability is **defined by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score** for the patient that **is improved** as compared to the baseline score

d31 cf claim 28, wherein the **postural instability** is defined by a **baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score** indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and wherein the **improvement** in the postural instability is defined **by a post-administration UPDRS score** for the patient that **is improved** as compared to the baseline score

d32 cf claims 28 to 31, wherein the **composition further comprises** one or more **additional active** agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof

d33 cf claims 28 to 32, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a **sustained release form**

d34 cf claims 28 to 32, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a **controlled release form**

d35 cf claims 28 to 32, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in an **immediate release form**

d36 cf claims 28 to 35, wherein **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in the form of a mixture **enantiomerically enriched in the L-threo isomer**

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The documents which are referred to in this communication are numbered in the order of their listing in the International Search Report.

D1 WO2006123678 A1 20061123 DAINIPPON SUMITOMO PHARMA [X]

Tablet composition **useful for treating e.g. Parkinson's disease**, comprises **droxidopa** and excipients selected from mannitol, lactose, erythritol, glucose, sucrose, crystalline cellulose and starch

A droxidopa is a chemical/medical agent mainly used **for the Parkinson disease person's frozen gait**, or the treatment of the **orthostatic-hypotension disease** in improvement which leaves and feels dizzy, and a dialysis patient.

D2 XP002500633 Aug 2001 Mathias et al. [X/IS]

L-threo-dihydroxyphenylserine (**L-threo-DOPS; droxidopa**) in the management of **neurogenic orthostatic hypotension**

Orthostatic (postural) hypotension is a **major disabling manifestation of autonomic failure**. It is **associated with** increased morbidity and sometimes mortality, especially **in the elderly, who are at increased risk of injury due to falls.** [...]. **Reducing orthostatic hypotension** should improve patients' mobility and function, improve quality of life, and **prevent falls** and associated trauma - cf. p. 235/bottom.

D3 XP019567565 March 2008 Kaufmann et al. [X/IS]

L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): a new **therapy for neurogenic orthostatic hypotension**

Autonomic failure, like **Parkinson's disease,** is a **neurotransmitter disorder.** While ***Parkinson's*** disease **is** a **disorder of *dopamine* neurotransmission, autonomic failure is** a **disorder of norepinephrine neurotransmission.**

Dopamine beta hydroxylase is the **rate-limiting enzyme a**nd it creates a "bottle neck" like effect, so that taking levodopa orally results in an increase in dopamine levels but not to a significant increase in norepinephrine levels.

Fortunately, the possibility of **overcoming this limitation** and realizing another therapeutic breakthrough **using** a **precursor amino acid to replace** a deficient catecholamine neurotransmitter, in this case **norepinephrine**, was made possible by the discovery, in the 1950', **that** an **artificial amino acid, 3,4-threodihydroxyphenylserine,** identical to levodopa but **with an added beta hydroxyl group** (Fig. 2) **was converted to norepinephrine in a single step** by the enzyme L-aromatic amino acid decarboxylase, thus **bypassing the** need for dopamine beta hydroxylase and its **bottie neck effect**. [...] after **oral administration, droxidopa** was **taken up by post-ganglionic sympathetic** neurons, **decarboxylated to NE**, stored and released appropriately when standing up - c.f p.20.

D4 XP009168148 Jan 2008 Gupta et al. [Y]

Neurogenic orthostatic hypotension: chasing "the fall".

Orthostatic hypotension (OH) is a frequently encountered problem affecting **nearly 30% of the population aged more than 60 years**. It can result from neurological and non-neurological derangements which compromise the perfusion of the brain in an erect posture. **Neurogenic OH is a manifestation of autonomic failure. It is an important cause of recurrent falls in the elderly,** syncopal events and also has been shown to be associated with increased long term mortality from vascular and non-vascular causes.

D5 XP002694399 June 2002 Wood et al. [Y]

Incidence and prediction of **falls in Parkinson's disease**: A prospective multidisciplinary study

Falls are a common problem in PD and some of the **major risk factors are potentially modifiable**. There is a need for future studies to look at interventions to prevent falls in PD.

NB

Claims 1-27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) and Rule 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Novelty(i) and Inventive Step(ii) - Art. 33 (1)-(3)PCT

(i)

The allegedly new patient group, viz." treating postural instability in a Parkinson's disease (PD)" is not considered to truly represent a new patient group as droxidopa is already known to be used in Parkinson disease in general and in NOH in particular, which also causes more frequent falls. Besides, it is known that in PD patients "falls are a common problem" (cf. D5).

The medical doctor would not separate Parkinson patients which are treated for the mere Parkinson syndrome from Parkinson patients that might additionally be prone to fall more frequently.

Therefore, the known use of droxidopa is considered to anticipate the claimed subject-matter as it is considered to have implicitly treated this allegedly new condition.

Parameters like in claims "**postural instability** is defined by a **baseline Hoehn and Yahr rating scale score**" and "**postural instability** is defined by **a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score**" are not considered to represent technical features which are clearly delimitable from the prior art.

(ii)

Subject-matter that is not novel lacks inventive step as a consequence.

Generally, it is pointed out that in particular orthostatic hypotension in PD patients is known to be related to the effects on sympathic post-ganglionic neurons (cf. D4) and moreover L-DOPA is known to be a norepineprhine (noradrenline) precursor useful to prevent generally "postural instability" (cf. D2 and D3).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO/ISA)

General information

For all international applications, the competent International Searching Authority **(ISA)** will establish an international search report **(ISR)** accompanied by a written opinion of the International Searching Authority **(WO/ISA)**. The **WO/ISA** may be responded to by

- filing informal comments with the **International Bureau of WIPO (IB)** (where no demand for international preliminary examination **(demand)** is filed)
- filing amendments under Art. 19 PCT (this can be done whether or not a **demand** is filed)
- filing amendments under Art. 34 PCT and/or formal observations in response to objections raised in the **WO/ISA** (where a **demand** *is* actually filed)

This document explains these possibilities.

Filing informal comments

After receipt of the **ISR and WO/ISA**, the applicant may file informal comments on the **WO/ISA, directly with the IB** (see International Search and Preliminary Examination Guidelines 2.15). These will be communicated to the designated/elected Offices, together with the International Preliminary Report on Patentability **(IPRP)** at 30 months from the priority date.

Amending claims under Art. 19 PCT

The applicant may file **amended claims** under Art. 19 PCT, **directly with the IB** by the later of the following dates:

- 2 months from the date of mailing of the **ISR** and the **WO/ISA**
- 16 months from the priority date

However, any such amendment received by the **IB** after the expiration of the applicable time limit shall be **considered to have been received on time** by the **IB**, if it reaches it **before** the technical preparations for international publication have been completed (the 15th day prior to the date of publication, see PCT Applicant's Guide, International Phase, 9.013).

For further information, please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220.

Please also note that, when filing amended claims under Art. 19 PCT, such amendments shall be **accompanied by a letter** identifying the amendments made and also the basis for the amendments in the application as originally filed (Rule 46.5(b) PCT). Where a **demand** is filed, failure to comply with this requirement may result in the amendments being ignored in the International Preliminary Examination Report **(IPER)**, see Rule 70.2(c-*bis*) PCT.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
Cagle, Ryan W.
WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP
P.O. Box 7037
Atlanta GA 30357-0037
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference C637561260WO	Date of mailing *(day/month/year)* 19 April 2013 (19-04-2013)
International application No. PCT/US2013/023828	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
Applicant CHELSEA THERAPEUTICS, INC.	International filing date *(day/month/year)* 30 January 2013 (30-01-2013)

1. [X] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with any request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before completion of the technical preparations for international publication (Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3).

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	STARK, Saskia Tel: +49 (0)89 2399-4764

Form PCT/ISA/220 (July 2010)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
C637561260WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2013/023828	30/01/2013	31/01/2012
Applicant		
CHELSEA THERAPEUTICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:

[X] the international application in the language in which it was filed

[ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**

[ ] the text is approved as submitted by the applicant

[X] the text has been established by this Authority to read as follows:

IMPROVING POSTURAL STABILITY ADMINISTERING DROXIDOPA

5. With regard to the **abstract,**

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant

[ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

[ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/023828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/198 A61P25/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/123678 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO [JP]; OCHIAI YASUSHI [JP]; ARIYAMA TERUKO) 23 November 2006 (2006-11-23) paragraph [0002]	1-36

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 March 2013	19/04/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baumgärtner, Heike

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/023828

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MATHIAS C J ET AL: "L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure", CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH, RAPID COMMUNICATIONS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 4, 1 August 2001 (2001-08-01) , pages 235-242, XP002500633, ISSN: 0959-9851, DOI: 10.1007/BF02298955 page 235, left-hand column - right-hand column page 241, right-hand column, last paragraph	1-36
X	HORACIO KAUFMANN: "L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): a new therapy for neurogenic orthostatic hypotension; The US experience", CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH ; AN INTERNATIONAL JOURNAL FOR FAST COMMUNICATIONS OF RESEARCH AND TREATMENT RELATED TO AUTONOMIC FUNCTION AND DYSFUNCTION, STEINKOPFF-VERLAG, DA, vol. 18, no. 1, 27 March 2008 (2008-03-27) , pages 19-24, XP019567565, ISSN: 1619-1560 page 24, right-hand column page 20; figures 1,2	1-36
X	WOOD B H ET AL: "Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: A prospective multidisciplinary study", JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, vol. 72, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 721-725, XP002694399, ISSN: 0022-3050 table 2	1-36
X	GUPTA D ET AL: "Neurogenic orthostatic hypotension: chasing "the fall".", POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL, vol. 84, no. 987, January 2008 (2008-01), pages 6-14, XP009168148, ISSN: 1469-0756 page 8, left-hand column, last paragraph	1-36

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2013/023828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006123678 A1	23-11-2006	CA 2608690 A1	23-11-2006
		CN 101180046 A	14-05-2008
		EP 1886678 A1	13-02-2008
		HK 1120726 A1	12-10-2012
		JP 2009185083 A	20-08-2009
		KR 20080013907 A	13-02-2008
		US 2009074861 A1	19-03-2009
		WO 2006123678 A1	23-11-2006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
C637561260WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2013/023828	30/01/2013	31/01/2012
Applicant		
CHELSEA THERAPEUTICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:

[X] the international application in the language in which it was filed

[ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**

[ ] the text is approved as submitted by the applicant

[X] the text has been established by this Authority to read as follows:

IMPROVING POSTURAL STABILITY ADMINISTERING DROXIDOPA

5. With regard to the **abstract,**

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant

[ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

[ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/023828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/198 A61P25/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/123678 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO [JP]; OCHIAI YASUSHI [JP]; ARIYAMA TERUKO) 23 November 2006 (2006-11-23) paragraph [0002]	1-36

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 March 2013	19/04/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baumgärtner, Heike

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/023828

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MATHIAS C J ET AL: "L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure", CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH, RAPID COMMUNICATIONS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 4, 1 August 2001 (2001-08-01) , pages 235-242, XP002500633, ISSN: 0959-9851, DOI: 10.1007/BF02298955 page 235, left-hand column - right-hand column page 241, right-hand column, last paragraph	1-36
X	HORACIO KAUFMANN: "L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): a new therapy for neurogenic orthostatic hypotension; The US experience", CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH ; AN INTERNATIONAL JOURNAL FOR FAST COMMUNICATIONS OF RESEARCH AND TREATMENT RELATED TO AUTONOMIC FUNCTION AND DYSFUNCTION, STEINKOPFF-VERLAG, DA, vol. 18, no. 1, 27 March 2008 (2008-03-27) , pages 19-24, XP019567565, ISSN: 1619-1560 page 24, right-hand column page 20; figures 1,2	1-36
X	WOOD B H ET AL: "Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: A prospective multidisciplinary study", JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, vol. 72, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 721-725, XP002694399, ISSN: 0022-3050 table 2	1-36
X	GUPTA D ET AL: "Neurogenic orthostatic hypotension: chasing "the fall".", POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL, vol. 84, no. 987, January 2008 (2008-01), pages 6-14, XP009168148, ISSN: 1469-0756 page 8, left-hand column, last paragraph	1-36

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2013/023828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006123678 A1	23-11-2006	CA 2608690 A1	23-11-2006
		CN 101180046 A	14-05-2008
		EP 1886678 A1	13-02-2008
		HK 1120726 A1	12-10-2012
		JP 2009185083 A	20-08-2009
		KR 20080013907 A	13-02-2008
		US 2009074861 A1	19-03-2009
		WO 2006123678 A1	23-11-2006

Attorney Docket No. C63756 1260.P1 (0101.8)

WORLDWIDE INVENTION ASSIGNMENT

WHEREAS, the undersigned (hereinafter referred to as "Assignor") has or may have invented certain inventions and improvements disclosed in the United States patent application entitled

"POSTURAL STABILITY AND INCIDENT FUNCTIONS IN PATIENTS"

and designated as

☒ Application No. 61/592,755; filed January 31, 2012

☐ Application claims priority from Application No. , filed , all applications listed above being hereinafter referred to as the "Application(s)";

WHEREAS, it is agreed that

Chelsea Therapeutics, Inc.
3530 Toringdon Way, Suite 200
Charlotte, NC 28277

(hereinafter referred to as "Assignee"), is entitled to or is desirous of acquiring all right, title and interest related to the same;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, Assignor, by these presents, does sell, assign and transfer unto Assignee the full, exclusive and entire right, title and interest, worldwide: (i) in and to all inventions and improvements disclosed and described in the Application(s); (ii) in and to said Application(s) and any other United States national stage, provisional, non-provisional, divisional, continuation, continuation-in-part, or design patent applications based in whole or in part upon said inventions or improvements and/or claiming priority to said Application(s) (the "U.S. Applications"); (iii) in an to any Patent Cooperation Treaty applications based in whole or in part upon said inventions or improvements and/or claiming priority to said Application(s); (iv) in and to any and all applications for industrial property protection, including without limitation applications for patent, utility model, inventor's certificate, and design, filed or which are hereafter filed in countries outside the United States (the "Foreign Applications") and which describe in whole or in part said inventions and improvements, said Foreign Applications to be filed and issued in the name of Assignee or its designee insofar as permitted by applicable law; (v) in and to all patents or similar protective rights in the United States or elsewhere which may be granted on the U.S. Applications and Foreign Applications and all reissues, reexaminations, and extensions thereof, any and all such patents or other protective rights to issue in the name of Assignee and for the sole use and behoof

of Assignee and its successors and assigns; and (vi) in and to the right to claim any applicable foreign or domestic priority rights arising from or required for any of the aforementioned applications under the terms of any applicable conventions, treaties, statutes, or regulations.

AND, for the same consideration, Assignor agrees to (i) communicate to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to Assignor respecting said inventions and improvements or the history thereof and any and all documents, photographs, models, samples or other physical exhibits which may embody said inventions or improvements; (ii) sign or execute all lawful papers, applications, declarations, affidavits, assignments and rightful oaths that may be requested by Assignee during prosecution or enforcement of any rights related to the inventions and improvements; (iii) testify in any proceedings relating to said inventions or improvements or rights granted therefor; and (iv) generally do everything possible to aid Assignee and its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for all said inventions and improvements in all countries throughout the world.

Assignor covenants with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by the undersigned. Assignor further agrees that Assignee, its successors, legal representatives and assigns, may insert into this Assignment any further text necessary or desirable to define the Applications to which the Assignment pertains for purposes of recordation, and also agrees that the Assignment is effective at least as early as January 31, 2012 the earliest priority date of the Application(s).

2/6/2012
Date

L. ARTHUR HEWITT

State of NORTH CAROLINA)
)
County of MECKLENBURG)

I, KATHLEEN LEAHY, a Notary Public for said County and State, do hereby certify that L. ARTHUR HEWITT personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument.

Witness my hand and official seal, this the 6 day of FEBRUARY, 2012.

(Official Seal)

Notary Public

My commission expires Dec 20, 2014

Notary Public, North Carolina
County of Mecklenburg
Kathleen Leahy
My Commission Expires December 20, 2014

February 6th 2012
Date

WILLIAM SCHWIETERMAN

State of NORTH CAROLINA)
County of MECKLENBURG)

I, KATHLEEN LEAHY, a Notary Public for said County and State, do hereby certify that WILLIAM SCHWIETERMAN personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument.

Witness my hand and official seal, this the 6 day of FEBRUARY, 2012.

(Official Seal)

Notary Public

My commission expires Dec. 20, 2014

Notary Public, North Carolina
County of Mecklenburg
Kathleen Leahy
My Commission Expires December 20, 2014

06FEB2012
Date

CAMERON SZAKACS

State of NORTH CAROLINA)
County of MECKLENBURG)

I, KATHLEEN LEAHY, a Notary Public for said County and State, do hereby certify that CAMERON SZAKACS personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument.

Witness my hand and official seal, this the 6 day of FEBRUARY, 2012.

(Official Seal)

Notary Public

My commission expires Dec 20, 2014

Notary Public, North Carolina
County of Mecklenburg
Kathleen Leahy
My Commission Expires December 20, 2014

06 Feb 2012
Date

GERRY ROWSE

State of NORTH CAROLINA)
County of MECKLENBURG)

I, KATHLEEN LEAHY, a Notary Public for said County and State, do hereby certify that GERRY ROWSE personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument.

Witness my hand and official seal, this the 6 day of FEBRUARY, 2012.

(Official Seal)

Kathleen Leahy
Notary Public

My commission expires Dec 20 2014

Notary Public, North Carolina
County of Mecklenburg
Kathleen Leahy
My Commission Expires December 20, 2014

6 Feb 2012
Date

Christopher Cioffi
CHRISTOPHER CIOFFI

State of NORTH CAROLINA)
County of MECKLENBURG)

I, KATHLEEN LEAHY, a Notary Public for said County and State, do hereby certify that CHRISTOPHER CIOFFI personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument.

Witness my hand and official seal, this the 6 day of FEBRUARY, 2012.

(Official Seal)

Kathleen Leahy
Notary Public

My commission expires Dec 20, 2014

Notary Public, North Carolina
County of Mecklenburg
Kathleen Leahy
My Commission Expires December 20, 2014

February 6, 2012
Date

MICHAEL J. ROBERTS

State of NORTH CAROLINA)
County of Mecklenburg)

I, Kathleen Leahy, a Notary Public for said County and State, do hereby certify that MICHAEL J. ROBERTS personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument.

Witness my hand and official seal, this the 6 day of FEBRUARY, 2012.

(Official Seal)

Notary Public

My commission expires Dec 20, 2014

Notary Public, North Carolina
County of Mecklenburg
Kathleen Leahy
My Commission Expires December 20, 2014

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 August 2013 (08.08.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/116325 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/198 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2013/023828

(22) International Filing Date:
30 January 2013 (30.01.2013)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/592,755 31 January 2012 (31.01.2012) US

(71) Applicant: **CHELSEA THERAPEUTICS, INC.** [US/US]; 3530 Toringdon Way, Suite 200, Charlotte, North Carolina 28277 (US).

(72) Inventors: **HEWITT, Arthur L.**; 8031 Pemswood Street, Charlotte, North Carolina 28277 (US). **SCHWIETERMAN, William**; 3901 Point Road, Mobile, Alabama 36619 (US). **SZAKACS, Cameron**; 10311 Gunnison Lane, Charlotte, North Carolina 28277 (US). **ROWSE, Gerry**; 111 Abbotsbury Court, Waxhaw, North Carolina 28173 (US). **CIOFFI, Christopher**; 360 Viburnum Way Court, Charlotte, North Carolina 28208 (US). **ROBERTS, Michael J.**; 7805 Pemswood Street, Charlotte, North Carolina 28277 (US).

