



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 273 062**

51 Int. Cl.:
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03785652 .3**
86 Fecha de presentación : **21.11.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1567146**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Suministro iontoforético de rotigotina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.**

30 Prioridad: **02.12.2002 EP 02026871**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **SCHWARZ PHARMA AG.**
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es: **Wolff, Hans-Michael;**
Bouwstra, Johanna, Aaltje;
Li, Gai, Ling y
Nugroho, Akhmad, Kharis

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Suministro iontoforético de rotigotina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método eficaz para tratar o aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, el cual usa el suministro iontoforético del agonista del receptor de dopamina rotigotina (DCI).

10 **Antecedentes técnicos**

Se cree que la enfermedad de Parkinson está provocada fundamentalmente por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Esto, en efecto, da como resultado la pérdida de secreción tónica de dopamina y la modulación, relacionada con la dopamina, de la actividad neuronal en el núcleo caudado, y por consiguiente una
15 deficiencia de dopamina en ciertas regiones del cerebro. El desequilibrio resultante de los neurotransmisores acetilcolina y dopamina da como resultado finalmente los síntomas relacionados con la enfermedad. Aunque se considera habitualmente como un trastorno del sistema motor, la enfermedad de Parkinson está considerada ahora como un trastorno mucho más complejo, que implica tanto a sistemas motores como no motores. Esta enfermedad debilitante se caracteriza por rasgos clínicos principales que incluyen temblor, bradicinesia, rigidez, discinesia, alteraciones de la andadura, y trastornos del habla. En algunos pacientes, estos síntomas pueden ir acompañados de demencia. La implicación del sistema nervioso autónomo puede producir hipotensión ortostática, enrojecimiento cutáneo paroxístico, problemas con la regulación térmica, estreñimiento, y pérdida de control de la vejiga y los esfínteres. Los trastornos psicológicos tales como pérdida de motivación y depresión pueden acompañar también a la enfermedad de Parkinson.

25 La enfermedad de Parkinson es fundamentalmente una enfermedad de la edad intermedia y más avanzada, y afecta por igual a hombres y mujeres. La tasa máxima de aparición de la enfermedad de Parkinson tiene lugar en el grupo de edad superior a los 70 años, en el cual la enfermedad del Parkinson existe en el 1,5 al 2,5% de dicha población. La edad media de aparición se encuentra entre los 58 y 62 años, y la mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad de Parkinson entre las edades de 50 y 79. Sólo en los Estados Unidos existen aproximadamente 800.000 personas con
30 enfermedad de Parkinson.

Los déficits motores iniciales de la enfermedad de Parkinson pueden atribuirse a la degeneración incipiente de las células negras liberadoras de dopamina. Esta degeneración neuronal produce un defecto en el camino dopaminérgico que conecta la sustancia negra con el cuerpo estriado. A medida que progresa la enfermedad, pueden desarrollarse
35 anomalías refractarias motoras, autonómicas y mentales, lo que implica que existe una degeneración progresiva de los mecanismos receptores del cuerpo estriado.

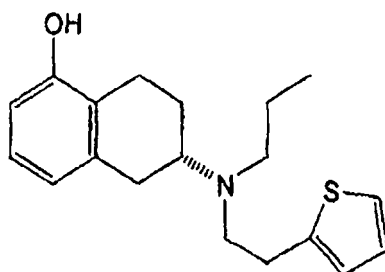
El diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson se basa en la presencia de signos físicos característicos. Se sabe que la enfermedad es gradual en su aparición, lentamente progresiva, y variable en su manifestación clínica. Las
40 pruebas sugieren que el contenido de dopamina en el cuerpo estriado disminuye hasta un 20% por debajo de los niveles encontrados en los controles de la misma edad antes de que aparezcan los síntomas.

Se ha intentado el tratamiento de la enfermedad de Parkinson empleando, entre otros, L-dopa (levodopa), que es todavía el patrón oro para la terapia de la enfermedad de Parkinson. La levodopa atraviesa la barrera hematoencefálica
45 como un precursor de dopamina, y se convierte luego en dopamina en el cerebro. La L-dopa mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson, pero puede causar efectos secundarios graves. Además, el fármaco tiende a perder su eficacia después de los primeros dos a tres años de tratamiento. Después de cinco a seis años, únicamente el 25% al 50% de los pacientes mantienen mejora.

