



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 315 309**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/48 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01976150 .1**

(96) Fecha de presentación : **24.08.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1303278**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2003**

(54) Título: **Combinación de un sistema terapéutico transdérmico y de una preparación oral y/o parenteral que contiene agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de enfermedades dopaminérgicas.**

(30) Prioridad: **20.10.2000 DE 100 53 397**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

(73) Titular/es: **Axxonis Pharma AG.**
Schöneberger Strasse 15
10963 Berlin, DE

(72) Inventor/es: **Horowski, Reinhard y**
Tack, Johannes

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Combinación de un sistema terapéutico transdérmico y de una preparación oral y/o parenteral que contiene agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de enfermedades dopaminérgicas.

La presente invención se refiere a la utilización de un medio que comprende un sistema terapéutico transdérmico (TTS) que contiene como sustancia activa un agonista dopaminérgico para el tratamiento de enfermedades tratables con dopaminérgicos en el ámbito de un plan de tratamiento específico.

Las enfermedades en las cuales está indicada una terapia con dopaminérgicos, como por ejemplo el Morbus Parkinson, son enfermedades crónicas graves e invalidantes que, con frecuencia, afectan a pacientes de edad avanzada y polimórbidos. En la práctica se lleva a cabo un tratamiento mediante dosis orales de una combinación de sustancias dopaminérgicas que comprende, en general diferentes formulaciones de levodopa (de liberación normal o lenta y flujo rápido), levodopa-reforzante, por ejemplo a base de inhibidores de la decarboxilasa y eventualmente inhibidores COMT o inhibidores de la MAO-B y diferentes agonistas dopaminérgicos, por ejemplo bromocriptina, lisurida, carbegolina, pergolida, ropirinol, pramipexol, así como amantadina y, eventualmente, sustancias activas anticolinérgicas. Por diferentes razones, la levodopa, que es una sustancia de acción rápida, presenta una farmacocinética difícil de controlar y, además, con frecuencia los agonistas dopaminérgicos no permiten un pronóstico seguro respecto a la disponibilidad biológica y, por lo tanto, a la acción efectiva. Además, por razones farmacológicas y farmacocinéticas, todas estas sustancias activas presentan interacciones entre sí, además de interacciones con otras sustancias activas y con medicamentos que frecuentemente necesitan los pacientes, especialmente los de edad avanzada y multimórbidos.

Medicamentos, que necesitan con mucha frecuencia, en particular, los pacientes multimórbidos y de edad avanzada.

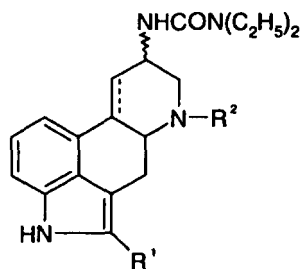
Según la fase de la enfermedad y el estado momentáneo del paciente, puede resultar necesaria una estimulación dopaminérgica continua o discontinua. En la mayoría de los casos, un nivel estable de sustancia activa dopaminérgica durante todo el día es una buena base. No obstante, los pacientes señalan con frecuencia que, especialmente por la mañana o en horas determinadas del día, es necesaria una ingesta de una sustancia activa dopaminérgica de acción rápida para superar ("rechazar") trastornos motores agudos, distonías graves y dolorosas, etc. En casos extremos, situaciones repentinas de "desconexión" de la potencia motora y aquinesia (algunas veces previsibles de madrugada o a primera hora de la tarde, pero con frecuencia totalmente repentinas e inesperadas) sólo pueden controlarse con sustancias activas inyectables como apomorfina. Por otra parte, el aumento rápido e importante de la acción de la sustancia activa puede provocar efectos secundarios molestos (por ejemplo náuseas, emesis, hipotensión ortostática, los llamados ataques de flojedad). Además, las sobredosificaciones, condicionadas por un estrecho margen de tiempo, de todas estas sustancias activas dopaminérgicas, pueden provocar disquinesias, distonías o, especialmente en pacientes de edad avanzada, psicosis graves. Este último problema está especialmente relacionado con concentraciones elevadas de la sustancia activa en el plasma durante la noche, que perturban de forma conocida el patrón de sueño e impiden el sueño REM normal (con REM de rebote a cualquier hora del día como primera indicación de una psicosis).