(74) Agent: **CAGLE, Ryan W.**; Womble Carlyle Sandridge & Rice, LLP, P.O. Box 7037, Atlanta, Georgia 30357-0037 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2013/116325 A1

(54) **Title**: IMPROVING POSTURAL STABILITY ADMINISTERING DROXIDOPA

(57) **Abstract**: The present invention provides methods and systems for reducing falls in patients that are recurrent fallers. Specifically, the compositions, systems, and methods can relate to Parkinson's disease patients, particularly such patients that are suffering from neurogenic orthostatic hypotension. The compositions, systems, and methods comprise the use of droxidopa, optionally in combination with a further active agent. Administration of droxidopa has been found to reduce the mean number of falls per patient per week, as well as provide improvements in the patient's Hoehn and Yahr rating scale score, which is indicative of improvements in postural stability, and provide improvements in the patient's Unified Parkinson's disease Rating Scale score, which is indicative of improvements in the severity of motor and/or non-motor symptoms of Parkinson's disease.

IMPROVING POSTURAL STABILITY ADMINISTERING DROXIDOPA

FIELD OF THE DISCLOSURE

The present application is directed to compositions, systems, and methods for improving postural stability in patients. More particularly, the compositions, systems, and methods of the application comprise the administration of droxidopa to the patients. Further, the application is directed to improving functions incident to postural stability, including the ability to stand, remain standing, and resist falls.

BACKGROUND

Falls are a prominent cause of unintentional injury that can affect many patient populations. In particular, falling can be co-morbid with various chronic illnesses, particularly illnesses that can be characterized by postural instability.

Parkinson's disease ("PD") is an example of a chronic illness where falls can be a major incapacitating feature of the condition, although the epidemiology of falls in PD is largely unknown within the art. See Bloem et al. (2001) *J. Neurol, 248*: p. 950-958, which is incorporated herein by reference. Testing has indicated that falls are very common among PD patients, even relatively early in the course of the disease. Estimates show that between 40% and 70% of PD patients fall each year, with one third falling repeatedly. See Balash et al. (2005) *J. Neurol., 252*: 1310-1315, which is incorporated herein by reference. Moreover, the incidence of falls may be even greater than previously recognized because of underreporting and/or a so-called "amnesia for falls" that may occur in PD patients that are cognitively impaired.

Testing data has indicated elimination of external fall hazards (e.g., stairways, crowded furniture, etc.) may eliminate only a minority of falls in PD patients because such patients tend to suffer from a high proportion of intrinsic falls that are unrelated to environmental hazards. In their testing, Bloem et al. found that patients commonly had center of mass falls (most often while turning around), which suggests that an underlying balance disorder caused most falls. In testing by Ashburn et al. (2008) *Disability and Rehabilitation, 30*(16): 1205-1212, which is incorporated herein by reference, use of fall diaries by PD patients indicated that 45% of falls occurred when the patient was walking, turning, stepping up or down, or carrying something from one place to another; 32% of falls occurred when the patient was standing, such as when bending toward or reaching for an object, washing, dressing, or completing another everyday task; 21% of falls occurred when a patient was transferring, such as to or from a seat, car, bed, or toilet; and 2% of falls occurred when patients slipped unintentionally out of a chair or rolled out of bed. The testing

indicated that the underlying cause for most falls from standing (69%) was loss of balance. On the other hand, freezing, festination, or a leg not moving as expected only accounted for about 5% each of the recorded falls. In still another test by Matinolli et al. (2011) *Acta. Neurol. Scand., 123*: 193-200, which is incorporated herein by reference, 25% of recurrent fallers in a two year follow up exhibited freezing of gait; however, 51% of the recurrent fallers reported falling unrelated to freezing of gait. Further, 59% of the recurrent fallers suffered from neurogenic orthostatic hypotension ("NOH"), and 47% of non-recurrent fallers suffered from NOH. The testing by Bloem et al. suggested that anti-Parkinson medication did not reduce balance problems since two-thirds of falls in the study occurred when patients considered their symptoms to be well controlled (e.g., with levodopa and/or a dopamine agonist, such as apomorphine). This is consistent with the study by Matinolli et al., wherein 86% of recurrent fallers were taking levodopa as an anti-Parkinson medication. Matinolli et al. concluded that recurrent fallers showed increased postural sway when compared to non-recurrent fallers, and other studies have suggested that postural instability in PD is resistant to conventional pharmacotherapy. See Bloem et al. (1996) *Mov. Disord., 11*: 509-521; Bonnet et al. (1987) *Neurology, 37*: 1539-1542; and Klawans, HL (1986) *Mov. Disord., 1*: 187-192, all of which are incorporated herein by reference.

In particular, in a test by Koller et al. (1989) *Clin. Neuropharmacol., 2*: 98-105, which is incorporated herein by reference, 38% of PD patients fell, and 13% fell more than once per week. Postural hypotension was uncommon and did not correlate to falling in this study; however, falling did correlate to postural instability, bradykinesia, and rigidity but not with tremor. Frequency of falling in this test was correlated only to the severity of postural instability in PD. Moreover, frequent fallers and postural instability were not changed by dopaminergic therapy, although some fallers with gait difficulties and bradykinesia were improved with levodopa therapy. The conclusion of this study was that frequent falling is caused by postural instability, that such instability is not reversible with dopaminergic therapy (e.g., levodopa), and falling in PD generally does not respond well to drug therapy.

Although levodopa has been used for many years as a therapy for PD patients, some symptoms of PD have been recognized to be non-responsive to levodopa therapy, and this may be ascribed to wide neurodegeneration other than of dopamine neurons. Since levodopa therapy does not provide a significant effect on all symptoms of PD, previous research has been carried out to find alternative therapies. For example, Narabayashi et al. (Proc. Japan Acad., 57, Ser. B, No.9, 351-354(1981)) postulated that some symptoms of PD might be due to dysfunction of the norepinephrine nerve system. To activate the norepinephrine nerve system, droxidopa was administered to PD patients suffering from "freezing of gait", and a beneficial effect was reported.

Further studies led to approval of droxidopa for use in Japan (see Narabayashi et al., "clinical evaluation" vol. 15 (No. 3) 423 - 457(1987): Clin. Eval., 15: 423 - 457, 1987, Oct.). However, the efficacy rate of droxidopa in freezing of gait was not necessarily high in the reported studies. In the Societas Neurologica Japonica PA disease guideline, therefore, droxidopa is regarded as a medicament to be optionally tried in PD patients. Nevertheless, the effectiveness of droxidopa in freezing of gait has been previously questioned (see Quinn et al., "Acute administration of DL-threo DOPS does not affect the freezing phenomenon in parkinsonian patients", *Neurology*, 1984, 34:149).

Reduction in falls is desirable because of the high rate of adverse consequences including soft tissue injuries, broken bones, and fear of future falls, which can lead to self-imposed restriction of physical activity and even social isolation. Accordingly, there remains a need in the art for further interventions for reducing falls, particularly in PD patients, and more particularly for interventions that are safe and easily introduced to a wide patient population, such as a drug therapy.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compositions, systems, and methods for reducing falls in patients, particularly patients with a history of falls and/or patients with an underlying disease or condition that causes a tendency or propensity for falls. More particularly, patients subject to the present invention can include patients subject to characterization of the severity of a falls-related condition. For example, patients that may be treated according to the present invention include Parkinson's disease ("PD") patients, and the severity of the PD can be characterized by rating scales, such as the Hoehn and Yahr rating scale and versions of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale ("UPDRS").

The compositions, systems, and methods of the invention specifically can comprise administration of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof, or a pharmaceutical composition comprising droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof. The compositions, systems, and methods generally can comprise droxidopa as the sole active agent. In the alternative, the droxidopa can be administered in combination with one or more further pharmaceutically active compounds.

Although the present invention may be described herein in relation to treatment of PD patients, it is understood that the compositions, systems, and methods for reducing falls in patients can extend to any patient or patient population suffering from a disease or condition wherein

recurrent falls are a characteristic thereof. Since recurrent falls is a recognized symptom of PD, particularly in PD patients suffering from neurogenic orthostatic hypotension ("NOH"), the present disclosure particularly describes the invention in relation to this condition or combination of conditions. It is intended, however, that the present subject matter encompasses further conditions, as noted above.

In certain embodiments, the invention can provide a method of reducing falls in a PD patient, particularly a PD patient suffering from NOH. Specifically, the method can comprise administering to the patient an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof. Such reduction of falls may be shown by a post-administration reduction in the mean number of falls per patient per week as compared to a baseline mean number of falls per patient per week before administration of the droxidopa. For example, the post-administration mean number of falls per patient per week may be reduced by at least 20%, by at least 50%, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein. The number of patient falls may be identified based upon self reporting by the patient, such as via an electronic diary.

In some embodiments, the reduction of falls can be accompanied by a reduction in postural instability. In particular, the reduction in postural instability may be identifiable via a recognized rating scale in the field. For example, the reduction in postural instability may be shown by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to a baseline Hoehn and Yahr rating scale score before administration of the droxidopa. Specifically, the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score may be improved by at least 0.2 points, at least 0.3 points, at least 0.4 points, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein.

As another example, the reduction of falls may be accompanied by a reduction in the severity of PD-related motor and/or non-motor symptoms as measured by the UPDRS scale. Specifically, such reduction in falls may be shown by a UPDRS score for the patient that is improved as compared to a baseline UPDRS score before administration of the droxidopa. More particularly, the post-administration UPDRS score may be improved by at least 4 points, by at least 10 points, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein.

In further embodiments, the invention can provide a method of improving postural instability in a PD patient. More particularly, such improvement can be in a PD patient exhibiting a baseline Hoehn and Yahr rating scale score that is indicative of postural instability. A minimum score indicative of postural instability, for example, may be a score of at least 0.5, at least 1.0, or another value as otherwise described herein. The method specifically can comprise administering

to the patient an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof. Preferably, the administration is such that a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient is improved as compared to the baseline score. For example, such score may be improved by at least 0.2 points, at least 0.3 points, at least 0.4 points, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein.

In still other embodiments, the invention can provide a method of improving the severity of motor and/or non-motor symptoms in a PD patient, particularly a PD patient exhibiting a baseline UPDRS score indicative of PD-related motor and/or non-motor symptoms. Such method can comprise administering to the patient an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, analog, derivative, or prodrug thereof. Preferably, administration is such that a post-administration UPDRS score for the patient is improved as compared to the baseline score. The UPDRS score specifically may be improved by at least 5 points, by at least 10 points, or by a further means of quantification, as otherwise disclosed herein.

In some embodiments, the compositions, systems, and methods of the invention can comprise the use of droxidopa in some combination with one or more additional active agents. Any further active agent recognizable as appropriate for administration to a patient suffering from recurrent falls, such as a PD patient, more particularly a PD patient suffering from NOH, could be combined with droxidopa according to the present invention. In specific embodiments, exemplary active agents for such combination can include DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

When one or more additional active agents are used with the droxidopa according to the present invention, the one or more additional active agents, in some embodiments, can be administered with the droxidopa in a single pharmaceutical composition. In other embodiments, the one or more additional active agents can be administered separately from the droxidopa. The form in which the active agents are administered also can vary according to the invention. For example, in certain embodiments, the droxidopa can be administered in a sustained release form, a controlled release form, or an immediate release form. In other embodiments, the droxidopa specifically may be administered in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer. Even further forms for administration are envisioned, as otherwise disclosed herein.

In further embodiments, the present disclosure can provide a composition comprising an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof for use in improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient exhibiting symptoms of postural instability. More particularly, the improved postural instability

can be defined by a reduction in falls. In further embodiments, the postural instability can be defined by a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and the improvement in the postural instability can be defined by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score. In further embodiments, the postural instability can be defined by a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and the improvement in the postural instability can be defined by a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score. Such compositions further can comprise one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof. Moreover, the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof can be in a sustained release form, a controlled release form, or an immediate release form. In particular, droxidopa can be in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Having thus described the invention in general terms, reference will now be made to the accompanying drawings wherein:

FIG. 1 is a graph illustrating the total number of patient falls in the study described in Example 1;

FIG. 2 is a graph illustrating the number of falls per patient per week in the study described in Example 1;

FIG. 3 is a graph illustrating the cumulative distribution of patient falls over time in the study described in Example 1:

FIG. 4 is a graph illustrating the number of patient falls by week reported in the study described in Example 1 as a sensitivity analysis of the full analysis set with the two patients with the highest number of falls excluded from each treatment group;

FIG. 5 is a graph illustrating the number of patient falls by week reported in the study described in Example 1 as a sensitivity analysis of the full analysis set with the five patients with the highest number of falls excluded from each treatment group;

FIG. 6 is a graph illustrating the cumulative distribution of patient falls reported in the study described in Example 1 when the first 10 days of treatment are excluded;

FIG. 7 is a graph illustrating the change from baseline in Hoehn and Yahr rating scale scores at the end of the study described in Example 1;

FIG. 8 is a graph illustrating the change from baseline in MDS-UPDRS scores at the end of the study described in Example 1;

FIG. 9 is a graph illustrating the number of falls per patient per week in the study described in Example 2; and

FIG. 10 is a graph illustrating the number of patient falls by week reported in the study described in Example 2 as a sensitivity analysis of the full analysis set with the two patients, five patients, or 10 patients with the highest number of falls excluded from each treatment group.

DETAILED DESCRIPTION

The invention now will be described more fully hereinafter through reference to various embodiments. These embodiments are provided so that this disclosure will be thorough and complete, and will fully convey the scope of the invention to those skilled in the art. Indeed, the invention may be embodied in many different forms and should not be construed as limited to the embodiments set forth herein; rather, these embodiments are provided so that this disclosure will satisfy applicable legal requirements. As used in the specification, and in the appended claims, the singular forms "a", "an", "the", include plural referents unless the context clearly dictates otherwise.

The present invention provides compositions, systems, and methods for use in treating a symptom of PD, particularly in treating abnormal postural instability, and more particularly for reducing falls in patients. An occurrence that constitutes a "fall" according to the present invention may follow the World Health Organization definition of "inadvertently coming to rest on the ground, floor or other lower level, excluding intentional change in position to rest in furniture, wall or other objects." See World Health Organization: WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age (2007), which is incorporated herein by reference. In specific embodiments (such as in relation the Example appended hereto), a fall can be defined as an individual unexpectedly coming to rest on the ground, floor, or just a lower level than where the individual started. In further embodiments, a fall alternatively may be defined as any of the following:

"unintentionally coming to the ground or some lower level and other than as a consequence of sustaining violent blow, loss of consciousness, sudden onset of paralysis as in stroke or an epileptic seizure," (see Gibson et al. (1987) *Danish Medical Bulletin 24* (Suppl 4): p. 1-24, which is incorporated herein by reference);

"a fall is a sudden, unintentional change in position causing an individual to land at a lower level, on an object, the floor, of the ground, other than as a consequence of a sudden onset of paralysis, epileptic seizure, or overwhelming external force," (see Feder et al. (2000) *British Medical Journal 321*: p. 1007-1011, which is incorporated herein by reference);

"unintentionally coming to rest on the ground, floor, or other lower level" (see Wolf et al. (1996) *Journal of the American Geriatrics Society, 44*: p. 489-497, which is incorporated herein by reference); or

"an unexpected loss of balance resulting in coming to rest on the floor, the ground or an object below knee level," (see Lach et al. (1991) *Journal of the American Geriatrics Society, 39*: p. 197-202, which is incorporated herein by reference).

Any individual that is upwardly mobile is subject to falling. As noted above, however, certain patient populations can be characterized by an increased risk of falls and/or an increased incidence of falls. Such "increased" risk and/or incidence would be understood to be relative to the random occurrences of falls in average adult individuals that do not suffer from any disease or condition that increases risk and/or incidence of falls. Specifically, although such average adult individuals may occasionally fall when performing extraordinary physical activities, falls while carrying out normal, daily activities occur only randomly and/or infrequently. On the contrary, recurrent fallers typically experience an on-going disease or condition that triggers falls with an identifiable frequency. For example, a patient suffering from or exhibiting recurrent falls may be described according to a mean number of falls over a specific time period. Specifically, in certain embodiments, a recurrent faller according to the present invention may be a patient experiencing a mean of at least on fall per month, at least two falls per month, at least three falls per month, at least four falls per month, at least five falls per month, at least six falls per month, at least seven falls per month, or at least eight falls per month. In further embodiments, a recurrent faller according to the present invention may be a patient experiencing a mean of at least 0.1 falls per week, at least 0.2 falls per week, at least 0.4 falls per week, at least 0.5 falls per week, at least 0.6 falls per week, at least 0.8 falls per week, at least 1 fall per week, at least 1.2 falls per week, at least 1.4 falls per week, at least 1.5 falls per week, at least 1.6 falls per week, at least 1.8 falls per week, or at least 2 falls per week. In further embodiments, a recurrent faller according to the present invention may be a patient experiencing a mean of 0.1 to 5 falls per week, 0.1 to 4.5 falls per week, 0.1 to 4 falls per week 0.1 to 3.5 falls per week, 0.1 to 3 falls per week, 0.5 to 5 falls per week, 0.5 to 4.5 falls per week, 0.5 to 4 falls per week 0.5 to 3.5 falls per week, or 0.5 to 3 falls per week. Such mean number of falls preferably is defined by the number of falls suffered by the patient over a period of at least two weeks, at least three weeks, at least four weeks, at least five weeks, at least six weeks,

at least two months, at least three months, at least four months, at least five months, at least six months, at least seven months, at least eight months, at least nine months, at least 10 months, at least 11 months, or at least one year.

In some embodiments, the compositions, systems, and methods provided by the present invention thus can apply to a generalized patient population, such as any population of patients that are known to be recurrent fallers or any population of patients that exhibit characteristics of recurrent fallers. In other embodiments, the compositions, systems, and methods of the invention can be applied in a prophylactic manner to patients that have not experienced a fall, but have been diagnosed with a condition that increases the likelihood they may experience a fall. In further embodiments, the compositions, systems, and methods of the invention can apply to patient populations wherein falls can be characterized as being symptomatic of or otherwise relating to a specific underlying cause, such as any population of patients suffering from a group of diseases or conditions for which falls are symptomatic, any population of patients suffering from a specific disease or condition for which falls are symptomatic, or any population of patients exhibiting a physical manifestation of a disease or condition wherein the physical manifestation is related to falls. In certain embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to patients exhibiting postural instability. In other embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to patients suffering from Parkinson's disease ("PD"). In particular embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to PD patients exhibiting abnormal postural instability. In specific embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to PD patients suffering from neurogenic orthostatic hypotension ("NOH"). In more specific embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to PD patients suffering from NOH and exhibiting postural instability. In further embodiments, the compositions, systems, and methods can apply to patients suffering from PD-related motor symptoms and/or PD-related non-motor symptoms.

In certain embodiments, the compositions, systems, and methods of the invention particularly can be useful for reducing falls specifically in PD patients. As noted previously, falls are a recognized and often incapacitating consequence of PD that is intrinsic to the disease and not typically remedied through elimination of environmental hazards.

The typically recognized cardinal motor symptoms of PD include tremor at rest, rigidity, akinesia (or bradykinesia), and postural instability (as well as flexed posture and freezing). Further PD-related motor symptoms can include hypomimia, dysarthria, dysphagia, sialorrhoea, decreased arm swing, shuffling gait, festination, difficulty arising from a seated position or turning in a lying position, micrographia, difficulty or slowness in carrying out daily living activities (e.g., hygiene,

feeding, etc.), glabellar reflex, blepharospasm, dystonia, striatal deformity, scoliosis, and camptocormia.