50 Adicionalmente, un inconveniente principal de las terapias utilizadas actualmente para la enfermedad de Parkinson es la manifestación con el tiempo del “síndrome de fluctuación”, que da como resultado estados de “todo o nada” caracterizados por periodos alternantes “encendidos” de movilidad con discinesias, y periodos “apagados”, con hipocinesia o acinesia. Los pacientes que exhiben fenómenos impredecibles o erráticos de “encendido-apagado” con la terapia oral anti-parkinsoniana tienen una respuesta beneficiosa predecible a la administración i.v. de L-dopa y otros
55 agonistas de la dopamina, lo que sugiere que las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de fármaco son responsables de los fenómenos de “encendido-apagado”. La frecuencia de las fluctuaciones de “encendido-apagado” se ha mejorado también por infusiones continuas de los agonistas de los receptores de dopamina apomorfina y lisurida. Sin embargo, este modo de administración es inconveniente. Por esta razón, son beneficiosos otros modos de administración, que proporcionen un nivel en plasma más constante, tales como la administración tópica, y se han propuesto
60 en el pasado.

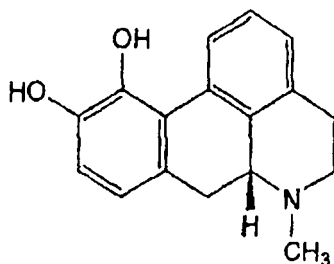
Como se ha mencionado anteriormente, un enfoque de tratamiento para la enfermedad de Parkinson implica agonistas de los receptores de dopamina. Los agonistas de los receptores de dopamina (denominados también algunas veces como agonistas de dopamina) son sustancias que, si bien son estructuralmente diferentes de la dopamina, se
65 unen a diferentes subtipos de receptores de dopamina, y desencadenan un efecto que es comparable al de la dopamina. Debido a los menores efectos secundarios, es ventajoso cuando las sustancias se unen selectivamente a un subgrupo de receptores de dopamina, a saber, los receptores D2.

Un agonista de los receptores de dopamina que se ha utilizado para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson es la rotigotina. La misma se ha ensayado en la mayoría de los casos en forma de su hidrocloreuro. La rotigotina es la Denominación Común Internacional (DCI) del compuesto (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-[2-(2-tienil)-etil]-amino]-1-naftalenol, que tiene la estructura que se muestra a continuación



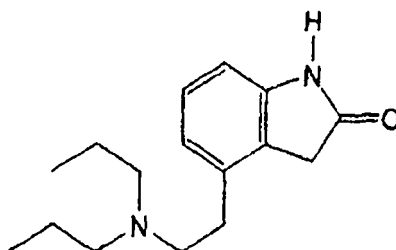
Anteriormente, se ha sabido cómo administrar rotigotina mediante sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) pasivos. Por ejemplo, en los documentos WO 94/07568 y WO 99/49852 se han descrito tales sistemas terapéuticos transdérmicos pasivos para la administración de rotigotina. Sin embargo, el flujo de rotigotina obtenido con estos sistemas terapéuticos transdérmicos pasivos no es necesariamente suficiente para todos los pacientes.

Otro agonista dopamínico que se ha usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es R-apomorfina. La R-apomorfina es la Denominación Común Internacional (DCI) del compuesto (R)-5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzoquinolin-11,12-diol, que tiene la estructura mostrada a continuación



Se han descrito previamente varios enfoques para desarrollar un sistema para la administración iontoforética de R-apomorfina (véase, por ejemplo, R. van der Geest, M. Danhof, H.E. Boddé "Iontophoretic Delivery of Apomorphine: *In Vitro* Optimization and Validation", *Pharm. Res.* (1997), 14, 1797-1802; M. Danhof, R. van der Geest, T. van Laar, H.E. Boddé, "An integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to optimization of R-apomorphine delivery in Parkinson's disease", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1998), 33, 253-263). Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, sólo se pudieron obtener concentraciones en el extremo inferior del intervalo de concentración terapéutica de 1,4 a 10,7 ng/ml.

Otro antagonista de la dopamina es el hidrocloreuro de ropinirol. El ropinirol (DCI) es (4-[2-dipropilamina)-etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona que tiene la estructura mostrada a continuación:



Aunque la administración iontoforética de ropinirol se consideró factible, sólo fue posible obtener flujos en el extremo inferior del intervalo terapéutico (véase A. Luzardo-Alvarez, M. B. Delgado-Charro, J. Blanco-Méndez, "Ionophoretic Delivery of Ropinirole Hydrochloride: Effect of Current Density and Vehicle Formulation", *Pharmaceutical Research* (2001), 18(12), 1714-1720).

Muchos pacientes necesitan concentraciones que son significativamente mayores que las factibles usando el suministro iontoforético de apomorfina o ropinirol.