Como consecuencia de las interdependencias mencionadas, en la práctica la terapia dopaminérgica se inicia con dosis muy reducidas de una o varias sustancias activas, seguidas de un posterior aumento de la dosis, por ejemplo semanalmente, hasta que los efectos secundarios indican la biodisponibilidad. Después de una consiguiente reducción más bien arbitraria de la dosificación o estabilización, se empieza con la toma de la siguiente sustancia activa, la cual se dosificará ("titulará") o ajustará individualmente del mismo modo. Como resultado varían de forma importante los planes de tratamiento y, especialmente, las dosificaciones, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de la constitución individual del paciente y de su tipo de metabolismo. En la mayoría de los casos se administran oralmente 3 o más sustancias activas distintas. Un paciente normal empezará, por ejemplo, por la mañana con levodopa de acción rápida, seguida de una toma de un inhibidor de la MAO-B y, distribuidas a lo largo del día, cuatro o más ingestas de levodopa de acción normal combinada con un agonista dopaminérgico, y, finalmente, una preparación de acción lenta que contenga levodopa (o un agonista dopaminérgico de acción prolongada con una dosificación ínfima) para la hora de dormir, con lo cual debe garantizarse una movilidad suficiente durante el sueño y, como consecuencia, un mayor reposo.

Un plan de tratamiento tan complicado, que en la mayoría de los casos tiene la regla como excepción, presenta una mala compatibilidad, especialmente con los pacientes de edad avanzada y además suele ser inestable y sensible a las interacciones con otros factores, como dosis de otras sustancias activas o la enfermedad infecciosa, así como la deshidratación debida a una ingestión de líquido insuficiente o a una pérdida de líquido elevada o a un mal funcionamiento hepático o renal. Todo esto, resulta poco satisfactorio, por razones evidentes, tanto para los pacientes como para los médicos responsables del tratamiento. La consecuencia es que el ajuste de los pacientes en relación con los efectos secundarios, en la mayoría de los casos obliga a una estancia de varias semanas en un hospital especializado.

La invención se plantea el problema técnico de obtener un medio y un plan de tratamiento para el tratamiento de enfermedades tratables con dopaminérgicos, con los cuales se eviten los molestos efectos secundarios o por lo menos se reduzcan, y con los cuales la sustancia activa fluya de forma controlada y presente un flujo, una concentración en plasma y una duración de la actividad fácilmente controlables.

Para solucionar este problema técnico, la invención propone la utilización de un derivado de ergolina según la fórmula I o su sal fisiológicamente compatible,



Fórmula I

en la que - - - - es un enlace simple o un enlace doble, R1 es un átomo de H o un átomo de halógeno, especialmente un átomo de bromo, y R2 es un alquilo C1-4, para la fabricación de un medio para el tratamiento de enfermedades del grupo formado por Morbus Parkinson, parkinsonismo, síndrome de las piernas inquietas y alteraciones del sistema dopaminérgico, caracterizado porque

el medio se presenta en por lo menos dos formas separadas espacialmente, una de las cuales contiene el derivado de ergolina en un sistema terapéutico transdérmico (TTS) y una o más otras formas contienen el mismo derivado de ergolina en una preparación dispuesta para dosis parenteral y/u oral, y

porque el TTS está previsto para una aplicación continuada y la preparación dispuesta para dosis parenteral y/u oral está previsto para una dosis discontinua dentro de la duración de aplicación del TTS.

El concepto de aplicación continua significa que se aplica un nuevo TTS antes de que la concentración plasmática descienda de forma molesta, por ejemplo por debajo de 0,25 veces la concentración plasmática máxima, debido a desgaste del TTS anterior.