Although various PD-related motor symptoms may increase a risk of tripping or losing one's footing, it is interesting to note that the testing already described above has indicated that recurrent falls in PD patients is strongly correlative to postural instability. Moreover, such testing generally has indicated that dopaminergic pharmacological interventions have been deemed ineffective in preventing or reducing falls in PD patients, particularly PD patients exhibiting postural instability as a motor symptom of the disease.

Patients suffering from PD also can exhibit non-motor symptoms. Such symptoms can include cognitive impairment, bradyphrenia, tip-of-the-tongue phenomenon, depression, apathy, anhedonia, fatigue, anosmia, ageusia, pain, paresthesia, dysautonomia (including orthostatic hypotension, constipation, urinary and sexual dysfunction, hyperhidrosis, and seborrhea), and sleep disorders (including REM behavior disorder, vivid dreams, daytime drowsiness, sleep fragmentation, and restless leg syndrome).

In embodiments wherein the invention provides for reducing falls in patients, the reduction can be defined by a post-administration reduction in the mean number of falls per patient per unit of time as compared to a baseline mean number of falls per patient per unit of time before treatment according to the invention. For example, a unit of time may be measured in hours, days, weeks, months, or years. Mean number of falls may be characterized in any of the foregoing discussed methods, including any further applicable methods in the field. In specific embodiments, the post-administration mean number of falls per patient per unit of time can be reduced by at least 5%, at least 10%, at least 15%, at least 20%, at least 25%, at least 30%, at least 35%, at least 40%, at least 45%, or at least 50%. In other embodiments, the reduction may be more specifically quantified. For example, the mean number of falls per patient per unit of time may be reduced from at least 3.0 falls to less than 2.5 falls, from at least 3.0 falls to less than 2.0 falls, from at least 3.0 falls to less than 1.5 falls, from at least 3.0 falls to less than 1.0 falls, from at least 3.0 falls to less than 0.5 falls, from at least 2.5 falls to less than 2.0 falls, from at least 2.5 falls to less than 1.5 falls, from at least 2.5 falls to less than 1.0 falls, from at least 2.5 falls to less than 0.5 falls, from at least 2.0 falls to less than 1.5 falls, from at least 2.0 falls to less than 1.0 falls, from at least 2.0 falls to less than 0.5 falls, from at least 1.5 falls to less than 1.0 falls, from at least 1.5 falls to less than 0.5 falls, or from at least 1.0 falls to less than 0.5 falls.

The number of falls suffered by a patient or population of patients can be identified using any useful means in the art, specifically self reporting by the patient – e.g., via an electronic diary. Accordingly, in various embodiments, the invention may be defined in relation to the method by

which data for evaluating effectiveness is gathered. For example, the number of falls a patient suffers over a defined time period may be established using self-reporting by the patient or patients.

One method that could be used according to the invention is periodic questionnaires wherein patients (or their informed caregivers) are asked to recall if and how many times the patient has fallen over the defined unit of time. Although this is a useful method, it should be noted that such periodic gathering of data can be prone to under-reporting or over-reporting fall occurrences.

Paper diaries or paper calendars for use in collecting self-reported data on falls can be particularly beneficial because such means relies upon prospective data collection rather than retrospective collection. Thus, paper diaries or calendars recently have been described as the gold standard for self-reported data collection. See Hannan et al. (2010), *American Journal of Epidemiology, 171*: p. 1031-1036, which is incorporated herein by reference. Such means, however, may be considered somewhat rudimentary in light of technological advances in electronic data collection.

Electronic daily diaries for data collection are believed to be superior to existing paper instruments because of the ability to capture data in "real time", overcome handwriting difficulties often encountered by PD patients, reduce risk of lost data, and allow for increased integrity through reliable and accurate data. Electronic diaries can include time stamps, reminder functions, and the ability to monitor for compliance as soon as data are entered. Because of these and other advantages, patient compliance for timely completion of study procedures has been observed to be approximately 90% for electron diaries. See Hufford and Shields (April 2002), *Applied Clinical Trials*: p. 46-56, http://www.ACTmagazine.com, which is incorporated herein by reference.

A number of rating scales are used for the evaluation of impairment and disability in patients with PD. Two such scales are particularly useful for defining the efficacy of the present invention, particularly because of the recognized relationship between postural instability and falls in PD patients, as well as the effect of other PD-related motor symptoms and PD-related non-motor symptoms on falls in PD patients.

The Hoehn and Yahr staging scale is based on the two-fold concept that the severity of overall parkinsonian dysfunction relates to bilateral motor involvement and compromised balance/gait. See Goetz et al. (2004) *Movement Disorder Society, 19*(9): p. 1020-1028, which is incorporated herein by reference. Thus, the Hoehn and Yahr rating scale is heavily weighted towards postural instability as a primary index of disease severity. As a result, improvements in a PD patient's Hoehn and Yahr rating scale score can serve as a highly useful measure of the effect of treatment in relation to problems associated with motor involvement, compromised balance/gait,

and particularly postural instability, such as falls. As reported by Goetz et al., studies of objective and quantitative motor impairment tests and assessments of tasks involved in daily living have identified significant correlations between objective motor performance and Hoehn and Yahr rating scale score. In many instances, progression on the Hoehn and Yahr scale can be a determining factor for initiation of dopaminergic treatments – i.e., levodopa treatment; levodopa treatment has been found to prolong latencies to successive stages on the Hoehn and Yahr scale. Interestingly, few treatments have been shown to positively affect the Hoehn and Yahr score in PD patients. Even with drug treatment of PD that otherwise leads to clinically pertinent improvements, Hoehn and Yahr scale scores do not regularly revert to a lower stage. Moreover, some studies of modern dopaminergic therapies find the percentages of patients reaching the higher stages of the Hoehn and Yahr scale over 10 years to be similar to figures from the pre-levodopa era. Thus, it appears that common PD drug therapies have not previously been shown to positively affect the Hoehn and Yahr scale score, and few treatments, in fact, have been shown to provide Hoehn and Yahr scale score reversion. Accordingly, a statistically significant improvement in the Hoehn and Yahr scale score for a PD patient as a result of a specific treatment can be a surprising indicator of efficacy of the treatment beyond what would normally be expected in the art.

Thus, in further embodiments, the invention can encompass methods of improving postural instability in PD patients. Specifically, the PD patients can be characterized as those exhibiting a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of postural instability. In such methods, efficacy may be evidenced by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to a baseline score taken prior to treatment according to the invention.

The compositions, systems, and methods of the present invention more particularly can provide improvement in the Hoehn and Yahr rating scale of a patient, particularly a PD patient, more particularly a PD patient exhibiting postural instability, and even more particularly a PD patient having NOH and also exhibiting postural instability. In such embodiments, the invention can be characterized as reducing falls in the specific patient or patient population, reducing incidence of falls in the specific patient or patient population, or improving postural instability in the specific patient or patient population. In other embodiments, the invention can be characterized specifically as improving the Hoehn and Yahr rating scale score of the specific patient or patient population. In some embodiments, the patient or patient population may be characterized as exhibiting a specific baseline Hoehn and Yahr rating scale score, and such score may be further characterized as being indicative of postural instability. Although postural instability is a characterizing feature for categorizing a patient to fall within a specific stage of the Hoehn and

Yahr rating scale, data indicates that the Hoehn and Yahr staging categories should not be strictly applied based upon the stage indicator nomenclature. Blaszczyk et al. ("Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease," published online July 4 , 2007, http://www.cmich.edu/chp/Documents/college_of_health_professions/Clinic/bridges/Assessment%20of%20postural%20instability%20in%20patients%20with%20parkinsons%20disease.pdf, which is incorporated herein by reference) carried out testing showing that PD patients with Hoehn and Yahr rating scale scores in the 1-3 range exhibited notable postural instability with recurrent falls. Such testing specifically determined that increased mediolateral sway and sway area while standing with eyes closed are characteristic of parkinsonian postural instability (evident in patients with Hoehn and Yahr rating scale scores across the entire tested range) and is correlative of falls unrelated to freezing. Blaszczyk et al. specifically pointed out that their results confirmed that the deterioration of postural stability control is a continuous process that starts with the onset of the disease, yet efficient compensatory mechanisms can obscure the resulting deficits until late stages of the disease when the compounding effects culminate in an increased recurrence of falls. Thus, Hoehn and Yahr rating scale scores less than 3.0 still can be viewed as being indicative of postural instability, and improvements in postural stability evidenced by an improvement in the Hoehn and Yahr rating scale score as an effect of pharmacological intervention according to the invention is not believed to have yet been shown in the art.

Typically, the Hoehn and Yahr rating scale score is valued between 1 and 5 in 0.5 or 1.0 unit increments. Multiple scorings for an individual patient can be averaged to achieve a mean along a continuous 0-5 scale. Likewise, scorings for a population of patients can be averaged to achieve a mean for the population along a continuous 0-5 scale. Thus, the invention can be characterized such that the post-treatment (or post-administration) Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.2 units, at least 0.3 units, at least 0.4 units, at least 0.5 units, at least 0.6 units, at least 0.7 units, at least 0.8 units, at least 0.9 units, or at least 1.0 units. Even greater improvements may be achieved according to the invention. In other embodiments, the invention can be characterized as improving the Hoehn and Yahr rating scale score for a PD patient by whole units – i.e., by at least 0.5 units, at least 1 unit, at least 1.5 units, or at least 2 units. In further embodiments, the invention can be characterized as improving the Hoehn and Yahr rating scale staging for a PD patient from a pre-treatment (or baseline) stage to a post-treatment stage that is lesser in value. Such improvement can be defined as any of the following: the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 4.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 4.0; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 3.0; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-

administration Hoehn and Yahr score is less than 2.8; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.2; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.3; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5; the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2; or the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.0. In still other embodiments, such improvement can be defined as any of the following: the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less; the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less; or the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 0.5 or less.

The Unified Parkinson's Disease Rating Scale ("UPDRS") is a well established scale for assessing disability and impairment. Studies making use of the UPDRS to track the progression of PD suggest that the course of PD is not linear and that the rate of deterioration is variable and more rapid in the early phase of the disease and in patients with postural instability and gait difficulty. The UPDRS considers PD-related motor symptoms and PD-related non-motor symptoms in its four component structure (i.e., Part I – mentation, behavior, and mood; Part II – activities of daily living; Part III – motor; and Part IV – complications). Of all available clinical scales for the assessment of parkinsonian motor impairment and disability, the UPDRS is one of the most commonly used instruments, and U.S. and European regulatory agencies have relied on the scale for new drug approvals. Significant improvements in total UPDRS scores, in individual subscales (e.g., Parts II and III), and in averages of subscale scores obtained during on and off scores among fluctuators have been documented in comparison to placebo. Moreover, UPDRS improvements have been seen in patients with studies around new PD treatments.

The UPDRS is based on a series of questions wherein answers are scored on a zero up scale. Higher scores are indicative of increased severity. Total score can be considered as well as subscale scores. An initial UPDRS score (or baseline score) can be evaluated against a post-treatment (or post administration) score wherein a score reduction can be indicative of a lessening of the severity of the patient's (or population's) PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or PD-related motor and non-motor symptoms. Because the UPDRS score may be evaluated as a whole or on a subscale basis, it is possible to evaluate a UPDRS score as being indicative of PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or PD-related motor and non-motor symptoms. A patient with a UPDRS score of zero (on a subscale or on the test as a whole) would be viewed as not exhibiting any PD-related motor and/or non-motor symptoms (in relation to the subscale or the test as a whole). A score greater than zero can be viewed as being indicative of PD-related motor and/or non-motor symptoms depending upon whether the score is in a subscale or the test as a whole. Higher scores are indicative of greater severity of the PD-related symptoms.

Thus, the compositions, systems, and methods of the invention may be characterized in relation to an improvement of the severity of PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or PD-related motor and non-motor symptoms by comparing the score of a post-treatment (or post-administration) UPDRS test with the score of a pre-treatment (or baseline) UPDRS test for the same patient. In various embodiments, the severity of PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or PD-related motor and non-motor symptoms can be defined as being improved when the post-administration UPDRS score for the patient is improved

as compared to the baseline score. In certain embodiments, the improvement can be defined based upon a specific reduction in the UPDRS score. Specifically, the score may be reduced by at least 2 points, at least 4 points, at least 5 points, at least 6 points, at least 8 points, at least 10 points, at least 12 points, at least 14 points, at least 15 points, at least 16 points, at least 18 points, or at least 20 points. Such improvements may relate to the overall UPDRS test score, may relate to the Part I score, may relate to the Part II score, may relate to the Part III score, may relate to the Part IV score, or may relate to any combination of two, or three of the Parts. When the improvement relates to Part III or some combination including Part III, the improvement may be characterized specifically as an improvement in the severity of PD-related motor symptoms. When the improvement relates to a Part or combination of Parts that does not include Part III, the improvement may be characterized specifically as an improvement in the severity of PD-related non-motor symptoms. In further embodiments, the improvement can be defined based upon a percentage change between a post-administration UPDRS score and a baseline UPDRS score. Specifically, the score may be reduced by at least 2%, at least 4%, at least 5%, at least 6%, at least 8%, at least 10%, at least 12%, at least 15%, at least 18%, at least 20%, or at least 25%. Moreover, any improvement as discussed above can relate to the score from a single test for a single patient, the mean of multiple scores for a single patient, or the mean of scores for a population of patients. Thus, the invention expressly relates to treatment of an individual patient, as well as treatment of a population of patients, as otherwise described herein.

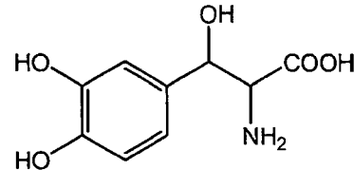
As noted previously, a significant number of PD patients also are afflicted with NOH. Thus, the present invention specifically can relate to treatment of PD patients suffering from NOH. Although NOH itself can be a trigger for falls because of dizziness immediately upon standing, the reduction in falls achieved according to the present invention should not mistakenly be considered to arise from a mere lessening of such dizziness immediately upon standing. Rather, the compositions, systems, and methods of the present invention are believed to improve postural stability in PD patients, and this link is supported by the appended Examples wherein the Hoehn and Yahr rating scale scores of PD patients with NOH improved upon application of the compositions, systems, and methods of the present invention. Since the Hoehn and Yahr rating scale score is recognized to strongly relate to postural instability in PD patients, it is believed that the reduction in falls seen with patients using the compositions, systems, and methods of the present invention, particularly PD patients, including PD patients with NOH, arises from an improvement in postural stability. Although it is not believed to be a requirement for defining the present invention, in some embodiments, the present invention may be characterized as reducing falls in PD patients suffering from NOH wherein the reduction arises from an improvement in

postural stability of the PD patient and is not strictly related to improvements in dizziness or other symptoms of NOH that typically occur only within a short window of time upon rising from a lying or seated position. The improvement in postural stability may be expressly characterized by an improvement in the PD patient's Hoehn and Yahr rating scale score from a baseline score (before treatment according to the invention) and a post-treatment score. In some embodiments, this improvement in postural stability may be expressly characterized by an improvement in the PD patient's UPDRS score from a baseline score (before treatment according to the invention) and a post-treatment score, particularly wherein the improvement is exhibited in Part III of the UPDRS.

Similarly, an improvement in a PD patient's UPDRS score can be characteristic of a general improvement in the patient's PD-related motor symptoms, as well as the patient's PD-related non-motor symptoms. As already discussed above, in various embodiments, the invention that can be described as reducing the severity of PD-related motor symptoms, PD-related non-motor symptoms, or both PD-related motor and non-motor symptoms as evidenced by a specific reduction in the patient's total UPDRS score (or one, two, or three Parts thereof) from a baseline score before treatment according to the invention and a post-treatment score.

The compositions, systems, and methods of the invention particularly can comprise the use of one or more active agents, which can be administered as one or more pharmaceutical compositions, such as comprising the one or more active agents and one or more pharmaceutically acceptable carriers. Specifically, the compositions, systems, and methods of the invention comprise the use of droxidopa as an active agent.

Droxidopa, is also known as threo-3-(3,4-dihydroxyphenyl) serine, threo-ß,3-dihydroxy-L-tyrosine, (-)-(2S,3R)-2-amino-3-hydroxy-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid, and threo-dopaserine, as well as the common terms DOPS, threo-DOPS, and L-DOPS. The structure of droxidopa is provided below in Formula (1).



(1)

The compound is optically active and can be provided in various forms, including L-threo-DOPS, D-threo-DOPS, L-erythro-DOPS, and D-erythro-DOPS. The compounds can also exist in the racemic form. The L-threo isomer is generally preferred according to the present invention; however, the invention also encompasses compositions and methods of use incorporating the other

forms of droxidopa. Accordingly, as used throughout the present disclosure, the term "droxidopa" is intended to encompass any isolated or purified isomer, or isomer enriched mixture (e.g., the L-threo isomer), as well as the racemic forms of droxidopa. When specifically noted, embodiments of the invention expressly can encompass any of the aforementioned isomers and/or racemic forms of droxidopa. For example, the invention specifically can encompass the use of droxidopa that is in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

Droxidopa is a synthetic amino acid precursor of norepinephrine that is converted directly to norepinephrine via the action of dopa decarboxylase (DDC). Droxidopa has been used to treat neurogenic orthostatic hypotension (NOH) and has been used in treatment of PD patients. Multiple pharmacological activities have been observed with droxidopa, including the following: (1) it is directly converted to l-norepinephrine by the action of the aromatic L-amino acid decarboxylase which is widely distributed in a living body, and thus has an effect of replenishing norepinephrine; (2) it has limited permeability through the blood-brain barrier into the brain; (3) it specifically recovers norepinephrine activated nerve functions which have decreased in the central and peripheral nervous system; and (4) it shows various actions, as norepinephrine, via the adrenaline receptors in various tissues.

Droxidopa for use according to the invention can be prepared by conventional methods, including methods particularly useful for isolating the L- isomer of droxidopa. See, for example, U.S. Patent No. 3,920,728; U.S. Patent No. 4,319,040; U.S. Patent No. 4,480,109; U.S. Patent No. 4,562,263; U.S. Patent No. 4,699,879; U.S. Patent No. 5,739,387; and U.S. Patent No. 5,864,041, which are incorporated herein by reference.

The present invention also encompasses pharmaceutically acceptable esters, amides, salts, solvates, and prodrugs of droxidopa. In one embodiment, the invention involves use of droxidopa esters that allow for slowed or delayed decarboxylation of droxidopa resulting from hydrolytic or enzymatic degradation of the ester linkage. As would be recognized by one of skill in the art, an ester of droxidopa can be formed by replacing the hydrogen on the carboxylic ester group with any suitable ester-forming group. For example, U.S. Patent No. 5,288,898, which is incorporated herein by reference, discloses various esters of N-methylphenylserine, including methyl esters, ethyl esters, n-propyl esters, isopropyl esters, n-butyl esters, isobutyl esters, tert-butyl esters, n-pentyl esters, isopentyl esters, n-hexyl esters, and the like, and the present invention encompasses such esters, as well as other esters. Further examples of ester-forming groups that could be used according to the invention are disclosed in U.S. Patent No. 5,864,041, which is incorporated herein by reference in its entirety.

In addition to droxidopa, the compositions, systems, and methods of the invention can encompass the use of further active agents. In particular embodiments, an active agent used in combination with droxidopa comprises one or more DOPA decarboxylase (DDC) inhibitors. DDC catalyzes the decarboxylation of levodopa (L-DOPA or 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine) and 5-hydroxytryptophan (5-HTP) to yield dopamine and serotonin, respectively. Similarly, DDC catalyzes the conversion of droxidopa to norepinephrine. DDC inhibitors prevent the above-noted conversions and are useful in combination with precursor drugs (such as droxidopa) to focus conversion within the central nervous system and thus increase CNS concentration of droxidopa.