En vista del amplio intervalo de síntomas de la enfermedad de Parkinson y de la diferente gravedad, existe una fuerte demanda de un método que permita ajustar el flujo de rotigotina a través de la piel, y al mismo tiempo que permita una estimulación constante del receptor de los receptores de dopamina de los pacientes con Parkinson. Preferiblemente, tal sistema debe permitir también flujos de rotigotina mayores que los logrados mediante sistemas de suministro transdérmico pasivo.

A la vista de las experiencias desalentadoras con el suministro iontoforético de apomorfina, ha sido sorprendente que el suministro iontoforético de rotigotina pudiera proporcionar niveles plasmáticos de rotigotina que no sólo son mayores que los de los sistemas de difusión pasiva convencionales sino que realmente están en un intervalo que permite el suministro de dosis de fármacos farmacéuticamente eficaces. Los resultados obtenidos usando esta invención permiten esperar razonablemente que se pueda proporcionar un tratamiento eficaz de la enfermedad de Parkinson. Se debe entender que el término "tratamiento", en el contexto de esta Solicitud, significa un tratamiento o alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, en lugar de un tratamiento real de la causa que conduzca a una cura completa.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona el uso de una composición que contiene rotigotina y al menos una sal de cloruro en una concentración de 1 hasta 140 mmoles/l, teniendo la composición un pH de 4 a 6,5, para la preparación de un dispositivo iontoforético para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La iontoforesis es la introducción de diversos iones en la piel mediante electricidad. Si se compara con el suministro transdérmico pasivo, la iontoforesis proporciona varias ventajas que son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson:

- permite programar el flujo a la velocidad terapéutica deseada ajustando la corriente eléctrica, y
- permite un comienzo o una terminación rápida de la administración de la medicación, si es necesario, simplemente encendiendo o apagando el sistema de suministro iontoforético.

Puesto que el flujo iontoforético está influido por varios parámetros, es crucial lograr un flujo óptimo para optimizar estos parámetros de forma separada.

Sorprendentemente, se encontró que usando una composición que tiene un pH de 4 hasta 6,5, y que comprende rotigotina y al menos una sal de cloruro en una concentración de 1 hasta 140 mmoles/l, en la cámara dadora del dispositivo iontoforético, se pudieron lograr flujos bastante buenos dentro del intervalo terapéutico.

Reduciendo la concentración de electrolito en el compartimiento dador, fue posible lograr el flujo iontoforético diana a una densidad de corriente menor, o aumentar la dosis transdérmica por unidad de área.

Durante los estudios realizados para evaluar la factibilidad del suministro iontoforético de rotigotina, se encontró que la solubilidad de rotigotina disminuye cuando aumenta el pH. Sin embargo, sorprendentemente se encontró que se logró una velocidad terapéuticamente pertinente en el intervalo de pH de 4 hasta 6,5 a concentraciones de rotigotina muy bajas.

Para proporcionar un flujo óptimo a través del estrato córneo humano, también fue necesario proporcionar una concentración suficiente de iones Cl^- para la reacción del electrodo en la fase dadora. Sin embargo, a la vez que mantiene la reacción del electrodo, la adición de sales de cloruro reduce la solubilidad de rotigotina. De este modo, se demostró óptima una concentración de sales de cloruro de 1 hasta 140 mmoles/l, preferiblemente 50 hasta 100 mmoles/l, más preferiblemente 60 hasta 80 mmoles/l.

La concentración de rotigotina se puede variar según las necesidades del paciente y el flujo requerido para obtener un efecto terapéutico en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, para un comportamiento óptimo, es preferiblemente al menos 0,5 mg/ml, más preferiblemente 0,5 mg/ml hasta 3 mg/ml.

En la composición de la invención se pueden emplear todas las sales de cloruro que sean farmacéuticamente aceptables. En una realización preferida de la invención, la sal de cloruro se selecciona de NaCl, cloruro de trietilamonio y cloruro de tributilamonio. Se prefieren especialmente cloruro de trietilamonio y cloruro de tributilamonio, debido a que dan como resultado mayores flujos de rotigotina.

ES 2 273 062 T3

En una realización especialmente preferida de la invención, la composición, que se usa como la fase dadora del dispositivo iontoforético, comprende rotigotina en una concentración de 0,5 hasta 3 mg/ml y al menos uno de cloruro de trietilamonio y cloruro de tributilamonio en una concentración de 60 hasta 80 mmoles/l, teniendo la fase dadora un pH de 4,5 a 5,5.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un dispositivo iontoforético para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en el que el dispositivo iontoforético, que comprende una composición que comprende rotigotina y al menos una sal de cloruro en una concentración de 1 hasta 140 mmoles/l, teniendo la composición un pH de 4 hasta 6,5, se aplica sobre la piel de un paciente que lo necesite.