La invención se refiere al sorprendente reconocimiento de que las enfermedades tratables con dopaminérgicos, especialmente el Morbus Parkinson, pueden tratarse mejor con una única sustancia activa dopaminérgica, que es altamente efectiva y que presenta una vida media en plasma reducida, si las combinación de preparaciones según la invención se realiza eventualmente junto con un plan de tratamiento según la invención. También es importante que durante el tratamiento no se utilice ninguna otra sustancia activa distinta de la sustancia activa del TTS para el tratamiento de las molestias dopaminérgicas. Con el TTS se obtiene una estimulación dopaminérgica duradera y continua, y se alcanzan concentraciones en plasma estables, ajustables y fácilmente controlables. La concentración en plasma puede dosificarse fácilmente, por ejemplo variando la superficie activa del TTS y su capacidad. Además, mediante la aplicación del TTS puede obtenerse un aumento lento (del orden de días y semanas) de la concentración de sustancia activa en plasma, con la ventaja de que disminuyen los efectos secundarios iniciales. Por otra parte, por ejemplo una aplicación diaria de madrugada (por ejemplo entre la 06:00 y la 15:00) puede evitar fiablemente una sobreestimulación indeseada durante la noche y el riesgo de estados psicóticos.

En caso necesario, en enfermedades avanzadas el tratamiento puede complementarse mediante dosis de preparaciones por ejemplo orales o parenterales con la misma sustancia activa dopaminérgica. Los comprimidos presentan preferentemente un tmax de 15 a 120 minutos, especialmente de 30 a 60 minutos, y una vida media de entre 0,5 y 4 horas, especialmente de entre 1 y 2 horas. El tmax es el período de tiempo que transcurre entre la dosis oral y la concentración plasmática máxima de la sustancia activa del comprimido. La vida media indica el período de tiempo en el cual la concentración de plasma se divide por dos, en la rama descendiente de la función del tiempo. Mediante la dosis oral y su acción adicional de implantación rápida correspondiente a la necesidad, se eliminan, por ejemplo, los bloqueos motores y la aquinesia, en cualquier momento que sea necesario.

Si no se administra ninguna dosis oral hasta después del inicio de la aplicación continua del TTS, también se desarrolla una tolerancia considerable contra los efectos secundarios dopaminérgicos y entonces ya no es necesario efectuar complicadas "valoraciones" (a veces durante meses), como las que se requieren en la terapia con combinaciones para ajustarla con diferentes sustancias activas dopaminérgicas. De este modo también se alcanza una compatibilidad especialmente buena.

En los casos en que resulte indicado, por ejemplo, debido a una especial gravedad de un estado agudo (por ejemplo aquinesia o distonía matutinas o durante períodos de "desconexión" en otras horas), también puede aplicarse una dosis parenteral (i.m., i.v., subcutánea: inyección o infusión) de la misma sustancia activa que contiene el TTS. Básicamente se obtienen las mismas ventajas que ya se han descrito en relación con una dosis oral. El tmax se sitúa normalmente por debajo de los 15 min., la mayoría de las veces es inferior a 5 minutos.

En el caso de efectos secundarios inesperados, gracias a los cortos tiempos de vida media de la sustancia activa puede evitarse realmente la larga duración de los mismos. Con sólo retirar el TTS se obtiene adicionalmente un descenso a corto plazo de la concentración plasmática de sustancia activa. Esto representa una ventaja especialmente en comparación con las sustancias activas de acción prolongada administradas oralmente, como la pergolida o la cabergolina, con las cuales los efectos secundarios debido a una dosis o sobredosificación pueden durar varios días.

Además, con la invención se alcanzan comparativamente cantidades totales de ingesta de la sustancia mucho más altas, ya que debido a las interacciones y cinéticas complejas en si mismas, cuando se combinan sustancias diferentes, por razones de seguridad, se dosifica muy por debajo para evitar los efectos secundarios. Con la invención también aumenta apreciablemente la eficacia clínica. Esto, junto con la mejora de la compatibilidad, permite también efectuar una terapia sensiblemente más larga con una sola sustancia activa, evitando, al mismo tiempo, la utilización de formulaciones de levodopa, lo cual es de gran importancia especialmente en el caso de pacientes jóvenes con una esperanza de vida elevada, ya que es sabido que la levodopa (que ahora, igual que antes, es le “estándar de oro” del tratamiento dopaminérgico) genera efectos a largo plazo que pueden desembocar en disquinesias e hiperquinesias graves e imprevisibles, que finalmente convierten al paciente en dependiente de la ayuda externa y le obligan a permanecer en la cama. Asimismo, los experimentos con animales demuestran que incluso los tratamientos con levodopa de corta duración, aunque sea en dosis reducidas y condicionadas por las terapias de combinación usuales, generan un “cebado” o sensibilización continua, a la manera de una especie de “mecanismo iniciador”, con la consecuencia de complicaciones a largo plazo en los sistemas dopamínicos mental y motor.