Any compound typically recognized as inhibiting or decreasing the activity of DDC can be used according to the present invention. Non-limiting examples of DDC inhibitors useful according to the invention comprise benserazide, carbidopa, difluoromethyldopa, α-methyldopa, and combinations thereof.

The combination of droxidopa with a DDC inhibitor can be particularly beneficial for focusing the effect of the droxidopa in increasing norepinephrine levels. Many DDC inhibitors, such as benserazide and carbidopa, do not enter the central nervous system. Rather, they remain within the periphery where they prevent decarboxylation of compounds (such as levodopa or droxidopa) into the active metabolites (such as norepinephrine). Thus, when a non-CNS DDC inhibitor is administered in combination with droxidopa, the DDC inhibitor prevents decarboxylation of the droxidopa in the periphery and therefore allows more droxidopa to enter the CNS intact. Once within the CNS (and thus segregated from the DDC inhibitor), the droxidopa can be converted to norepinephrine. Accordingly, the combination of a DDC inhibitor with droxidopa can increase the effective ability of the droxidopa to provide norepinephrine within the CNS and thereby reduce the dose of droxidopa necessary to be effective in treatment.

In further embodiments, an active agent used in combination with droxidopa comprises one or more compounds that at least partially inhibit the function of catechol-O-methyltransferase (such compounds being generally referred to as "COMT inhibitors"). Catechol-O-methyltransferase catalyzes the transfer of the methyl group from S-adenosyl-L-methionine to various catechol compounds (*e.g.*, catecholamines), including dopamine, epinephrine, norepinephrine, and droxidopa. The COMT enzyme is important in the extraneuronal inactivation of catecholamines and drugs with catechol structures, and is generally one of the most important enzymes involved in the metabolism of catecholamines and their metabolites. It is present in most tissues, including the peripheral and the central nervous system.

Inhibitors of COMT slow metabolism and elimination of catechol compounds by increasing their half-life. Accordingly, COMT inhibitors can function to increase levels of naturally occurring

catechol compounds, as well as alter the pharmacokinetics of administered catechol compounds (such as L-ß-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), an immediate precursor of dopamine, generally used for symptomatic treatment of Parkinson's disease). Inhibitors of COMT can act peripherally (such as the compound entacapone), while others (such as tolcapone) are capable of crossing the blood-brain barrier and thus acting centrally and peripherally.

Any compound generally recognized as being a COMT inhibitor can be used as an additional active agent according to the invention. Non-limiting examples of COMT inhibitors useful according to the invention include the following: [(E)-2-cyano-N,N-diethyl-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)propenamide], also called entacapone (COMTAN®); 4-dihydroxy-4'-methyl-5-nitrobenzophenone, also called tolcapone (TASMAR®); and 3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)methylene-2,4-pentanedione, also called nitecapone. In addition to the above examples, U.S. Patent No. 6,512,136 (the disclosure of which is incorporated herein by reference) describes various substituted 2-phenyl-1-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-ethanone compounds that may also be useful as COMT inhibitors according to the present invention. Likewise, U.S. Patent No. 4,963,590; GB 2 200 109; U.S. Patent No. 6,150,412; and EP 237 929, each describes groups of COMT inhibiting compounds that could be useful according to the present invention, and the disclosure of each of the above-noted documents is incorporated herein by reference.

Although not wishing to be bound by theory, by providing droxidopa in combination with a COMT inhibitor, it is believed that the ability of the droxidopa to effect treatment is conserved. Specifically, by inhibiting the action of COMT, the COMT inhibiting compound slows or delays the metabolism of droxidopa (as well as norepinephrine itself). This influences the overall plasma concentration of the droxidopa by increasing both the peak plasma concentration (C_{max}) and the half-life of the administered droxidopa. This is particularly beneficial in that it allows for reduced dosages of droxidopa without limiting effective treatment. Further, the combination of the COMT inhibitor with droxidopa may be effective for increasing the duration of the droxidopa activity (*i.e.*, increasing the duration of norepinephrine activity), which may allow for a reduction in dosing frequency of the droxidopa.

According to another embodiment of the invention, an active agent used in combination with droxidopa comprises one or more compounds that at least partially inhibit the function of cholinesterase. Such cholinesterase inhibiting compounds may also be referred to as anticholinesterase compounds. Cholinesterase inhibiting compounds can be reversible or non-reversible. The present invention preferably encompasses any compounds that may be considered reversible cholinesterase inhibitors (either competitive or non-competitive inhibitors). Non-

reversible cholinesterase inhibitors generally find use as pesticides (such as diazinon and Sevin) and chemical weapons (such as tabin and sarin) and are not preferred according to the invention.

Cholinesterase inhibitors are understood to include compounds that increase levels of acetylcholine (or a cholinergic agonist), generally by reducing or preventing the activity of chemicals involved in the breakdown of acetylcholine, such as acetylcholinesterase. Cholinesterase inhibitors may also include compounds having other mechanisms of action, such as stimulating release of acetylcholine, enhancing response of acetylcholine receptors, or potentiating gonadotropin releasing hormone (GNRH)-induced growth hormone release. Moreover, cholinesterase inhibitors may act by enhancing ganglionic transmission.

Any compound generally recognized as being a cholinesterase inhibitor (or an anticholinesterase compound) may be useful according to the present invention. Non-limiting examples of cholinesterase inhibitors useful in combination with droxidopa according to the invention include the following: 3-dimethylcarbamoyloxy-1-methylpyridinium, also called pyridostigmine (MESTINON® or Regonol); (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1*H*-inden-1-one, also called donepezil (ARICEPT®); (S)-N-ethyl-3-((1-dimethyl-amino)ethyl)-N-methylphenyl-carbamate, also called rivastigmine (Exelon); (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a, 3, 2ef][2]benzazepin-6-ol, also called galantamine (REMINYL® or RAZADYNE®); 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine, also called tacrine (COGNEX®); (*m*-hydroxyphenyl) trimethylammonium methylsulfate dimethylcarbamate, also called neostigmine; 1-hydroxy-2,2,2-trichloroethylphosphonic acid dimethyl ester, also called metrifonate or trichlorofon; 1,2,3,3A,8,8A-hexahydro-1,3a,8-trimethylpyrrolo-[2,3-b]-indole-5-ol methylcarbamate ester, also called physostigmine; [Oxalylbis(iminoethylene)]-bis-[(*o*-chlorobenzyl) diethylammonium] dichloride, also called ambenonium (MYTELASE®); ethyl (*m*-hydroxyphenyl) dimethylammonium, also called edrophonium (ENLON®); demarcarium; thiaphysovenine; phenserine; and cymserine.

More generally, compounds useful as cholinesterase inhibitors according to the invention can comprise carbamate compounds, particularly phenylcarbamates, oganophosphate compounds, piperidines, and phenanthrine derivatives. The invention further comprises cholinesterase inhibitors that are carbamoyl esters, as disclosed in U.S. Published Patent Application No. 2005/0096387, which is incorporated herein by reference.

The above groups of compounds, and specific compounds, are provided to exemplify the types of cholinesterase inhibitors that are useful according to the invention and should not be viewed as limiting the scope of the invention. In fact, the invention can incorporate various further

cholinesterase inhibitors, including compounds described in the following documents, the disclosures of which are incorporated herein by reference: Brzostowska, Malgorzata, *et al.* "Phenylcarbamates of (-)-Eseroline, (-)-N1-Noreseroline and (-)-Physovenol: Selective Inhibitors of Acetyl and, or Butyrylcholinesterase." *Medical Chemistry Research.* (1992) Vol. 2, 238-246; Flippen-Anderson, Judith L., *et al.* "Thiaphysovenol Phenylcarbamates: X-ray Structures of Biologically Active and Inactive Anticholinesterase Agents." *Heterocycles.* (1993) Vol. 36, No. 1; Greig, Nigel H., *et al.* "Phenserine and Ring C Hetero-Analogues: Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease." *Medicinal Research Reviews.* (1995) Vol. 15, No. 1, 3-31; He, Xiao-shu, *et al.* "Thiaphysovenine and Carbamate Analogues: A New Class of Potent Inhibitors of Cholinesterases." *Medical Chemistry Research.* (1992) Vol. 2, 229-237; Lahiri, D.K., *et al.* "Cholinesterase Inhibitors, ß-Amyloid Precursor Protein and Amyloid ß-Peptides in Alzheimer's Disease." *Acta Neurologica Scandinavia.* (December 2000) Vol. 102 (s176), 60-67; Pei, Xue-Feng, *et al.* "Total Synthesis of Racemic and Optically Active Compounds Related to Physostigimine and Ring-C Heteroanalogues from 3[-2'-(Dimethylamino0ethyl]-2,3-dihydro-5-methoxy-1, 3-dimentyl-1H-indol-2-ol." *Helvetica Chimica ACTA.* (1994) Vol.77; Yu, Qian-sheng, *et al.* "Total Syntheses and Anticholinesterase Activities of (3aS)-N (8)-Norphysostigmine, (3aS)-N (8)-Norphenserine, Their Antipodal Isomers, and Other N (8)-Substituted Analogues." *J. Med. Chem.* (1997) Vol. 40, 2895-2901; and Yu, Q.S., *et al.* "Novel Phenserine-Based-Selective Inhibitors of Butyrylcholinesterase for Alzheimer's Disease." Reprinted with permission from *J. Med. Chem.*, May 20, 1999, 42, 1855-1861.

According to yet another embodiment of the invention, an active agent used in combination with droxidopa comprises one or more compounds that at least partially inhibit the function of monoamine oxidase. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) comprise a class of compounds understood to act by inhibiting the activity of monoamine oxidase, an enzyme generally found in the brain and liver of the human body, which functions to break down monoamine compounds, typically through dcamination.

There are two isoforms of monoamine oxidase inhibitors, MAO-A and MAO-B. The MAO-A isoform preferentially deaminates monoamines typically occurring as neurotransmitters (*e.g.*, serotonin, melatonin, epinephrine, norepinephrine, and dopamine). Thus, MAOIs have been historically prescribed as antidepressants and for treatment of other social disorders, such as agoraphobia and social anxiety. The MAO-B isoform preferentially deaminates phenylethylamine and trace amines. Dopamine is equally deaminated by both isoforms. MAOIs may by reversible or non-reversible and may be selective for a specific isoform. For example, the MAOI moclobemide (also known as Manerix or Aurorix) is known to be approximately three times more selective for

MAO-A than MAO-B. The invention specifically may encompass MAO-A selective compounds and/or MAO-B selective compounds. Particularly, the MAO-B selective compound rasagiline (AZILECT®) may be used in the invention.

Any compound generally recognized as being an MAOI may be useful according to the present invention. Non-limiting examples of MAOIs useful in combination with droxidopa according to the invention include the following: rasagiline, isocarboxazid (MARPLAN®); moclobemide (Aurorix, Manerix, or Moclodura); phenelzine (NARDIL®); tranylcypromine (PARNATE®); selegiline (ELDEPRYL®, EMSAM®, or l-deprenyl); lazabemide; nialamide; iproniazid (marsilid, iprozid, ipronid, rivivol, or propilniazida); iproclozide; toloxatone; harmala; brofaromine (Consonar); benmoxin (Neuralex); and certain tryptamines, such as 5-MeO-DMT (5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine) or 5-MeO-AMT (5-methoxy-α-methyltryptamine).

The combination of droxidopa with an MAOI can provide the effect of conserving bodily norepinephrine levels. In particular embodiments, the MAOI inhibits the action of monoamine oxidase in breaking down norepinephrine, including that formed from the conversion of droxidopa. Accordingly, droxidopa plasma concentrations are positively influenced as the half-life of the droxidopa is increase. This is again particularly beneficial in allowing for reduced droxidopa dosages without limiting effective treatment. Moreover, the combination of the MAOI with droxidopa is also effective for increasing droxidopa activity duration, which again may allow for a reduction in dosing frequency of the droxidopa.

When droxidopa is combined with additional active agents, the combination can increase the half-life of droxidopa, and such increase can be seen in a variety of pathways, such as through an effect on drug metabolism, volume of distribution of the drug, or a combination of the two. For example, it has been shown that an increase in droxidopa half-life arising from the combination with a COMT inhibitor, such as entacapone, is indicative of peripheral activity that blocks the metabolism of droxidopa to 3-OM-droxidopa (the major metabolite of droxidopa), thus increasing residence time of droxidopa in the body. An increase in the volume of distribution indicates a decrease in the amount of drug available to organs of elimination, which can further affect half-life. Similar effects have been shown when combining droxidopa with MAOIs and cholinesterase inhibitors. Such effects are illustrated in U.S. Pat. Publication No. 2008/0015181, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

In specific embodiments, in addition to the foregoing compounds, the invention can comprise the use of additional active agents that may be useful in the treatment of PD. Thus, the invention can encompass administration of droxidopa in combination with one or more compounds useful for treating PD or a symptom thereof. In some embodiments, the additional PD treating

compound may be a further compound identified as useful for reducing falls. In other embodiments, the additional active agent may be a compound identified as useful for ameliorating a different PD-related symptom or condition.

Biologically active variants of the various compounds disclosed herein as active agents are particularly also encompassed by the invention. Such variants should retain the general biological activity of the original compounds; however, the presence of additional activities would not necessarily limit the use thereof in the present invention. Such activity may be evaluated using standard testing methods and bioassays recognizable by the skilled artisan in the field as generally being useful for identifying such activity.

According to one embodiment of the invention, suitable biologically active variants comprise analogues and derivatives of the compounds described herein. Indeed, a single compound, such as those described herein, may give rise to an entire family of analogues or derivatives having similar activity and, therefore, usefulness according to the present invention. Likewise, a single compound, such as those described herein, may represent a single family member of a greater class of compounds useful according to the present invention. Accordingly, the present invention fully encompasses not only the compounds described herein, but analogues and derivatives of such compounds, particularly those identifiable by methods commonly known in the art and recognizable to the skilled artisan.

The compounds disclosed herein as active agents may contain chiral centers, which may be either of the (R) or (S) configuration, or may comprise a mixture thereof. Accordingly, the present invention also includes stereoisomers of the compounds described herein, where applicable, either individually or admixed in any proportions. Stereoisomers may include, but are not limited to, enantiomers, diastereomers, racemic mixtures, and combinations thereof. Such stereoisomers can be prepared and separated using conventional techniques, either by reacting enantiomeric starting materials, or by separating isomers of compounds of the present invention. Isomers may include geometric isomers. Examples of geometric isomers include, but are not limited to, cis isomers or trans isomers across a double bond. Other isomers are contemplated among the compounds of the present invention. The isomers may be used either in pure form or in admixture with other isomers of the compounds described herein. Various methods are known in the art for preparing optically active forms and determining activity. Such methods include standard tests described herein other similar tests which are will known in the art. Examples of methods that can be used to obtain optical isomers of the presently disclosed compounds are discussed in U.S. Patent No. 8,008,285 to Roberts et al., the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

The compound optionally may be provided in a composition that is enantiomerically enriched, such as a mixture of enantiomers in which one enantiomer is present in excess, in particular to the extent of 95% or more, or 98% or more, including 100%.

The compounds described herein as active agents can also be in the form of an ester, amide, salt, solvate, prodrug, or metabolite provided they maintain pharmacological activity according to the present invention. Esters, amides, salts, solvates, prodrugs, and other derivatives of the compounds of the present invention may be prepared according to methods generally known in the art, such as, for example, those methods described by J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992), which is incorporated herein by reference.

Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds useful according to the invention include acid addition salts. Salts of non-pharmaceutically acceptable acids, however, may be useful, for example, in the preparation and purification of the compounds. Suitable acid addition salts according to the present invention include organic and inorganic acids. Preferred salts include those formed from hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, citric, tartaric, lactic, pyruvic, acetic, succinic, fumaric, maleic, oxaloacetic, methanesulfonic, ethanesulfonic, p-toluenesulfonic, benzesulfonic, and isethionic acids. Other useful acid addition salts include propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, malic acid, malonic acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, salicylic acid, and the like. Particular example of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogenphosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrates, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates, succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1,4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates, hydroxybenzoates, methoxyenzoates, phthalates, sulfonates, xylenesulfonates, phenylacetates, phenylpropionates, phenylbutyrates, citrates, lactates, γ-hydroxybutyrates, glycolates, tartrates, methanesulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates, naphthalene-2-sulfonates, and mandelates.

An acid addition salt may be reconverted to the free base by treatment with a suitable base. Preparation of basic salts of acid moieties which may be present on a compound useful according to the present invention may be prepared in a similar manner using a pharmaceutically acceptable base, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, calcium hydroxide, triethylamine, or the like.

Esters of the active agent compounds according to the present invention may be prepared through functionalization of hydroxyl and/or carboxyl groups that may be present within the molecular structure of the compound. Amides and prodrugs may also be prepared using techniques known to those skilled in the art. For example, amides may be prepared from esters, using suitable amine reactants, or they may be prepared from anhydride or an acid chloride by reaction with ammonia or a lower alkyl amine. Moreover, esters and amides of compounds of the invention can be made by reaction with a carbonylating agent (*e.g.*, ethyl formate, acetic anhydride, methoxyacetyl chloride, benzoyl chloride, methyl isocyanate, ethyl chloroformate, methanesulfonyl chloride) and a suitable base (*e.g.*, 4-dimethylaminopyridine, pyridine, triethylamine, potassium carbonate) in a suitable organic solvent (*e.g.*, tetrahydrofuran, acetone, methanol, pyridine, N,N-dimethylformamide) at a temperature of 0 °C to 60 °C. Examples of pharmaceutically acceptable solvates include, but are not limited to, compounds according to the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, DMSO, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

In the case of solid compositions, it is understood that the compounds used in the methods of the invention may exist in different forms. For example, the compounds may exist in stable and metastable crystalline forms and isotropic and amorphous forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention.

If a compound useful as an active agent according to the invention is a base, the desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, or with an organic acid, such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, pyranosidyl acids such as glucuronic acid and galacturonic acid, alpha-hydroxy acids such as citric acid and tartaric acid, amino acids such as aspartic acid and glutamic acid, aromatic acids such as benzoic acid and cinnamic acid, sulfonic acids such a p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like.

If a compound described herein as an active agent is an acid, the desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine, ammonia, primary, secondary and tertiary amines, and cyclic amines such as piperidine, morpholine and piperazine, and inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum and lithium.

The present invention further includes prodrugs and active metabolites of the active agent compounds described herein. Prodrugs are typically prepared by covalent attachment of a moiety, which results in a compound that is therapeutically inactive until modified by an individual's metabolic system. Any of the compounds described herein can be administered as a prodrug to increase the activity, bioavailability, or stability of the compound or to otherwise alter the properties of the compound. Typical examples of prodrugs include non-active variants of pharmacodynamic compounds that have an art recognized biologically labile protecting group on a functional moiety of the active compound. Prodrugs include compounds that can be oxidized, reduced, aminated, deaminated, hydroxylated, dehydroxylated, hydrolyzed, dehydrolyzed, alkylated, dealkylated, acylated, deacylated, phosphorylated, and/or dephosphorylated to produce the active compound.

A number of prodrug ligands are known. In general, alkylation, acylation, or other lipophilic modification of one or more heteroatoms of the compound, such as a free amine or carboxylic acid residue, reduces polarity and allows passage into cells. Examples of substituent groups that can replace one or more hydrogen atoms on the free amine and/or carboxylic acid moiety include, but are not limited to, the following: aryl; steroids; carbohydrates (including sugars); 1,2-diacylglycerol; alcohols; acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester (including alkyl or arylalkyl sulfonyl, such as methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as provided in the definition of an aryl given herein); optionally substituted arylsulfonyl; lipids (including phospholipids); phosphotidylcholine; phosphocholine; amino acid residues or derivatives; amino acid acyl residues or derivatives; peptides; cholesterols; or other pharmaceutically acceptable leaving groups which, when administered in vivo, provide the free amine and/or carboxylic acid moiety. Any of these can be used in combination with the disclosed active agents to achieve a desired effect.