En la invención se puede usar cualquier dispositivo iontoforético convencional. Tales dispositivos iontoforéticos se describen, por ejemplo, en V. Nair, O. Pillai, R. Poduri, R. Panchagnula, "Transdermal Iontophoresis. Part I: Basic Principles and Considerations" Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. (1999), 21(2), 139-151.

La densidad de corriente empleada durante la iontoforesis se puede variar según las necesidades del paciente, y dependerá del dispositivo iontoforético y de la composición usada. La corriente adecuada se puede determinar por el médico. En general, una densidad de corriente adecuada estará en el intervalo de preferiblemente 200 hasta 500 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Ejemplo 1

Se llevaron a cabo estudios iontoforéticos *in vitro* para la administración de rotigotina con celdas de difusión de tres cámaras de paso de flujo, como se describe por R. van der Geest *et al.* (R. van der Geest, M. Danhof, H.E. Boddé, "Validation and testing of a new iontophoretic continuous flow through transport cell", J. Control. Release (1998), 51, 85-19). El estrato córneo (SC) humano se situó a ambos lados del compartimiento aceptor. Como membrana de soporte se usó una membrana de diálisis que tiene un corte de 5.000 Da. El volumen de las cámaras externas fue aproximadamente 2 ml, mientras que el volumen del compartimiento aceptor fue 0,54 ml. Las dos cámaras externas contenían los electrodos conductores de placa de plata (ánodo) o de plata/cloruro de plata (cátodo). La fase dadora consistía en una disolución de rotigotina tamponada con tampón de citrato 5 mM (2,1 mM de citrato sódico dihidratado y 2,9 mM de ácido cítrico).

Usando este montaje, un pH en la cámara dadora de 5, una densidad de corriente de 500 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, un pH en la cámara aceptora de 7,4, una temperatura de 20°C y una concentración de NaCl en la cámara dadora de 70 mmoles/l, se midió el flujo de rotigotina para diferentes concentraciones de fármaco en la fase dadora.

Conc. de Rotigotina (mg/ml) (Disolución dadora)	Conc. de Rotigotina (mM) (Disolución dadora)	Flujo (nmoles/cm ² /h) Rotigotina
0,5	1,4	22,9
1,0	2,8	30,2
1,4	3,98	53,2

Ejemplo 2

Usando un procedimiento similar como en el Ejemplo 1, y una concentración de rotigotina de 1,4 mg/ml (3,98 mM), un pH en la cámara dadora de 5, una densidad de corriente de 500 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, un pH en la cámara aceptora de 7,4 y una temperatura de 20°C, pero sustituyendo el NaCl por cloruro de trietilamonio (TEACl) o por cloruro de tributilamonio (TBACl), se evaluó la influencia de los diferentes cationes sobre el flujo. La concentración de las sales de cloruro en la disolución dadora fue 70 mmoles/l.

Fuente de co-iones	Flujo (nmoles/cm ² /h) Rotigotina
NaCl	53,2
TEACl	72,8
TBACl	62,0

ES 2 273 062 T3

Ejemplo 3

Usando un procedimiento similar y los mismos parámetros que en el Ejemplo 2, se evaluó la influencia de la reducción del pH, en la cámara aceptora, desde 7,4 hasta 6,2, para diferentes sales de cloruro. La concentración de las sales de cloruro en la disolución dadora fue 70 mmoles/l.

Fuente de co-iones	Flujo (nmoles/cm ² /h) Rotigotina
NaCl	58,9
TEACl	43,2
TBACl	76,5

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende rotigotina y al menos una sal de cloruro farmacéuticamente aceptable en una concentración de 1 hasta 140 mmoles/l, teniendo la composición un pH de 4 hasta 6,5, para la preparación de un dispositivo iontoforético para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que la concentración de rotigotina es al menos 0,5 mg/ml.

3. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la concentración de rotigotina es 0,5 hasta 3 mg/ml.

4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal de cloruro farmacéuticamente aceptable se selecciona de NaCl, cloruro de trietilamonio y cloruro de tributilamonio.

5. Uso según la reivindicación 4, en el que la sal de cloruro farmacéuticamente aceptable es cloruro de trietilamonio o cloruro de tributilamonio.

6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la concentración de la sal de cloruro farmacéuticamente aceptable es 60 hasta 80 mmoles/l.

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la composición se usa en la fase dadora del dispositivo iontoforético.

8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la composición, en la fase dadora del dispositivo iontoforético, comprende rotigotina en una concentración de 0,5 hasta 3 mg/ml, y al menos uno de cloruro de trietilamonio y cloruro de tributilamonio en una concentración de 60 hasta 80 mmoles/l, en el que el pH de la fase dadora es 4,5 hasta 5,5.