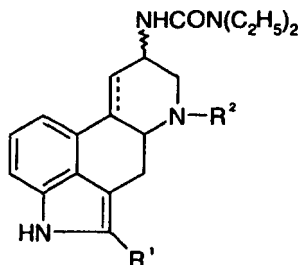
La sensibilización se genera en la consecuencia de complicaciones a largo plazo en los sistemas motores y mentales de dopamina.

Pero hasta ahora, debido a las bajas dosificaciones de otras sustancias activas dopaminérgicas condicionadas por los efectos secundarios, a la mayoría de los pacientes se les recetan dosis de levodopa ya dentro del primer año de la enfermedad, exponiéndolos a los perjudiciales daños causados por la levodopa a largo plazo.

A pesar de las cantidades totales de ingesta comparativamente elevadas en relación con la baja dosificación según el estado de la técnica, la carga de la dosis puede mantenerse baja (≤ 10 mg/día, especialmente ≤ 5 mg/día), para que el tratamiento pueda realizarse de forma relativamente independiente de un eventual malfuncionamiento hepático o renal. Además, las eventuales interacciones con otros medicamentos deben considerarse más bien reducidas y previsibles, ya que según la invención la terapia sólo implica una única sustancia activa; las interacciones con los demás medicamentos habituales para el parkinson se elimina completamente.

En detalle, la enfermedad tratable con dopaminérgicos puede ser una enfermedad del frupo formado por Morbus Parkinson, parkinsonismo, síndrome de las piernas inquietas y alteraciones del sistema dopaminérgico.

El agonista dopaminérgico de vida media corta es un derivado de la ergolina según la fórmula I o su sal fisiológicamente compatible con un ácido,



Fórmula I

en la que - - - - es un enlace simple o un enlace doble, R1 es un átomo de H o un átomo de halógeno, especialmente un átomo de bromo, y R2 es un alquilo C1-4, especialmente metilo.

Como derivados de la ergolina pueden considerarse, especialmente; lisurida, bromlisurida (3-(2-brom-9,10-didehidro-metil-8a-ergolinil)-1,1-dietilurea), tergurida (3-(6-metil-8a-ergolinil)-1,1-dietilurea) y protergurida (3-(6-propil-8a-ergo-linil)-1,1-dietilurea). Preferentemente, el derivado de la ergolina es lisurida (3-(9,10-didehidro-6-metil-8a-ergolinil)-1,1-dietilurea) o su sal fisiológicamente compatible con un ácido. Las sales de la sustancia activa que pueden considerarse son, por ejemplo, sulfatos, fosfatos, maleatos, citratos y succinatos, así como, especialmente, maleato de hidrógeno.

Según la cinética de liberación, el TTS puede aplicarse en diversos intervalos de tiempo. Sólo es importante que, durante la aplicación continua del TTS, la concentración plasmática no oscile en una medida molesta. Es preferible la aplicación diaria del TTS.

La preparación dispuesta para dosis oral o parenteral se administra preferentemente de forma inmediata en caso de aparición grave de un malfuncionamiento condicionado dopaminérgicamente, pero también puede efectuarse una administración preventiva en el caso de un malfuncionamiento previsible.