While it is possible for individual active agent compounds used in the methods of the present invention to be administered in the raw chemical form, it is preferred for the compounds to be delivered as a pharmaceutical composition. Accordingly, there are provided by the present invention pharmaceutical compositions comprising one or more compounds described herein as active agents. As such, the compositions used in the methods of the present invention comprise the pharmaceutically active compounds, as described above, or pharmaceutically acceptable esters, amides, salts, solvates, analogs, derivatives, or prodrugs thereof. Further, the compositions can be prepared and delivered in a variety of combinations. For example, the composition can comprise a single composition containing all of the active agents. Alternately, the composition can comprise

multiple compositions comprising separate active agents but intended to be administered simultaneously, in succession, or in another defined period of proximity.

The active agent compounds described herein can be prepared and delivered together with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefore, and optionally, other therapeutic agents. Carriers should be acceptable in that they are compatible with any other agents of the composition and not harmful to the recipient thereof. A carrier may also reduce any undesirable side effects of the agent. Such carriers are known in the art. See, Wang *et al.* (1980) *J. Parent. Drug Assn.* 34(6):452-462, herein incorporated by reference in its entirety.

Compositions may include short-term, rapid-onset, rapid-offset, controlled release, sustained release, delayed release, and pulsatile release compositions, providing the compositions achieve administration of a compound as described herein. See *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, 1990), herein incorporated by reference in its entirety.

Pharmaceutical compositions for use in the methods of the invention are suitable for various modes of delivery, including oral, parenteral (including intravenous, intramuscular, subcutaneous, intradermal, intra-articular, intra-synovial, intrathecal, intra-arterial, intracardiac, subcutaneous, intraorbital, intracapsular, intraspinal, intrastemal, and transdermal), topical (including dermal, buccal, and sublingual), vaginal, urethral, and rectal administration. Administration can also be via nasal spray, surgical implant, internal surgical paint, infusion pump, or via catheter, stent, balloon or other delivery device. The most useful and/or beneficial mode of administration can vary, especially depending upon the condition of the recipient and the disorder being treated.

The pharmaceutical compositions may be conveniently made available in a unit dosage form, whereby such compositions may be prepared by any of the methods generally known in the pharmaceutical arts. Generally speaking, such methods of preparation comprise combining (by various methods) the active compounds of the invention with a suitable carrier or other adjuvant, which may consist of one or more ingredients. The combination of the active agents with the one or more adjuvants is then physically treated to present the composition in a suitable form for delivery (*e.g.*, shaping into a tablet or forming an aqueous suspension).

Pharmaceutical compositions suitable for oral dosage may take various forms, such as tablets, capsules, caplets, and wafers (including rapidly dissolving or effervescing), each containing a predetermined amount of the active agent. The compositions may also be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, and as a liquid emulsion (oil-in-water and water-in-oil). The active agents may also be delivered as a bolus, electuary, or paste. It is generally understood that methods of preparations of the above dosage forms are

generally known in the art, and any such method would be suitable for the preparation of the respective dosage forms for use in delivery of the compositions according to the present invention.

In one embodiment, an active agent compound may be administered orally in combination with a pharmaceutically acceptable adjuvant such as an inert diluent or an edible carrier. Oral compositions may be enclosed in hard or soft shell gelatin capsules, may be compressed into tablets or may be incorporated directly with the food of the patient's diet. The percentage of the composition and preparations may be varied; however, the amount of substance in such therapeutically useful compositions is preferably such that an effective dosage is obtained.

In various embodiments, compositions according to the disclosure containing the active agent compounds may be made using a physiologically degradable composition, such as gelatin. Such hard capsules comprise the compound, and may further comprise additional ingredients including, for example, an inert solid diluent such as calcium carbonate, calcium phosphate, or kaolin. Soft gelatin capsules containing the compound may be made using a physiologically degradable composition, such as gelatin. Such soft capsules comprise the compound, which may be mixed with water or an oil medium such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Sublingual tablets are designed to dissolve very rapidly. Examples of such compositions include ergotamine tartrate, isosorbide dinitrate, and isoproterenol HCL. The compositions of these tablets contain, in addition to the drug, various soluble excipients, such as lactose, powdered sucrose, dextrose, and mannitol. The solid dosage forms of the present invention may optionally be coated, and examples of suitable coating materials include, but are not limited to, cellulose polymers (such as cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate), polyvinyl acetate phthalate, acrylic acid polymers and copolymers, and methacrylic resins (such as those commercially available under the trade name EUDRAGIT®), zein, shellac, and polysaccharides.

Powdered and granular compositions of a pharmaceutical preparation may be prepared using known methods. Such compositions may be administered directly to a patient or used in the preparation of further dosage forms, such as to form tablets, fill capsules, or prepare an aqueous or oily suspension or solution by addition of an aqueous or oily vehicle thereto. Each of these compositions may further comprise one or more additives, such as dispersing or wetting agents, suspending agents, and preservatives. Additional excipients (*e.g.*, fillers, sweeteners, flavoring, or coloring agents) may also be included in these compositions.

Liquid compositions of pharmaceutical compositions which are suitable for oral administration may be prepared, packaged, and sold either in liquid form or in the form of a dry product intended for reconstitution with water or another suitable vehicle prior to use.

A tablet containing one or more active agent compounds described herein may be manufactured by any standard process readily known to one of skill in the art, such as, for example, by compression or molding, optionally with one or more adjuvant or accessory ingredient. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active agents.

Adjuvants or accessory ingredients for use in the compositions can include any pharmaceutical ingredient commonly deemed acceptable in the art, such as binders, fillers, lubricants, disintegrants, diluents, surfactants, stabilizers, preservatives, flavoring and coloring agents, and the like. Binders are generally used to facilitate cohesiveness of the tablet and ensure the tablet remains intact after compression. Suitable binders include, but are not limited to: starch, polysaccharides, gelatin, polyethylene glycol, propylene glycol, waxes, and natural and synthetic gums. Acceptable fillers include silicon dioxide, titanium dioxide, alumina, talc, kaolin, powdered cellulose, and microcrystalline cellulose, as well as soluble materials, such as mannitol, urea, sucrose, lactose, dextrose, sodium chloride, and sorbitol. Lubricants are useful for facilitating tablet manufacture and include vegetable oils, glycerin, magnesium stearate, calcium stearate, and stearic acid. Disintegrants, which are useful for facilitating disintegration of the tablet, generally include starches, clays, celluloses, algins, gums, and crosslinked polymers. Diluents, which are generally included to provide bulk to the tablet, may include dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, cellulose, kaolin, mannitol, sodium chloride, dry starch, and powdered sugar. Surfactants suitable for use in the composition may be anionic, cationic, amphoteric, or nonionic surface active agents. Stabilizers may be included in the compositions to inhibit or lessen reactions leading to decomposition of the active agents, such as oxidative reactions.

Solid dosage forms may be formulated so as to provide a delayed release of the active agents, such as by application of a coating. Delayed release coatings are known in the art, and dosage forms containing such may be prepared by any known suitable method. Such methods generally include that, after preparation of the solid dosage form (*e.g.*, a tablet or caplet), a delayed release coating composition is applied. Application can be by methods, such as airless spraying, fluidized bed coating, use of a coating pan, or the like. Materials for use as a delayed release coating can be polymeric in nature, such as cellulosic material (*e.g.*, cellulose butyrate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and carboxymethyl ethylcellulose), and polymers and copolymers of acrylic acid, methacrylic acid, and esters thereof.

Solid dosage forms according to the present invention may also be sustained release (*i.e.*, releasing the active agents over a prolonged period of time), and may or may not also be delayed release. Sustained release compositions are known in the art and are generally prepared by dispersing a drug within a matrix of a gradually degradable or hydrolyzable material, such as an insoluble plastic, a hydrophilic polymer, or a fatty compound. Alternatively, a solid dosage form may be coated with such a material.

Compositions for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions, which may further contain additional agents, such as anti-oxidants, buffers, bacteriostats, and solutes, which render the compositions isotonic with the blood of the intended recipient. The compositions may include aqueous and non-aqueous sterile suspensions, which contain suspending agents and thickening agents. Such compositions for parenteral administration may be presented in unit-dose or multi-dose containers, such as, for example, sealed ampoules and vials, and may be stores in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, water (for injection), immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules, and tablets of the kind previously described.

The compositions for use according to the disclosure may be administered transdermally, wherein the active agents are incorporated into a laminated structure (generally referred to as a "patch") that is adapted to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time. Typically, such patches are available as single layer "drug-in-adhesive" patches or as multi-layer patches where the active agents are contained in a layer separate from the adhesive layer. Both types of patches also generally contain a backing layer and a liner that is removed prior to attachment to the skin of the recipient. Transdermal drug delivery patches may also be comprised of a reservoir underlying the backing layer that is separated from the skin of the recipient by a semi-permeable membrane and adhesive layer. Transdermal drug delivery may occur through passive diffusion or may be facilitated using electrotransport or iontophoresis.

Compositions for rectal delivery include rectal suppositories, creams, ointments, and liquids. Suppositories may be presented as the active agents in combination with a carrier generally known in the art, such as polyethylene glycol. Such dosage forms may be designed to disintegrate rapidly or over an extended period of time, and the time to complete disintegration can range from a short time, such as about 10 minutes, to an extended period of time, such as about 6 hours.

Topical compositions may be in any form suitable and readily known in the art for delivery of active agents to the body surface, including dermally, buccally, and sublingually. Typical

examples of topical compositions include ointments, creams, gels, pastes, and solutions. Compositions for topical administration in the mouth also include lozenges.

In certain embodiments, the compounds and compositions disclosed herein can be delivered via a medical device. Such delivery can generally be via any insertable or implantable medical device, including, but not limited to stents, catheters, balloon catheters, shunts, or coils. In one embodiment, the present invention provides medical devices, such as stents, the surface of which is coated with a compound or composition as described herein. The medical device of this invention can be used, for example, in any application for treating, preventing, or otherwise affecting the course of a disease or condition, such as those disclosed herein.

In another embodiment of the invention, pharmaceutical compositions comprising one or more active agents described herein are administered intermittently. Administration of the therapeutically effective dose may be achieved in a continuous manner, as for example with a sustained-release composition, or it may be achieved according to a desired daily dosage regimen, as for example with one, two, three, or more administrations per day. The phrase "time period of discontinuance" is intended to describe a period of discontinuing of the continuous sustained-released or daily administration of the composition. The time period of discontinuance may be longer or shorter than the period of continuous sustained-release or daily administration. During the time period of discontinuance, the level of the components of the composition in the relevant tissue is substantially below the maximum level obtained during the treatment. The preferred length of the discontinuance period depends on the concentration of the effective dose and the form of composition used. The discontinuance period can be at least 2 days, at least 4 days or at least 1 week. In other embodiments, the period of discontinuance is at least 1 month, 2 months, 3 months, 4 months or greater. When a sustained-release composition is used, the discontinuance period must be extended to account for the greater residence time of the composition in the body. Alternatively, the frequency of administration of the effective dose of the sustained-release composition can be decreased accordingly. An intermittent schedule of administration of a composition of the invention can continue until the desired therapeutic effect, and ultimately treatment of the disease or disorder, is achieved.

Administration of the composition comprises administering a pharmaceutically active agent as described herein or administering one or more pharmaceutically active agents described herein in combination with one or more further pharmaceutically active agents (*i.e.*, co-administration). Accordingly, it is recognized that the pharmaceutically active agents described herein can be administered in a fixed combination (*i.e.*, a single pharmaceutical composition that contains both active agents). Alternatively, the pharmaceutically active agents may be administered

simultaneously (*i.e.*, separate compositions administered at the same time). In another embodiment, the pharmaceutically active agents are administered sequentially (*i.e.*, administration of one or more pharmaceutically active agents followed by separate administration or one or more pharmaceutically active agents). One of skill in the art will recognize that the desired therapeutic effect will determine the preferred method of administration.

Delivery of a therapeutically effective amount of a composition according to the invention may be obtained via administration of a therapeutically effective dose of the composition. Accordingly, in one embodiment, a therapeutically effective amount is an amount effective to achieve any of the methods of treatment described herein. This includes, but is not limited to: amounts effective to reduce falls in a PD patient, particularly a PD patient suffering from NOH; amounts effective improve postural instability in a PD patient, particularly a PD patient exhibiting a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of postural instability; and amounts effective to improve the severity of motor symptoms and/or non-motor symptoms in a PD patient, particularly a PD patient exhibiting a baseline UPDRS score indicative of PD-related motor and/or non-motor symptoms.

The active agents included in the pharmaceutical composition according to the invention are present in an amount sufficient to deliver to a patient a therapeutic amount of an active agent *in vivo* in the absence of serious toxic effects. The concentration of active agent in the drug composition will depend on absorption, inactivation, and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the dosage ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active agent may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at varying intervals.

A therapeutically effective amount according to the invention can be determined based on the bodyweight of the recipient. A therapeutically effective amount can be described in terms of a fixed dose. In still further embodiments, a therapeutically effective amount of one or more active agents disclosed herein can be described in terms of the peak plasma concentration achieved by administration of the active agents. Of course, it is understood that the therapeutic amount could be divided into a number of fractional dosages administered throughout the day. The effective dosage range of pharmaceutically acceptable salts and prodrugs can be calculated based on the weight and half-life of the parent molecule to be delivered in conjunction with the volume of distribution of the

patient. If a salt or prodrug exhibits activity in itself, the effective dosage can be estimated as above using the weight of the salt or prodrug, or by other means known to those skilled in the art.

It is contemplated that compositions of the invention comprising one or more active agents described herein will be administered in therapeutically effective amounts to a mammal, preferably a human. An effective dose of a compound or composition for treatment of any of the conditions or diseases described herein can be readily determined by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. The effective amount of the compositions would be expected to vary according to the weight, sex, age, and medical history of the subject. Other factors could also influence the effective amount of the composition to be delivered, including, but not limited to, the specific disease involved, the degree of involvement or the severity of the disease, the response of the individual patient, the particular compound administered, the mode of administration, the bioavailability characteristics of the preparation administered, the dose regimen selected, and the use of concomitant medication. The compound is preferentially administered for a sufficient time period to alleviate the undesired symptoms and the clinical signs associated with the condition being treated. Methods to determine efficacy and dosage are known to those skilled in the art. See, for example, Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, herein incorporated by reference.

In certain embodiments, a therapeutically effective amount of droxidopa comprises about 10 mg to about 3 g. Such therapeutically effective amount represents an amount of droxidopa that would be provided in a single dose when used as part of a combination according to the invention. It is understood that when the droxidopa is provided as a salt, ester, amide, or other pharmaceutically acceptable form, the amount of the pharmaceutical form of droxidopa can vary to the extent necessary to deliver a therapeutically effective amount of droxidopa. Further, as the therapeutically effective amount of droxidopa is provided as an amount for a single dose, the dosage amounts indicated herein do not necessarily represent the maximum amount of droxidopa that may be administered over the course of a 24 hour period since it is possible that multiple doses of the combination may be indicated for treatment of various conditions.

In further embodiments, the therapeutically effective amount of droxidopa can encompass varying ranges, and the appropriate range can be based upon the severity of the condition being treated and the one or more additional compounds with which the droxidopa is combined. In specific embodiments, a therapeutically effective amount of droxidopa comprises about 10 mg to about 2 g, about 10 mg to about 1 g, about 20 mg to about 900 mg, about 30 mg to about 850 mg, about 40 mg to about 800 mg, about 50 mg to about 750 mg, about 60 mg to about 700 mg, about

70 mg to about 650 mg, about 80 mg to about 600 mg, about 90 mg to about 550 mg, about 100 mg to about 500 mg, about 100 mg to about 400 mg, or about 100 mg to about 300 mg.

In yet other embodiments, a therapeutically effective amount of droxidopa can be even greater, such as when provided as a sustained-, extended-, or continuous-release formulation. As understood in the art, such formulations provide an increased drug amount in a single dosage form that slowly releases the drug over time. A therapeutically effective amount of droxidopa for use in such a formulation can be calculated in light of the effective amounts described above and the determined frequency of dosing that would otherwise be necessary to treat a given condition.

A therapeutically effective amount of the one or more additional compounds that are combined with droxidopa according to the invention can be determined in relation to the amount of droxidopa included in the dosage form and the desired ratio of droxidopa to the additional compound(s). Advantageously, the present invention allows for great flexibility in formulating combinations. For example, the conserving effects provided by the one or more additional compounds can allow for using droxidopa in a lesser amount and still achieve the same, or better, therapeutic effects achieved using droxidopa alone. Likewise, it is possible to increase the therapeutic effects of droxidopa by using an amount of the one or more additional compounds that is less than the typically recommended dosage for the one or more additional compounds.

In one embodiment, the ratio of droxidopa to the one or more additional compounds is in the range of about 500:1 to about 1:10. In further embodiments, the ratio of droxidopa to the additional compound(s) is in the range of about 250:1 to about 1:5, about 100:1 to about 1:2, about 80:1 to about 1:1, about 50:1 to about 2:1, or about 20:1 to about 3:1.

The one or more additional compounds combined with droxidopa according to the invention can be included in amount typically recommended for use of the compounds alone for other indications. However, as noted above, it is possible according to the invention to use the additional compound(s) in amounts that are less than typically recommended, particularly in relation to DDC inhibitors, COMT inhibitors, cholinesterase inhibitors, and MAO inhibitors. In certain embodiments, a therapeutically effective amount of a DDC inhibitor, COMT inhibitor, cholinesterase inhibitor, or MAO inhibitor to be combined with droxidopa is in the range of about 1 mg to about 200 mg. Of course, this range is exemplary and could vary depending upon the amount of droxidopa included in the combination and the desired ratio of the compounds in the combination, as described above.

The present invention also includes an article of manufacture providing a composition comprising one or more active agents described herein. The article of manufacture can include a vial or other container that contains a composition suitable for use according to the present invention

together with any carrier, either dried or in liquid form. In particular, the article of manufacture can comprise a kit including a container with a composition according to the invention. In such a kit, the composition can be delivered in a variety of different combinations. For example, the composition can comprise a single dosage comprising all of the active agents. Alternately, where more than one active agent is provided, the composition can comprise multiple dosages, each comprising one or more active agents, the dosages being intended for administration in combination, in succession, or otherwise in close proximity of time. For example, the dosages could be solid forms (*e.g.*, tablets, caplets, capsules, or the like) or liquid forms (*e.g.*, vials), each comprising a single active agent, but being provided in blister packs, bags, or the like, for administration in combination.

The article of manufacture further includes instructions in the form of a label on the container and/or in the form of an insert included in a box in which the container is packaged, for the carrying out the method of the invention. The instructions can also be printed on the box in which the vial is packaged. The instructions contain information such as sufficient dosage and administration information so as to allow the subject or a worker in the field to administer the pharmaceutical composition. It is anticipated that a worker in the field encompasses any doctor, nurse, technician, spouse, or other caregiver that might administer the composition. The pharmaceutical composition can also be self-administered by the subject.

EXPERIMENTAL

The present invention will now be described with specific reference to the following examples, which are not intended to be limiting of the invention and are rather provided as exemplary embodiments. The examples illustrate the effect of droxidopa for reducing falls in patients with Parkinson's disease.