El concepto TTS comprende especialmente sistemas de acción percutánea, pero también de acción transmucosa. Un TTS presenta normalmente una estructura laminar y se aplica, por ejemplo, plano sobre la piel de forma ajustada a la misma. En la mayoría de los casos, un TTS comprende una matriz que contiene sustancia activa (eventualmente en forma de sal) y/o un depósito de sustancia activa y, por el lado de la piel del depósito de sustancia activa, una barrera de difusión permeable a la sustancia activa. La fijación sobre la piel puede efectuarse mediante un eventual adhesivo adicional (un adhesivo permeable a la sustancia activa) por la cara de la piel. También puede dotarse a la propia matriz y/o a la barrera de difusión de propiedades adhesivas. Finalmente, un TTS no adhesivo puede aplicarse ajustado a la piel con otros medios de fijación auxiliares, por ejemplo esparadrapo o vendaje. Se denomina matriz una sustancia en la cual se inmoviliza la sustancia activa. Por el contrario, la sustancia activa del depósito de sustancia activa necesariamente no debe inmovilizarse, por lo cual el depósito de sustancia activa debe estar descubierto. La parte del mismo por el lado de la piel debe estar formada por la barrera de difusión. Se entiende que la otra parte de la envoltura debe ser lo más impermeable posible a la sustancia activa, incluso en lo que se refiere al circuito de difusión. El concepto inmovilizado significa, a este respecto, que no es posible la aparición de ningún flujo de sustancia activa incontrolado. Especialmente, que no es posible una difusión de una sustancia activa en una matriz y/o a través de una barrera de difusión que no se haya preparado selectivamente. Los coeficientes de difusión determinan, finalmente, el flujo de sustancia activa procedente del TTS en la piel de un paciente. Por lo tanto, la dosis descargada en la piel de un paciente es una función lineal de la superficie activa del TTS. La superficie activa es la superficie de contacto de las zonas del TTS abiertas a la difusión de sustancia activa.

Por el documento WO 92/20339 se conoce un sistema TTS de la estructura anteriormente citada con lisurida como sustancia activa, así como su utilización para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En dicho documento se describe, particularmente, el efecto del propilenglicol-ácido láurico sobre el flujo, por el cual se alcanza un aumento considerable del flujo. También se conoce un TTS que contiene lisurida por el documento WO 91/00746. Evidentemente, la sustancia activa puede formularse en un parche transdérmico según el procedimiento farmacéutico conocido por el estado de la técnica.

La dosificación simultánea oral y transdérmica para mejorar los perfiles de liberación y disminuir los efectos secundarios se conoce, por ejemplo, por la patente US nº 4.920.989. En él se describe un procedimiento para la deshabitación de los fumadores, en el cual se utiliza un parche transdérmico, junto con un spray oral, que contienen nicotina.

En particular, se prefiere que el TTS presente una capa medicamentosa, que comprenda, por lo menos, una matriz que contenga una sustancia activa y/o un depósito de sustancia activa, por el lado de la piel del depósito de sustancia activa, una barrera de difusión permeable a la sustancia activa, y como sustancia activa un derivado de ergolina según la fórmula I o su sal.

La matriz y/o la barrera de difusión pueden elegirse, con la condición de que el flujo transdérmico F que pasa a través de la piel humana, medido conforme al ejemplo 1, se sitúe en un intervalo entre 0,1 y 5,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y en particular, entre 0,1 y 4,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

Preferentemente, se prepara un dispositivo de TTS como componente del medio, en el cual el dispositivo contiene diversos elementos de TTS para descargar diferentes dosis. Los elementos de TTS pueden separarse entre sí y estar preparados con una serie continuamente creciente para un F situado en la zona entre 0,1 y 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. No obstante, también son posibles diversos TTS con el mismo valor F dentro de un subgrupo, para lo cual el valor F de diferentes subgrupos forma una serie continuamente creciente y otros subgrupos presentan valores F constantes con el valor F máximo de la serie anterior. Preferentemente, el valor F y la superficie activa del TTS se seleccionan de modo que a partir del segundo día la aplicación ajuste una dosis (subsiguiente en etapas crecientes) en la zona entre 10 μg y 2 mg de sustancia activa (por ejemplo lisurida) durante 24 h al día. Los elementos TTS también pueden seleccionarse en sucesión continua con diferente superficie activa. En este caso también son posibles las subdivisiones en subgrupos del mismo modo que antes. Según la invención, también son posibles otras formas de aplicación transdérmica corrientes conocidas por el estado de la técnica.

La preparación para dosis oral puede efectuarse en forma de comprimido, como polvo, en una cápsula o como solución y se formula según cada tipo de aplicación conforme al procedimiento conocido por el estado de la técnica y contiene, en forma de comprimidos, preferentemente de 25 a 1.000 μg de sustancia activa dopaminérgica (por comprimido), por ejemplo, en el caso de la lisurida de 0,075 mg a 5,0 mg por día.

La preparación para dosis parenteral en forma de solución para inyección o para infusión se formula según el procedimiento conocido y contiene preferentemente entre 25 y 2.000 μg de la sustancia activa dopaminérgica (por ml de solución). Para una acción adicional rápida cuando ya existe tolerancia la dosis parenteral, por ejemplo para la lisurida, asciende a hasta 5,0 mg en infusión permanente durante 24 horas o 16 horas y entre 25 y 200 μg en aportaciones de una aplicación única.

En detalle, el TTS puede presentar la estructura siguiente. En el lado opuesto a la piel de la matriz y/o en el lado del depósito de sustancia activa puede disponerse una capa de revestimiento. Esta capa puede estar formada, por ejemplo, por una lámina de polietileno o de poliéster. Normalmente, el espesor es de entre 10 y 100 μm . Para obtener suficiente protección contra la luz, es posible pigmentar la capa de revestimiento, lacarla y/o metalizarla. Como metalización puede citarse la aplicación de una capa muy fina (normalmente inferior a 1 μm , en la mayoría de los casos de entre 10

y 100 nm) de un metal, por ejemplo aluminio, sobre la capa de revestimiento. Como pigmentos pueden utilizarse todos los pigmentos comprendidos en el marco de los pigmentos habituales para recubrimiento, incluidos los pigmentos de efecto, siempre que sean fisiológicamente inocuos. Por el lado de aplicación también puede preverse un soporte retirable, por ejemplo una lámina protectora de polímero siliconado o recubierto de un polímero de flúor.

La matriz y/o la barrera de difusión puede presentar como componente principal una sustancia elegida entre las siguientes: poliacrilato, poliuretano, éter de celulosa, silicona, compuestos de polivinilo, compuestos de poliisobutileno, silicato y mezclas de estas sustancias, así como copolímeros de estos compuestos poliméricos, preferentemente poliacrilato. Un componente principal forma por lo menos un 50% en peso, por ejemplo por lo menos entre un 80% y un 90% en peso de la matriz (el concepto de matriz se refiere a la capa preparada, es decir, el (los componente(s) principal(es) con sustancia(s) auxiliar(es) y sustancia(s) activa(s)). El ajuste del flujo deseado se realiza, por una parte mediante la elección de la sustancia dependiendo del coeficiente de difusión de la sustancia activa y por la otra, y eventualmente en sintonía con ello, mediante la elección del espesor de capa de la matriz en dirección ortogonal a la superficie de la piel. El intervalo de espesor de una matriz se sitúa normalmente entre 10 μm y 500 μm .

Un adhesivo de poliacrilato especialmente preferido como componente principal de la matriz se encuentra disponible en el mercado con la denominación GELVA[®] solución polimérica 7881, de la empresa Monsanto Deutschland GmbH, Düsseldorf, con referencia expresa la producto distribuido bajo esta denominación según la hoja técnica de datos redactada el 23-04-1996. También es aplicable el Eudragit[®] E 100, que puede obtenerse de la empresa Röhm, Alemania.

Con los adhesivos de poliacrilato citados se obtiene una combinación de propiedades importantes especialmente conveniente, a saber, flujo óptimo, buena compatibilidad con la piel y buena adherencia.