EXAMPLE 1

A multi-center, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study was carried out to assess the clinical effect of droxidopa over the course of 10 weeks for reducing falls in PD patients. The study included a two week double-blind dose-titration period followed by an eight week double-blind treatment period. A screening period (up to 14 days) was used to determine patient eligibility. Throughout the study, visit specific assessments were conducted three hours (an acceptable range was two to five hours) following the patient's first daily dose of droxidopa. Patients who successfully passed all screening assessments continued to the baseline measurements. At the end of the baseline visit, eligible patients were randomized to treatment with either droxidopa or placebo (randomization was double-blind, 1:1). Patients entered a double-blind

titration phase at 100 mg TID of droxidopa or matching placebo. Treatment was escalated in 100 mg TID increments to a maximum of 600 mg TID. Upon completion of the dose titration phase, patients returned for a study visit after 8 weeks of double-blind treatment at their titrated dose. The study included 27 placebo-treated patients and 24 droxidopa-treated patients.

During the study, the placebo-treated patients reported a total of 197 falls compared with 79 falls reported by the droxidopa-treated patients. See FIG. 1. Over one-third of the patients did not experience any falls, while a minority (nine patients receiving droxidopa and 12 patients receiving placebo) experienced recurrent falls. Standardizing the above data to the number of falls per patient per week, patients randomized to the placebo treatment experienced an average of 0.93 falls per patient per week. Patients randomized to the droxidopa treatment experienced an average of 0.39 falls per patient per week. See FIG. 2. This represents an approximate 60% reduction in the number of falls reported by droxidopa-treated patients compared with placebo-treated patients. Based on an analysis of the cumulative number of patient-recorded falls, the relative increase in the number of falls in the placebo treatment group over time was consistently larger compared with the relative increase over time in the droxidopa treatment group. See FIG. 3.

In the study, it was evident that a number of patients in each group was not normally distributed – i.e., a few patients in each group experienced many more falls than the remaining patients in each respective group. A sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the treatment effect in light of this disparity in falls within each group. The beneficial treatment effect favoring droxidopa was evident even when the top two patients or the top five patients who experienced the highest number of falls in each treatment group were removed from the analysis. See FIG. 4 and FIG. 5, respectively. When the top two patients in each treatment group were excluded, patients randomized to the placebo group experienced an average of 0.54 falls per patient per week compared with 0.16 falls per patient per week in patients randomized to the droxidopa group. Similarly, when the top five patients in each treatment group were excluded, patients randomized to the placebo group experienced an average of 0.20 falls per patient per week compared with 0.10 falls per patient per week in patients randomized to the droxidopa group. In addition, when data from the first 10 days of the study were removed, the beneficial treatment effect favoring droxidopa on the total number of patient falls remained evident. See FIG. 6.

Patients in the study were evaluated using the Hoehn and Yahr rating scale and the Movement Disorder Society-sponsored revised version of the UPDRS to evaluate the effect of treatment as evidenced by these two scales. A baseline score for each patient using each test was established prior to treatment with droxidopa or the placebo, and a post-treatment score for each test was established at the end of the study. Patients with recurrent falls treated with droxidopa

experienced a marked improvement in both the Hoehn and Yahr score and in the UPDRS score than did patients with recurrent falls treated with placebo. This data is summarized below in Table 1a, wherein recurrent fallers are defined as those patients who experienced greater than 1 fall during the course of the study, and non-recurrent fallers are defined as those patients who experienced either zero or one fall during the study.

Table 1a

Treatment Group	Hoehn and Yahr		MDS-UPDRS	
Recurrent Fallers	Baseline	End of Study	Baseline	End of Study
Droxidopa (n=9)	1.9	1.7	89.1	77.7
Placebo (n=12)	2.3	2.6	87.6	90.0
Non-recurrent Fallers				
Droxidopa (n=15)	1.8	1.4	74.3	58.1
Placebo (n=15)	2.1	2.0	91.4	71.8

Since the Hoehn and Yahr rating scale is heavily weighted towards postural instability as the primary index of disease severity, it is believed that the Hoehn and Yahr score serves as a useful measure of the effect of treatment on NOH in a PD patient population. At the end of this study, droxidopa-treated patients experienced, on average, an improvement from baseline (i.e., a reduction in the score) in their Hoehn and Yahr rating scale score (change: -0.4 points) while placebo-treated patients experienced no change from baseline in their Hoehn and Yahr rating scale score, resulting in a notable treatment difference of -0.4 units favoring droxidopa. See FIG. 7. Based on an analysis of Hoehn and Yahr rating scale scores in individual patients, a higher proportion of droxidopa-treated patients experienced an improvement in their Hoehn and Yahr rating scale score at the end of the study (10 of 24 patients; 42%) compared with placebo-treated patients (5 of 27 patients; 19%). A lower proportion of droxidopa-treated patients experienced a worsening in their Hoehn and Yahr rating scale score at the end of the study (3 of 24 patients; 13%) compared with placebo-treated patients (10 of 27 patients; 37%). This data is summarized in Table 1b.

Table 1b

Change in Hoehn and Yahr Rating Scale Score	Placebo (N=27)	Droxidopa (N=24)
Worsened, n (%)	10 (37)	3 (13)
No Change n (%)	12 (44)	11 (46)
Improved, n (%)	5 (19)	10 (42)

The UPDRS likewise is a useful test for evaluating improvements in symptoms that can be a cause of falls in PD patients since this scale is used to assess the severity of motor and non-motor symptoms in PD patients. In the present study, droxidopa-treated patients experienced a 15.8 point improvement (i.e., decrease) from baseline compared with an 11.4 point improvement in placebo-treated patients. See FIG. 8. Additionally, each of the four components of the UPDRS score also showed benefits for droxidopa compared with placebo. The 4.4 point treatment difference favoring droxidopa in the total UPDRS score reflects pronounced improvement in the motor features of PD and mirrors the improvements observed on the Hoehn and Yahr rating scale score.

EXAMPLE 2

A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study was carried out to assess the clinical effect of droxidopa for reducing falls in PD patients. The study included a two week double-blind dose-titration period followed by an eight week double-blind treatment period. A screening period (up to 14 days) was used to determine patient eligibility. The patients were then randomized into a treatment group and a placebo group. Patients entered a double-blind titration phase at 100 mg TID of droxidopa or matching placebo. Treatment was escalated in 100 mg TID increments to a maximum of 600 mg TID. Upon completion of the dose titration phase, patients returned for study visits after 1, 2, 4, and 8 weeks of double-blind treatment at their titrated dose. The study included 78 placebo-treated patients and 69 droxidopa-treated patients.

The study results showed that the rate of falls per patient per week for the droxidopa treatment group was visibly less than in the placebo treatment group. This is illustrated in FIG. 9. The beneficial treatment effect favoring droxidopa was again evident even when the top two patients, the top five patients, and the top ten patients who experienced the highest number of falls in each treatment group were removed from the analysis. See FIG. 10 for these results.

Many modifications and other embodiments of the inventions set forth herein will come to mind to one skilled in the art to which these inventions pertain having the benefit of the teachings presented in the foregoing descriptions. Therefore, it is to be understood that the inventions are not to be limited to the specific embodiments disclosed and that modifications and other embodiments are intended to be included within the scope of the appended claims. Although specific terms are employed herein, they are used in a generic and descriptive sense only and not for purposes of limitation.

CLAIMS:

1. A method of improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient, the method comprising administering an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof to the PD patient.

2. The method of claim 1, wherein the improved postural instability is defined by a reduction in falls.

3. The method of claim 2, wherein the reduction of falls is defined by a post-administration reduction in the mean number of falls per patient per week as compared to a baseline mean number of falls per patient per week before administration of the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof.

4. The method of claim 3, wherein the post-administration mean number of falls per patient per week is reduced by at least 20%.

5. The method of claim 3, wherein the post-administration mean number of falls per patient per week is reduced by at least 50%.

6. The method of claim 2, wherein the number of falls is identified based upon reporting by the patient or the patient's caregiver.

7. The method of claim 2, wherein prior to administration, the PD patient is a recurrent faller.

8. The method of claim 7, wherein the PD patient has experienced a mean of at least 0.2 falls per week over a period of at least six weeks prior to administration.

9. The method of claim 1, wherein the postural instability is defined by a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

10. The method of claim 9, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.2 points.

11. The method of claim 9, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.3 points.

12. The method of claim 9, wherein the post-administration Hoehn and Yahr rating scale score is improved by at least 0.4 points.

13. The method of claim 9, wherein the improvement is defined by at least one of the following:

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 4.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 4.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 3.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.2;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.3;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 2.0;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.8;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.5;

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.2; or

the baseline Hoehn and Yahr score is greater than 1.8 and the post-administration Hoehn and Yahr score is less than 1.0.

14. The method of claim 9, wherein the improvement is defined by at least one of the following:

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 4 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 3.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 3.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 2.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.5 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 2.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less;

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.5 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 1.0 or less; or

the baseline Hoehn and Yahr score is at least 1.0 and the post-administration Hoehn and Yahr score is 0.5 or less.

15. The method of claim 1, wherein the postural instability is defined by a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

16. The method of claim 15, wherein the post-administration UPDRS score is improved by at least 5 points.

17. The method of claim 15, wherein the post-administration UPDRS score is improved by at least 10 points.

18. The method of claim 15, wherein the symptom is a motor symptom.

19. The method of claim 18, wherein the motor symptom is related to recurrent falls in the PD patient.

20. The method of any one of claims 1 to 19, wherein PD patient further suffers from neurogenic orthostatic hypotension (NOH).

21. The method of any one of claims 1 to 20, further comprising administering one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

22. The method of claim 21, wherein the one or more additional active agents are administered with the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof in a single pharmaceutical composition.

23. The method of claim 21, wherein the one or more additional active agents are administered separately from the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof.

24. The method of any one of claims 1 to 23, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a sustained release form.

25. The method of any one of claims 1 to 23, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a controlled release form.

26. The method of any one of claims 1 to 23, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in an immediate release form.

27. The method of any one of claims 1 to 26, wherein droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

28. A composition comprising an effective amount of droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof for use in improving postural instability in a Parkinson's disease (PD) patient exhibiting symptoms of postural instability.

29. The composition of claim 28, wherein the improved postural instability is defined by a reduction in falls.

30. The composition of claim 28, wherein the postural instability is defined by a baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

31. The composition of claim 28, wherein the postural instability is defined by a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and wherein the improvement in the postural instability is defined by a post-administration UPDRS score for the patient that is improved as compared to the baseline score.

32. The composition of any one of claims 28 to 31, wherein the composition further comprises one or more additional active agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof.

33. The composition of any one of claims 28 to 32, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a sustained release form.

34. The composition of any one of claims 28 to 32, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a controlled release form.

35. The composition of any one of claims 28 to 32, wherein the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in an immediate release form.

36. The composition of any one of claims 28 to 35, wherein droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in the form of a mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer.

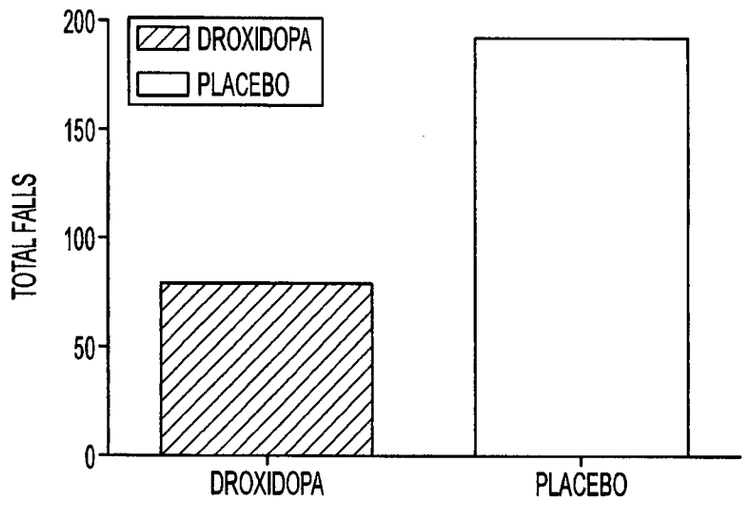

200
150
100
50
0
TOTAL FALLS
DROXIDOPA
PLACEBO
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 1

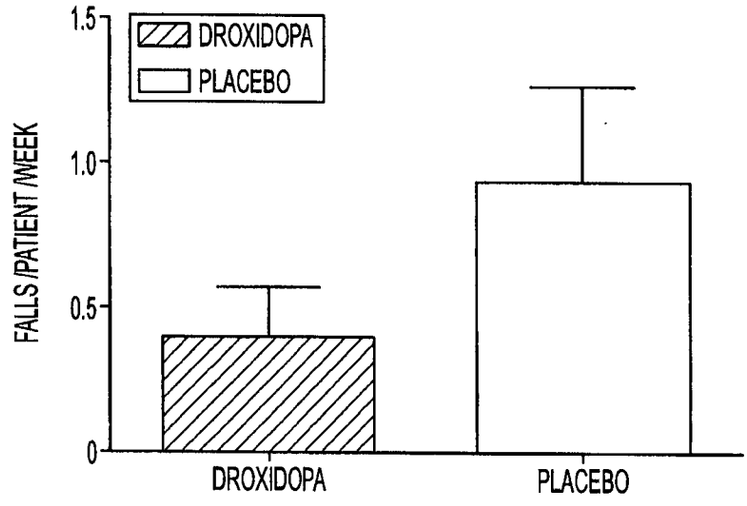

1.5
1.0
0.5
0
FALLS /PATIENT /WEEK
DROXIDOPA
PLACEBO
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 2

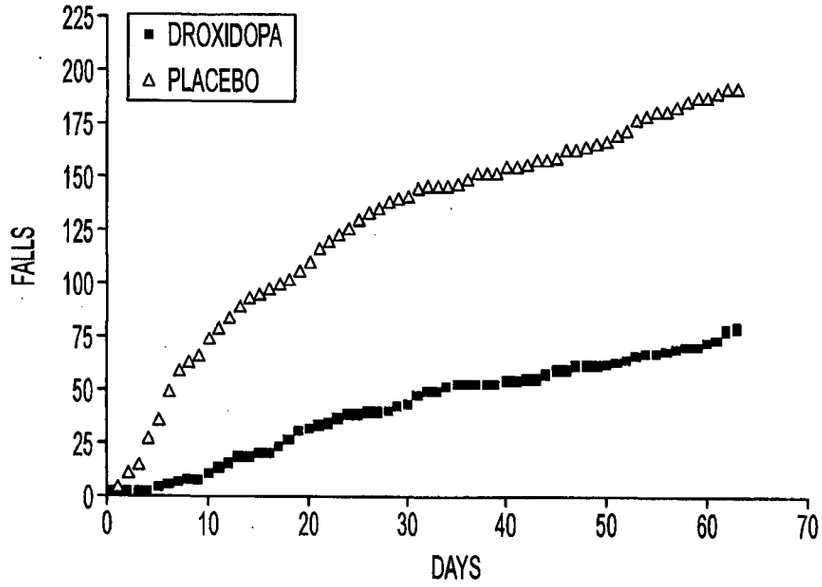

DROXIDOPA
PLACEBO
FALLS
DAYS
0
25
50
75
100
125
150
175
200
225
0
10
20
30
40
50
60
70

FIG. 3

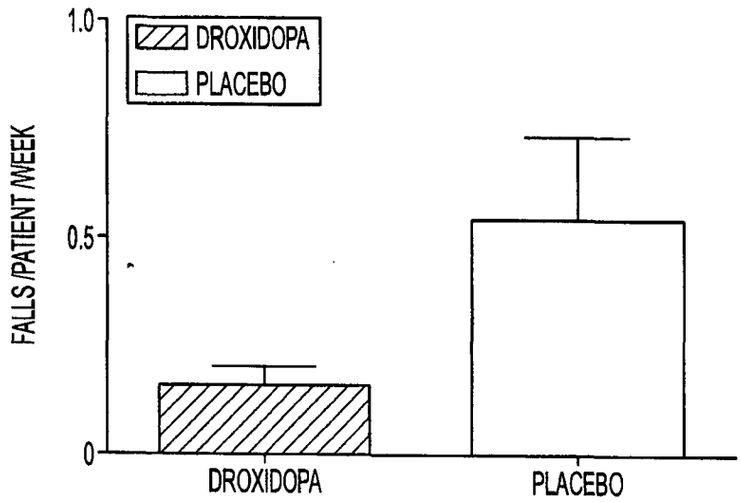

DROXIDOPA
PLACEBO
FALLS /PATIENT /WEEK
0
0.5
1.0
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 4

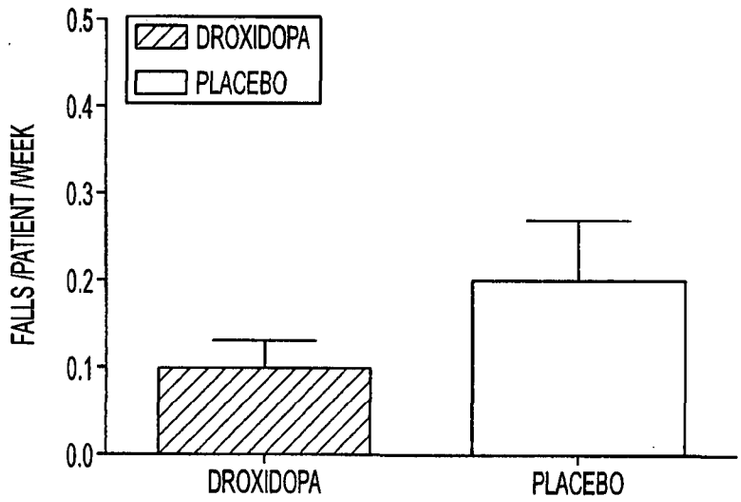

DROXIDOPA
PLACEBO
FALLS /PATIENT /WEEK
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 5