La barrera de difusión puede presentar, alternativamente, un polímero elegido entre los siguientes: éster de celulosa, éter de celulosa, silicona, poliolefina y mezclas y copolímeros de estas sustancias como componentes principales de la barrera. El concepto de componente principal de la barrera tiene el mismo sentido que el componente principal de la matriz descrito anteriormente. La barrera de difusión puede presentar la estructura de una lámina de entre 10 μm y 300 μm de espesor, ajustándose el espesor de la capa (en combinación con el coeficiente de difusión de la sustancia activa en el polímero) según el nivel de flujo deseado.

La matriz y/o el depósito de sustancia activa y/o la barrera de difusión pueden contener sustancias auxiliares corrientes en los TTS. Preferentemente, como sustancia auxiliar se utiliza un medio intensificador de la penetración, que preferentemente se selecciona entre las sustancias siguientes: alcoholes aromáticos, cicloalifáticos y alifáticos C1-C8, alcoholes grasos C8-C18 saturados e insaturados, ácidos grasos C8-C18 saturados e insaturados, hidrocarburos y mezclas de hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos de ácidos grasos C3-C19 y alquilmonooles C1-6, diésteres de ácidos dicarboxílicos de ácidos dicarboxílicos C4-8 y alquilmonooles C1-6 y mezclas de estas sustancias. El medio intensificador de la penetración mejora el flujo de la sustancia activa a través de la piel sobre la que se aplica el TTS. Son ejemplos de estas sustancias: 1,2-propanodiol, mentol, dexpanenol, bencilalcohol, laurilalcohol, isocetilalcohol, cetilalcohol, aceite mineral, ácido láurico, ácido isopalmítico, ácido isoesteárico, ácido oleico, éster metílico, éster etílico, éster 2-hidroxietílico, éster glicerólico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster sec.-butílico o éster isobutílico del ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico o ácido palmítico. Preferentemente se utiliza dime-tilisosorbida, isopropilmiristato y alcohol láurico, más preferentemente alcohol láurico. Como sustancias auxiliares adicionales pueden considerarse, por ejemplo, los inhibidores de la cristalización. Como inhibidores de la cristalización adecuadas las sustancias siguientes: dióxido de silicio de alta dispersión o sustancias macromoleculares como polivinilpirrolidonas, alcoholes polivinílicos, dextrinas, dextranos, esterinas, ácidos gálicos y especialmente copolímeros de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, por ejemplo Kollidon[®] VA 64.

Se entiende que, en todo caso, el medio intensificador de la penetración debe difundir de forma suficiente igualmente a través de la matriz y a través de la barrera. En el caso de utilización de una matriz y del alcohol láurico como sustancia auxiliar, el alcohol láurico forma preferentemente entre un 10% y un 30% en peso de la matriz, más preferentemente entre un 15% y un 20% en peso de la matriz.

Las sustancias auxiliares pueden formar básicamente entre el 0 y el 50% en peso de la matriz. La sustancia activa puede formar entre el 0,5% y el 20% en peso, preferentemente entre el 1% y el 10% en peso, de la matriz. La suma de las partes del componente principal de la matriz, las sustancias auxiliares y las sustancias activas debe formar siempre el 100%.

La dosis de sustancia activa en cuerpo humano portador de un TTS dependen tanto de las propiedades de difusión del TTS citadas como de su superficie activa con la piel. Por superficie activa se entiende la superficie con la cual la matriz o la barrera de difusión se ciñe a la piel. Preferentemente, esta superficie varía según la dosis deseada entre 1 y 100 cm^2 . En el marco de la invención, con un flujo ajustado para una indicación pretendida, el médico dispone ligeras variaciones de dosis para cada paciente, mediante la elección de un tamaño adecuado. De este modo, el tratamiento puede corregirse sin dificultades, por ejemplo para diferentes pesos corporales, grupos de edad, etc. Particularmente es posible dotar a un TTS que presenta una superficie estándar (más bien grande) de marcas de subdivisiones para dosis parciales, para que un usuario al que sólo corresponde una dosis determinada pueda separar la parte correspondiente y utilizarla. Pueden fijarse fácilmente las impresiones correspondientes sobre la capa de revestimiento.