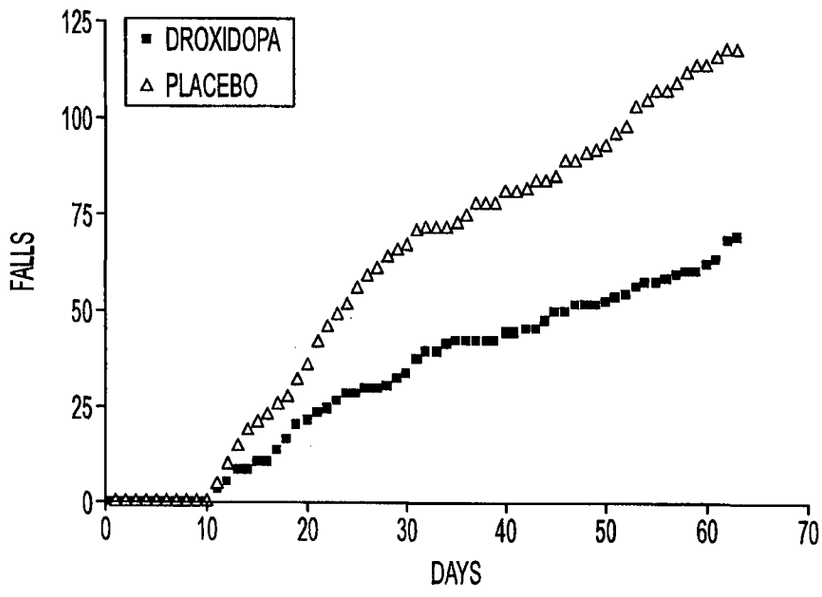

DROXIDOPA
PLACEBO
FALLS
125
100
75
50
25
0
0
10
20
30
40
50
60
70
DAYS

FIG. 6

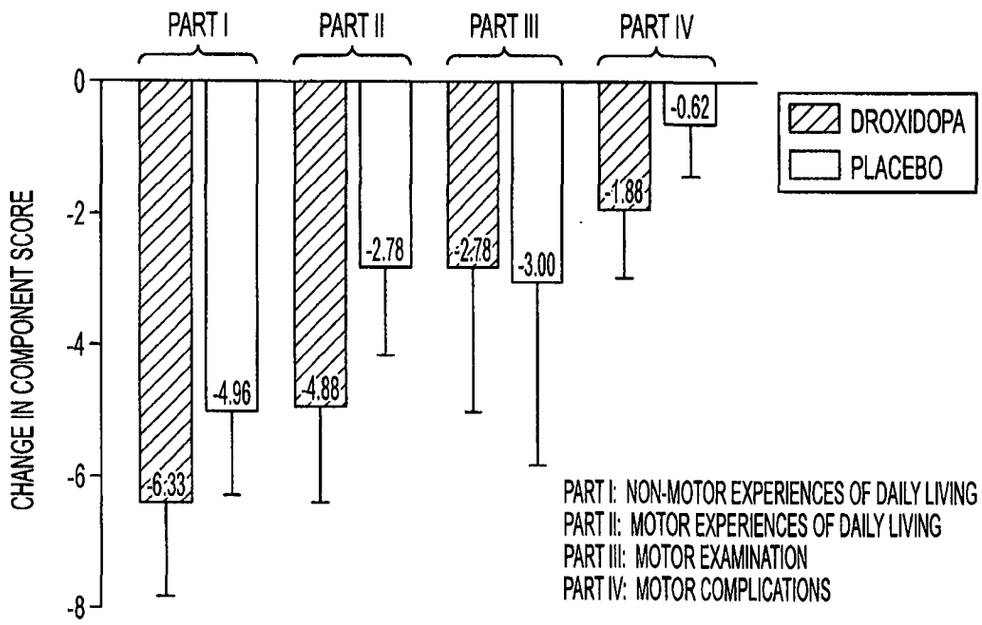

PART I
PART II
PART III
PART IV
0
-2
-4
-6
-8
CHANGE IN COMPONENT SCORE
-6.33
-4.96
-4.88
-2.78
-2.78
-3.00
-1.88
-0.62
DROXIDOPA
PLACEBO
PART I: NON-MOTOR EXPERIENCES OF DAILY LIVING
PART II: MOTOR EXPERIENCES OF DAILY LIVING
PART III: MOTOR EXAMINATION
PART IV: MOTOR COMPLICATIONS

FIG. 7

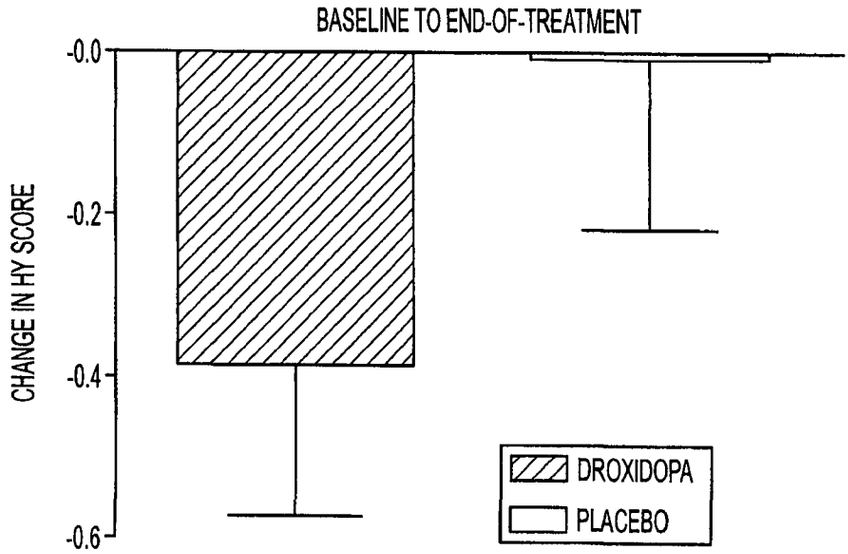

BASELINE TO END-OF-TREATMENT
-0.0
-0.2
-0.4
-0.6
CHANGE IN HY SCORE
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 8

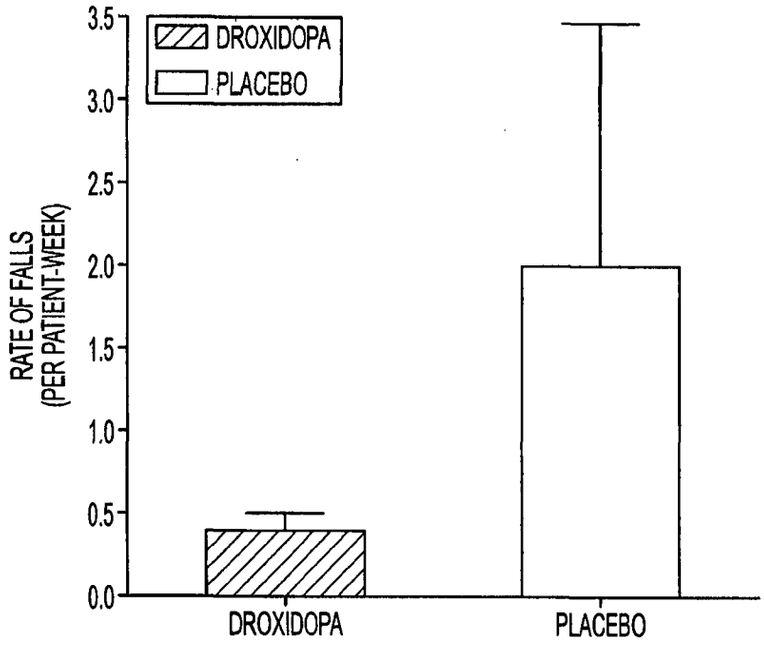

DROXIDOPA
PLACEBO
RATE OF FALLS (PER PATIENT-WEEK)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
DROXIDOPA
PLACEBO

FIG. 9

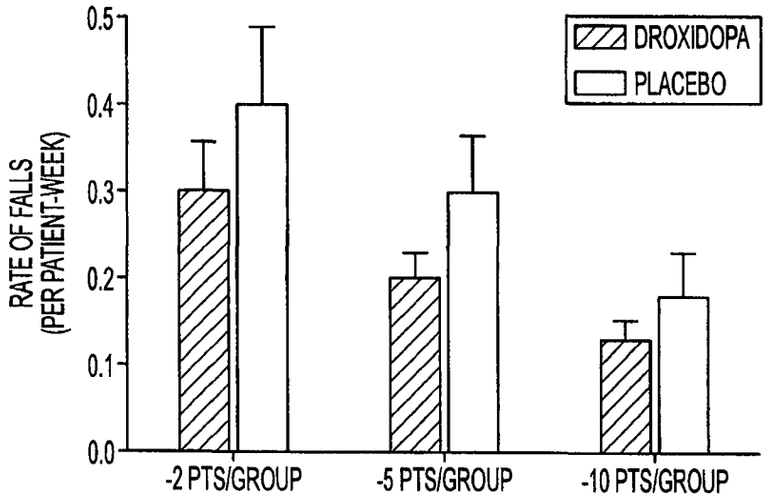

DROXIDOPA
PLACEBO
RATE OF FALLS (PER PATIENT-WEEK)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-2 PTS/GROUP
-5 PTS/GROUP
-10 PTS/GROUP

FIG. 10

328

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/023828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/198 A61P25/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/123678 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO [JP]; OCHIAI YASUSHI [JP]; ARIYAMA TERUKO) 23 November 2006 (2006-11-23) paragraph [0002]	1-36

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 March 2013	19/04/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baumgärtner, Heike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/023828

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MATHIAS C J ET AL: "L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure", CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH, RAPID COMMUNICATIONS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 4, 1 August 2001 (2001-08-01) , pages 235-242, XP002500633, ISSN: 0959-9851, DOI: 10.1007/BF02298955 page 235, left-hand column - right-hand column page 241, right-hand column, last paragraph	1-36
X	HORACIO KAUFMANN: "L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): a new therapy for neurogenic orthostatic hypotension; The US experience", CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH ; AN INTERNATIONAL JOURNAL FOR FAST COMMUNICATIONS OF RESEARCH AND TREATMENT RELATED TO AUTONOMIC FUNCTION AND DYSFUNCTION, STEINKOPFF-VERLAG, DA, vol. 18, no. 1, 27 March 2008 (2008-03-27) , pages 19-24, XP019567565, ISSN: 1619-1560 page 24, right-hand column page 20; figures 1,2	1-36
X	WOOD B H ET AL: "Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: A prospective multidisciplinary study", JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, vol. 72, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 721-725, XP002694399, ISSN: 0022-3050 table 2	1-36
X	GUPTA D ET AL: "Neurogenic orthostatic hypotension: chasing "the fall".", POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL, vol. 84, no. 987, January 2008 (2008-01), pages 6-14, XP009168148, ISSN: 1469-0756 page 8, left-hand column, last paragraph	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2013/023828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006123678 A1	23-11-2006	CA 2608690 A1	23-11-2006
		CN 101180046 A	14-05-2008
		EP 1886678 A1	13-02-2008
		HK 1120726 A1	12-10-2012
		JP 2009185083 A	20-08-2009
		KR 20080013907 A	13-02-2008
		US 2009074861 A1	19-03-2009
		WO 2006123678 A1	23-11-2006

C637561260WO

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY/EFS-Web mode] Version 3.51.057.233 MT/FOP 20130101/0.20.5.20
0-5	**Petition**	
	The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	C637561260WO
I	**Title of Invention**	IMPROVING POSTURAL STABILITY AND INCIDENT FUNCTIONS IN PATIENTS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	Applicant only
II-2	Applicant for	All designated States
II-4	Name	CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
II-5	Address	3530 Toringdon Way, Suite 200 Charlotte, North Carolina 28277 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is	Inventor only
III-1-3	Inventor for	
III-1-4	Name (LAST, First)	HEWITT, Arthur L.
III-1-5	Address	8031 Pemswood Street Charlotte, North Carolina 28277 United States of America
III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	Inventor only
III-2-3	Inventor for	
III-2-4	Name (LAST, First)	SCHWIETERMAN, William
III-2-5	Address	3901 Point Road Mobile, Alabama 36619 United States of America

III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is	Inventor only
III-3-3	Inventor for	
III-3-4	Name (LAST, First)	SZAKACS, Cameron
III-3-5	Address	10311 Gunnison Lane Charlotte, North Carolina 28277 United States of America
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	Inventor only
III-4-3	Inventor for	
III-4-4	Name (LAST, First)	ROWSE, Gerry
III-4-5	Address	111 Abbotsbury Court Waxhaw, North Carolina 28173 United States of America
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	Inventor only
III-5-3	Inventor for	
III-5-4	Name (LAST, First)	CIOFFI, Christopher
III-5-5	Address	360 Viburnum Way Court Charlotte, North Carolina 28208 United States of America
III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is	Inventor only
III-6-3	Inventor for	
III-6-4	Name (LAST, First)	ROBERTS, Michael J.
III-6-5	Address	7805 Pemswood Street Charlotte, North Carolina 28277 United States of America

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	Agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	CAGLE, Ryan W.
IV-1-2	Address	WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP P.O. Box 7037 Atlanta, Georgia 30357-0037 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	919-755-8157
IV-1-4	Facsimile No.	919-755-6177
IV-1-5	e-mail	patentdocketing@wcsr.com
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address, if the Office or Authority so wishes, to send notifications issued in respect of this international application:	as advance copies followed by paper notifications
IV-1-6	Agent's registration No.	47,468
V	**DESIGNATIONS**	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	31 January 2012 (31.01.2012)
VI-1-2	Number	61/592,755
VI-1-3	Country	US
VI-2	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

VI-3	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application CHELSEA THERAPEUTICS, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from HEWITT, Arthur L. to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SCHWIETERMAN, William to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SZAKACS, Cameron to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ROWSE, Gerry to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from CIOFFI, Christopher to ROBERTS, Michael J., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ROBERTS, Michael J. to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)

VIII-3-1	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application CHELSEA THERAPEUTICS, INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/592,755 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from HEWITT, Arthur L. to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from SCHWIETERMAN, William to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from SZAKACS, Cameron to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from ROWSE, Gerry to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from CIOFFI, Christopher to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from ROBERTS, Michael J. to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)

C637561260WO

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

IX	Check list	Number of sheets	Electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	39	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	5	-
IX-7	TOTAL	58	
	Accompanying Items	Paper document(s) attached	Electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-20	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**	1	
IX-21	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	/Ryan W. Cagle (Reg. No. 47,468)/	
X-1-1	Name (LAST, First)	CAGLE, Ryan W.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity (if such capacity is not obvious from reading the request)		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

C637561260WO

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Paper Copy (NOT for submission)
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	**Form PCT/RO/101 (Annex)** **PCT Fee Calculation Sheet**				
0-4-1	Prepared Using		PCT-SAFE [EASY/EFS-Web mode] Version 3.51.057.233 MT/FOP 20130101/0.20.5.20		
0-9	**Applicant's or agent's file reference**		C637561260WO		
2	**Applicant**		CHELSEA THERAPEUTICS, INC.		
12	**Calculation of prescribed fees**		Fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	240	
12-2-1	Search fee	S	⇨	2419	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	i1	1419		
12-4	Remaining sheets		28		
12-5	Additional amount	(X)	16		
12-6	Total additional amount	i2	448		
12-7	i1 + i2 =	I	1867		
12-12	Electronic Filing reduction (Image)	R	-213		
12-13	Total International filing fee (I-R)	I	⇨	1654	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested		1		
12-15	Fee per document	(X)	0		
12-16	Total priority document fee:	P	⇨		
12-17	Fee for restoration of priority rights Number of requests for restoration of priority rights	RP	0		
	Total amount of fees for restoration of priority rights				
12-19	**TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P+RP)**		⇨	4313	

C637561260WO

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Paper Copy (NOT for submission)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

12-21	**Mode of payment**	Authorization to charge current account
12-22	**Current account instructions** The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-22-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-22-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-22-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-23	Current account No.	090528
12-24	Date	30 January 2013 (30.01.2013)
12-25	Name and signature	CAGLE, RYAN W., /Ryan W. Cagle (Reg. No. 47,468)/

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP
P.O. Box 7037
Atlanta GA 30357-0037
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rule 66)

Date of mailing *(day/month/year)*	09.04.2014
Applicant's or agent's file reference C63756 1260WO(0135.2	**REPLY DUE** within 1 month(s) from the above date of mailing

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2013/023828	30.01.2013	31.01.2012

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/198

Applicant
Chelsea Therapeutics, Inc.

1. ☒ The written opinion established by the International Searching Authority:
   ☒ is ☐ is not
   considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority.
2. This second opinion contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the opinion
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby **invited to reply** to this opinion.

   When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(e).
   How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 55.3 and 66.8.
   Also: For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4*bis*. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6. For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
   If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary report on patentability (Chapter II of the PCT) must be established according to Rule 69.2 is: 30.05.2014

RECEIVED
APR 21 2014
WOMBLE, CARLYLE, SANDRIDGE & RICE, P.L.L.C.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer
Baumgärtner, Heike
Telephone No. +49 89 2399-8480

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2013/023828

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into ,
   which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))

2. With regard to the elements of the international application, this opinion has been established on the basis of *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed")*:

Description, Pages

1-39 as originally filed

Claims, Numbers

1-30 filed with telefax on 14-11-2013

Drawings, Sheets

1/5-5/5 as originally filed

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:

4. ☒ This opinion has been established as if (some of) the amendments listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
   - ☐ the description, pages
   - ☒ the claims, Nos. 24
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:

5. ☐ This opinion has been established:
   - ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 66.1(d-bis)).
   - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 66.4bis).

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2013/023828

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this opinion (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	No:	Claims 1-30
Inventive step (IS)	No:	Claims 1-30
Industrial applicability (IA)	No:	Claims

2. Citations and explanations:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

subject-matter

Claim 1 A method of **improving postural instability** in a **Parkinson's disease (PD)** patient, the method comprising administering an effective amount of **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof to the PD patient, wherein the **improved postural instability** is defined by at least one of the following:

> a **reduction in falls** as evidenced by a **post-administration reduction** in the **mean number of falls per patient per week** as **compared to** a **baseline mean number of falls** per patient per **week before administration** of the droxidopa or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof;
>
> a **baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability** and a **post-administration Hoehn and Yahr rating scale score** for the patient that is improved as compared to the baseline score;
>
> a **baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score** indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and
>
> wherein **a post-administration UPDRS score** for the patient that is improved as compared to the baseline score

d2 cf claim 1, wherein the **post-administration** mean number of falls per patient per week is **reduced by at least 20%**

d3 cf claim 1, wherein the **post-administration** mean number of falls per patient per week is **reduced by at least 50%**

d4 cf claim 1, wherein the **number of falls** is identified based upon reporting by the patient or the patient's caregiver

d5 cf claim 1, wherein **prior to administration**, the PD patient is a **recurrent faller**

d6 cf claim 5, wherein the PD patient has **experienced a mean of at least 0.2 falls per week over a period of at least six weeks prior to administration**

d7 cf claim 1, whereln the **post-administration Hoehn and Yahr rating** scale score is **improved by at least 0.2 points**

d8 cf claim 1, wherein the **post-administration Hoehn and Yahr rating** scale score is **improved by at least 0.3 points**

d9 cf claim 1, wherein the **post-administration Hoehn and Yahr rating** scale score is **improved by at least 0.4 points**

d10 cf claim 1, wherein the **improvement is defined by** at least one of the following:

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 4.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 4.0**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 3.0**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.8**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.5**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.2**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.5**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.3**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.0**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.8**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 2.0**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.8**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.5**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.2**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 1.8** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.8**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 1.8** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.5**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 1.8** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.2**; or

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **greater than 1.8** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score is **less than 1.0**.

d11 cf claim 1, wherein the **improvement is defined by** at least one of the following:

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 4** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **Is 3.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 4** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 3.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 3.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 3.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 3.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 2.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **Is 2.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 3.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **Is 2.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 2.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 2.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 1.5 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 1.5 or less;**

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 2.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 1.0 or less**;

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 1.5** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 1.0 or less**; or

the **baseline Hoehn and Yahr score** is **at least 1.0** and the **post-administration** Hoehn and Yahr score **is 0.5 or less**.

d12 cf claim 1, wherein the **post-administration UPDRS score** is **improved by at least 5 points**

d13 cf claim 1, wherein the **post-administration UPDRS score** is **improved by at least 10 points**

d14 cf claim 1, wherein the **symptom is a motor symptom**

d15 cf claim 14, wherein the **motor symptom** is **related to recurrent falls in the PD patient**

d16 cf claims 1 to 15, wherein **PD patient further suffers from neurogenic orthostatic hypotension (NOH)**

d17 cf claims 1 to 16, further comprising administering **one or more additional active agents** selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof

d18 cf claim 17, wherein the **one or more additional active** agents are **administered with the droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof in a **single pharmaceutical composition**

d19 cf claim 17, wherein the **one or more additional active** agents are **administered separately from the droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof

d20 cf claims 1 to 19, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a **sustained release form**

d21 cf claims 1 to 19, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in a **controlled release form**

d22 cf claims 1 to 19, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in an **immediate release form**

d23 cf claims 1 to 22, wherein **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is administered in the form of a **mixture enantiomerically enriched in the L-threo isomer**

*d24 cf. claims 1-23, wherein the **postural instability** is non-responsive to levodopa therapy*

Claim 25 A **composition comprising an effective amount of droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof **for use in improving postural instability in a Parkinson's disease** (PD) patient exhibiting **symptoms of postural instability** as defined by at least one of the following:

a **reduction in falls**;

a **baseline Hoehn and Yahr rating scale score indicative of the postural instability** and a **post-administration Hoehn and Yahr rating scale score** for the patient that is improved as compared to the baseline score;

a **baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score** indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and

wherein **a post-administration UPDRS score** for the patient that is improved as compared to the baseline score

~~d29 cf claim 28, wherein the **improved postural instability** is **defined by** a **reduction in falls**~~

~~d30 cf claim 28, wherein the **postural instability is defined by a baseline Hoehn and Yahr rating scale score** indicative of the postural instability, and wherein the **improvement** in the postural instability is **defined by a post-administration Hoehn and Yahr rating scale score** for the patient that **is improved** as compared to the baseline score~~

~~d31 cf claim 28, wherein the **postural instability** is defined by a **baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score** indicative of PD-related motor or non-motor symptoms, and wherein the **improvement** in the postural instability is defined **by a post-administration UPDRS score** for the patient that **is improved** as compared to the baseline score~~

d26 cf claim 25, wherein the **composition further comprises** one or more **additionai active** agents selected from the group consisting of DOPA decarboxylase inhibiting compounds, catechol-O-methyltransferase inhibiting compounds, monoamine oxidase inhibiting compounds, cholinesterase inhibiting compounds, and combinations thereof

d27 cf claims 25 or 26, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a **sustained release form**

d28 cf claims 25 or 26, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in a **controlled release form**

d29 cf claims 25 to 26, wherein the **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in an **immediate release form**

d30 cf claims 25 to 29, wherein **droxidopa** or a pharmaceutically acceptable ester, amide, salt, solvate, or prodrug thereof is in the form of a mixture **enantiomerically enriched in the L-threo isomer**

Amended claims 1-30 have been filed with the Fax dated 14th Nov 2013.

New independent claim 1 combines the subject-matter of original claims 1, 2, 3, 9 and 15 and new independent claim 25 incorporates the subject-matter of original claims 28-31.

A new dependent claim 24 has been introduced which is said to find a basis on p.2/l. 27-31. However, the passages on p. 2 relate to the prior discussion and do not refer to the "summary of the invention". Hence It appears that no true basis for such a claim in combination with the original claims 1-23 is present in the application.

Claim 24 is thus considered to introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT.

Irrespective of the above objection the following should be noted:

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The documents which are referred to in this communication are numbered in the order of their listing in the International Search Report.

D1 WO2006123678 A1 20061123 DAINIPPON SUMITOMO PHARMA [X]

Tablet composition **useful for treating e.g. Parkinson's disease**, comprises **droxidopa** and excipients selected from mannitol, lactose, erythritol, glucose, sucrose, crystalline cellulose and starch

A droxidopa is a chemical/medical agent mainly used **for the Parkinson disease person's frozen gait**, or the treatment of the **orthostatic-hypotension disease** in improvement which leaves and feels dizzy, and a dialysis patient.

D2 XP002500633 Aug 2001 Mathias et al. [X/IS]

L-threo-dihydroxyphenylserine (**L-threo-DOPS; droxidopa**) in the management of **neurogenic orthostatic hypotension**

Orthostatic (postural) hypotension is a **major disabling manifestation of autonomic failure**. It is **associated with** increased morbidity and sometimes mortality, especially **in the elderly**, **who are at increased risk of injury due to falls.** [...]. **Reducing orthostatic hypotension** should improve patients' mobility and function, improve quality of life, and **prevent falls** and associated trauma - cf. p. 235/bottom.

D3 XP019567565 March 2008 Kaufmann et al. [X/IS]

L-dihydroxyphenylserine (**Droxidopa**): a new **therapy for neurogenic orthostatic hypotension**

Autonomic failure, like **Parkinson's disease,** is a **neurotransmitter disorder.** While ***Parkinson's*** disease **is** a **disorder of *dopamine* neurotransmission, autonomic failure** [NB: should read probably neurogenic orthostatic hypotension] **is** a **disorder of norepinephrine neurotransmission.**

Dopamine beta hydroxylase is the **rate-limiting enzyme a**nd it creates a "bottle neck" like effect, so that taking levodopa orally results in an increase in dopamine levels but not to a significant increase in norepinephrine levels.

Fortunately, the possibility of **overcoming this limitation** and realizing another therapeutic breakthrough **using** a **precursor amino acid to replace** a deficient catecholamine neurotransmitter, in this case **norepinephrine**, was made possible by the discovery, in the 1950', **that** an **artificial amino acid, 3,4-threodihydroxyphenylserine,** identical to levodopa but **with an added beta hydroxyl group** (Fig. 2) **was converted to norepinephrine in a single step** by the enzyme L-aromatic amino acid decarboxylase, thus **bypassing the** need for dopamine beta hydroxylase and its **bottie neck effect**. [...] after **oral administration, droxidopa** was **taken up by post-ganglionic sympathetic** neurons, **decarboxylated to NE**, stored and released appropriately when standing up - c.f p.20.

In summary: Droxidopa effectively raises standing blood pressure and **ameliorates symptoms of orthostatic hypotension in** patients **with central** and .

D4 XP009168148 Jan 2008 Gupta et al. [Y]

Neurogenic orthostatic hypotension: chasing "the fall".

Orthostatic hypotension (OH) is a frequently encountered problem affecting **nearly 30% of the population aged more than 60 years.** It can result from neurological and non-neurological derangements which compromise the perfusion of the brain in an erect posture. **Neurogenic OH is a manifestation of autonomic failure. It Is an important cause of recurrent falls in the elderly,** syncopal events and also has been shown to be associated with increased long term mortality from vascular and non-vascular causes.

D5 XP002694399 June 2002 Wood et al. [Y]

Incidence and prediction of **falls in Parkinson's disease**: A prospective multidisciplinary study

Falls are a common problem in PD and some of the **major risk factors are potentially modifiable**. There is a need for future studies to look at interventions to prevent falls in PD.

NB

Claims 1-24 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) and Rule 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Definitions

- Parkinson Disease

The primary symptoms of Parkinson's disease result from greatly reduced activity of dopamine-secreting cells caused by cell death in the pars compacta region of the substantia nigra.

There are **five major pathways in the brain** connecting other brain areas with the basal ganglia. These are known as the **motor, oculo-motor, associative, limbic and orbitofrontal circuits**, with names indicating the main projection area of each circuit. **All of them are affected in PD, and their disruption explains many of the symptoms of the disease** since these circuits are involved in a wide variety of functions including movement, attention and learning. Scientifically, the **motor circuit has been examined the most intensively**.

Postural instability is typical in the **late stages of the disease**, leading to impaired balance and frequent falls, and secondarily to bone fractures. Instability is often absent in the initial stages, especially in younger people. Up to 40% may experience falls and around 10% may have falls weekly, with **number of falls being related to the severity of PD.**

Two stages are usually distinguished: an initial stage in which the individual with PD has already developed some disability for which he needs pharmacological treatment, then a **second stage** in which an **individual develops motor complications related to levodopa usage**.

from D3: **Autonomic failure,** like **Parkinson's disease,** is a **neurotransmitter disorder.** While ***Parkinson's*** disease **is** a **disorder of *dopamine* neurotransmission, neurogenic orthostatic hypotension is** a **disorder of norepinephrine neurotransmission. Droxidopa was first used successfully to treat one particular form of autonomic failure: congenital deficiency of the enzyme dopamine beta hydroxylase [...] showed that after oral adminsitration, droxidopa was taken up by post-ganglionic sympathetic neurons, decarboxylated to NE, stored and released appropriately when standing up.**

Droxidopa has now been used to treat orthostatic hypotension in several autonomic disorders, including ... Parkinson's disease!

- Postural Instability

from D2: ***Orthostatic (postural) hypotension** is a **major disabling manifestation of autonomic failure.***

***Postural instability can be caused by Parkinson's disease** or can be **related to** syncope (fainting), **orthostatic hypotension as a side effect of medications taken either for** PD, neurogenic orthostatic hypotension as a result of a condition such as MSA (multiple system artrophy); a cardiac condition, medication-induced dyskinesia, or another issue (cf. http://parkinsonsfocustoday.blogspot.de/2010/04/coping-with-problems-of-postural.html).*

The **postural instability**, dizziness and syncope **that characterize symptomatic NOH increase the risk of falls in patients with Parkinson's disease. By treating NOH and reducing the frequency of falls,** the new Chelsea drug could potentially **make life much more enjoyable for patients with Parkinson's disease -** (cf. http://www.businesswire.com/news/home/20110315005094/en/PHT-Corporation-LogPad%C2%AE-System-SitePad%C2%AE-Tablet-Chelsea#.Uz0chVPsx8E of March 15, 2011 06:00 AM Eastern Daylight Time - and cf. the reference further above in this publication: Chelsea Therapeutics is a biopharmaceutical company **seeking approval for its lead therapeutic agent,** Northera™ (**droxidopa**) for **the treatment of symptomatic NOH**).

Novelty(i) and Inventive Step(ii) - Art. 33 (1)-(3)PCT

(i)

Contrary to the arguments of the Applicant, it is considered that - although D1 and D3 do not explicitly mention "postural instability" - those documents are still considered to implicitly disclose the treatment of Parkison's patients with postural instability by administering droxidopa, in particular D3.

From the above definitions, in particular D2 and D3 it can be taken that orthostatic (postural) hypotension which leads eventually to falls (in particular in elderly, i.e. "late stage" patients) is an autonomic failure (i.e. a disorder norepinephrine transmission). Also in Parkinson patients this aspect of the autonomic failure (i.e. the NE neurotransmission disorder) is discussed (cf. p.20 and infra "bottle neck" role of dopamine-beta-hydroxylase): D3 thus proposes to use droxidopa to treat orthostatic hypotension in several autonomic disorders, including Parkonsons's disease (cf. p.20/ r-h col/top).

From D3 it can be (further) taken that

Dopamine beta hydroxylase is the **rate-limiting enzyme a**nd it creates a "bottle neck" like effect, so that taking levodopa orally results in an increase in dopamine levels but not to a significant increase in norepinephrine levels.

Fortunately, the possibility of **overcoming this limitation** and realizing another therapeutic breakthrough **using** a **precursor amino acid to replace** a deficient catecholamine neurotransmitter, in this case **norepinephrine**, was y**3,4-threodihydroxyphenylserine,** identical to levodopa but **with an added beta hydroxyl group** (Fig. 2) **was converted to norepinephrine in a single step** by the enzyme L-aromatic amino acid decarboxylase, thus **bypassing the** need for dopamine beta hydroxylase and its **bottle neck effect**. [...] after **oral administration, droxidopa** was **taken up by post-ganglionic sympathetic** neurons, **decarboxylated to NE**, stored and released appropriately when standing up - cf p.20.

Hence, from D3 it can be seen that indeed the true treatment is to increase the reduced norepinephrine level (the production of which is limited after (long) levodopa treatment). This is even more evident as in late stage PD patients these negative effect of levodopa is known.

The Applicant's arguments that "[a] medical doctor attempting to treat a Parkinson's patient would be expected according to knowledge in the art to primarily begin pharmacology intervention by administration of levodopa" is generally correct. However, cf. supra, ***postural instability is known to represent a symptom of late***

stage Parkinson patients *and it is also known that indeed levodopa is responsible for negative motor effects. Hence, this underscores that the medical treating a patient suffering for a long time from Parkinson would with due care look for an alternative treatment to levodopa, for instance droxidopa.*

The parameters - which have now been introduced into claims 1 and 25 and describe "improved **postural instability**" as being defined by a **baseline Hoehn and Yahr rating scale score**" and by **a baseline Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score**" - are still not considered to represent technical features which allow to delimit the claimed subject-matter from the prior art (cf. infra).

For completeness it is also pointed out to the above reference to internet articles, in particular http://www.businesswire.com/news/home/20110315005094/en/PHT-Corporation-LogPad%C2%AE-System-SItePad%C2%AE-Tablet-Chelsea#.Uz0chVPsx8E which is indeed a press release concerning the present Applicant and his invention to use droxidopa for NOH in Parkinson patients. Together with the above explanations given in the article that postural instability i.a. characterizes NOH increasing the risk of falls, even this press release would be considered novelty destroying.

This assessment appears to be supported by the description of the present application, cf.4 "Since **recurrent falls is a recognized symptom of PD, particularly** in PD patients **suffering from neurogenic orthostatic hypotension ("NOH")**, the present disclosure **particulariy describes the invention in relation to this condition or combination of conditions**. It is intended, however, that the present subject matter encompasses further conditions, as noted above.

In certain embodiments, the **invention can provide a method of reducing falls in** a PD patient, **particularly a PD patient suffering from NOH**" - [emphasis added]; and

cf. p.16 "Thus, the **present invention specifically can relate to treatment of PD patients suffering from NOH**" - [emphasis added].

Hence, in any case there is a clear overlap of subject-matter and nothing in the claimed subject-matter so far allows to make a separation of allegedly PD patients suffering from postural instability due to NOH and PD patients suffering from postural instability not due to NOH (whereby no causes with regard to the latter seem to have been elucidated in the claims/description - except for the measurements of falls, but again, these parameters are firstly no mean to define a condition to be treated cf. infra and secondly also falls due to NOH would fall within the parameters, i.e. again no distinction would be possible).

(ii)

Equally for completeness in view of inventiveness, it is considered that the Applicant - besides - has not proven that the treatment is based on a different mechanism/cause (cf. supra Novelty) but on the contrary (cf. unallowable dependent claim 24) has - indirectly - proven that exactly the long levodopa therapy is the problem of the postural instability of late stage PD patients.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The parameters used in independent claims 1 and 25 to define the improvement of postural instability represent in fact a definition of a result to be achieved. However, such parameters are not considered to represent clear technical features (to define a disease) that can be used to delimit the claimed subject-matter in view of prior art documents.

C637561260WO

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY/EFS-Web mode] Version 3.51.057.233 MT/FOP 20130101/0.20.5.20
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	C637561260WO
I	**Title of Invention**	IMPROVING POSTURAL STABILITY AND INCIDENT FUNCTIONS IN PATIENTS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	Applicant only
II-2	Applicant for	All designated States
II-4	Name	CHELSEA THERAPEUTICS, INC.
II-5	Address	3530 Toringdon Way, Suite 200 Charlotte, North Carolina 28277 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is	Inventor only
III-1-3	Inventor for	
III-1-4	Name (LAST, First)	HEWITT, Arthur L.
III-1-5	Address	8031 Pemswood Street Charlotte, North Carolina 28277 United States of America
III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	Inventor only
III-2-3	Inventor for	
III-2-4	Name (LAST, First)	SCHWIETERMAN, William
III-2-5	Address	3901 Point Road Mobile, Alabama 36619 United States of America

III-3	**Applicant and/or Inventor**	
III-3-1	This person is	Inventor only
III-3-3	Inventor for	
III-3-4	Name (LAST, First)	SZAKACS, Cameron
III-3-5	Address	10311 Gunnison Lane Charlotte, North Carolina 28277 United States of America
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	Inventor only
III-4-3	Inventor for	
III-4-4	Name (LAST, First)	ROWSE, Gerry
III-4-5	Address	111 Abbotsbury Court Waxhaw, North Carolina 28173 United States of America
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	Inventor only
III-5-3	Inventor for	
III-5-4	Name (LAST, First)	CIOFFI, Christopher
III-5-5	Address	360 Viburnum Way Court Charlotte, North Carolina 28208 United States of America
III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is	Inventor only
III-6-3	Inventor for	
III-6-4	Name (LAST, First)	ROBERTS, Michael J.
III-6-5	Address	7805 Pemswood Street Charlotte, North Carolina 28277 United States of America

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	Agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	CAGLE, Ryan W.
IV-1-2	Address	WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP P.O. Box 7037 Atlanta, Georgia 30357-0037 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	919-755-8157
IV-1-4	Facsimile No.	919-755-6177
IV-1-5	e-mail	patentdocketing@wcsr.com
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address, if the Office or Authority so wishes, to send notifications issued in respect of this international application:	as advance copies followed by paper notifications
IV-1-6	Agent's registration No.	47,468
V	**DESIGNATIONS**	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	31 January 2012 (31.01.2012)
VI-1-2	Number	61/592,755
VI-1-3	Country	US
VI-2	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

VI-3	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application CHELSEA THERAPEUTICS, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from HEWITT, Arthur L. to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SCHWIETERMAN, William to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SZAKACS, Cameron to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ROWSE, Gerry to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from CIOFFI, Christopher to ROBERTS, Michael J., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ROBERTS, Michael J. to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-3-1	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application CHELSEA THERAPEUTICS, INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/592,755 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from HEWITT, Arthur L. to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from SCHWIETERMAN, William to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from SZAKACS, Cameron to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from ROWSE, Gerry to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from CIOFFI, Christopher to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from ROBERTS, Michael J. to CHELSEA THERAPEUTICS, INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)

C637561260WO

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

IX	Check list	Number of sheets	Electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	39	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	5	-
IX-7	TOTAL	58	
	Accompanying Items	Paper document(s) attached	Electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-20	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**	1	
IX-21	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	/Ryan W. Cagle (Reg. No. 47,468)/	
X-1-1	Name (LAST, First)	CAGLE, Ryan W.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity (if such capacity is not obvious from reading the request)		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

C637561260WO

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Paper Copy (NOT for submission)
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	**Form PCT/RO/101 (Annex)** **PCT Fee Calculation Sheet**				
0-4-1	Prepared Using		PCT-SAFE [EASY/EFS-Web mode] Version 3.51.057.233 MT/FOP 20130101/0.20.5.20		
0-9	**Applicant's or agent's file reference**		C637561260WO		
2	**Applicant**		CHELSEA THERAPEUTICS, INC.		
12	**Calculation of prescribed fees**		Fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	240	
12-2-1	Search fee	S	⇨	2419	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	i1	1419		
12-4	Remaining sheets		28		
12-5	Additional amount	(X)	16		
12-6	Total additional amount	i2	448		
12-7	i1 + i2 =	i	1867		
12-12	Electronic Filing reduction (Image)	R	-213		
12-13	Total International filing fee (i-R)	I	⇨	1654	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested		1		
12-15	Fee per document	(X)	0		
12-16	Total priority document fee:	P	⇨		
12-17	Fee for restoration of priority rights Number of requests for restoration of priority rights	RP	0		
	Total amount of fees for restoration of priority rights				
12-19	**TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P+RP)**		⇨	4313	

C637561260WO

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Paper Copy (NOT for submission)
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

12-21	**Mode of payment**	Authorization to charge current account
12-22	**Current account instructions** The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-22-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-22-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-22-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-23	Current account No.	090528
12-24	Date	30 January 2013 (30.01.2013)
12-25	Name and signature	CAGLE, RYAN W., /Ryan W. Cagle (Reg. No. 47,468)/

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
Cagle, Ryan W.
WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, LLP
P.O. Box 7037
Atlanta GA 30357-0037
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference C637561260WO	Date of mailing *(day/month/year)* 19 April 2013 (19-04-2013) **FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2013/023828	International filing date *(day/month/year)* 30 January 2013 (30-01-2013)
Applicant CHELSEA THERAPEUTICS, INC.	

1. [X] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with any request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before completion of the technical preparations for international publication (Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3).

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	STARK, Saskia Tel: +49 (0)89 2399-4764

Form PCT/ISA/220 (July 2010)

365

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0091254

Bogotá D.C., Agosto 26 de 2014 - 15:50:28

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686776171	26/08/2014	2.356.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
20	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	620.000.00
				$620.000.00

SON: **SEISCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-189356- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 14:36:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

366

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0091250

Bogotá D.C., Agosto 26 de 2014 - 15:50:28

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686776171	26/08/2014	2.356.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-189356- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 14:36:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

367

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-189356- -00000-0000

Fecha: 2014-08-28 14:36:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