ES 2 315 309 T3

Para monoterapia de enfermedades dopaminérgicas puede ofrecerse una forma de aplicación transdérmica y una forma de aplicación oral o parenteral de una sustancia activa en forma de un paquete combinado (kit).

- 5 La invención también se refiere a la combinación de un sistema terapéutico transdérmico y una preparación oral y/o parenteral que contenga como sustancia activa el mismo agonista dopaminérgico con una vida media más corta para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades dopaminérgicas.

Ejemplo 1

10

Medición del flujo

15 Para medir el flujo se utilizó una célula de difusión del flujo de FRANZ. La superficie de medición ascendió a 2 cm². Como muestra principal se utilizaron 4 cm² de piel ventral y dorsal de un ratón lampiño macho (MF 1 hr/hr Ola/Hsd, disponible en Harlan Olac, UK), para lo cual se retiró cuidadosamente tejido adiposo subcutáneo. Sobre la piel utilizada se aplicó un TTS de 2 cm². Enfrente se dispuso el medio aceptador, HHBSS (Hepes Hanks Balanced Salt Solution) diluido con un contenido de 5,96 g/l de Hepes, 0,35 g/l de NaHCO₃ y 0,1 ml/l de HBSS 10x (disponible en Gibco, Eggenstein, DE). Además, 1.000 UI/ml de penicilina (sal sódica de bencilpenicilina, disponible en Fluka, Neu-Ulm, DE).

20

En detalle, la medición se llevó a cabo del modo siguiente. En primer lugar se aplicó sobre la piel el TTS que debe medirse. Inmediatamente se montó la piel en la célula de difusión. El medio aceptador se ensayó en intervalos de 2 h entre t = 0 y t = 6 h, y de 8 h entre t = 6 y t = 54 h. Mediante una bomba peristáltica se bombeó cada hora 1 ml de medio aceptador a través de la célula de difusión. La temperatura del medio aceptador se controló mediante un baño de agua circulante y se mantuvo la superficie de la piel a una temperatura de 31°C con una exactitud de 1°C.

25

La concentración de sustancia activa en el medio aceptador se determinó mediante un radioinmuno ensayo conforme a los detalles descritos a continuación.

30

Curvas de calibración: estas curvas se construyeron utilizando dos soluciones diferentes en metanol de sal de maleato de hidrógeno lisurida no reactiva con una concentración, cada una de ellas, de 1 mg/ml. Estas soluciones se diluyeron diferentemente con tampón BSA (Na₂HPO₄*2H₂O 0,041 M, KH₂PO₄ 0,026 M, NaCl 0,154 M, NaN₃ 0,015 M, BSA 0,1% (peso/volumen), pH 7, suplementado con (ácido ascórbico 0,05% (peso/volumen)), para contener concentraciones base sin lisurina en un intervalo entre 1.000 y 3,9 pg/0,1 ml. Adicionalmente, se utilizó una muestra sin sustancia activa (0pg). Las muestras de calibración se analizaron tres veces. Las concentraciones de lisurida se calcularon mediante el software de farmacocinética RIO PC, 2.5 (también puede utilizarse otro software de uso corriente).

35

Preparación de la muestra: antes del análisis se diluyó el medio aceptador con tampón BSA para ajustar las concentraciones a la zona valorable de la curva de calibración. 100 µl de la muestra se sometieron directamente al análisis radioinmunológico.

40

Antisuero: el antisuero (conejo) puede obtenerse mediante inmunización con el inmunógeno Lisurida-1-succinil-BSA. La dilución del antisuero en el ensayo es de 1:12.500.

45

Indicador: se utilizó maleato de hidrógeno lisurida-H³ con una actividad específica de 4,3 GBq/mg.

Incubación: a 0,7 ml de tampón BSA se añadieron 0,1 ml de tampón BSA con sustancia activa, 0,1 ml de solución indicadora (aproximadamente 5.000 cpm/0,1 ml de tampón BSA) y 0,1 ml de antisuero diluido (1:12.500) y se incubó durante 18 h a 4°C.

50

Separación: la lisurida ligada con anticuerpos se separó de la libre mediante la adición de 0,2 ml de suspensión de carbón vegetal (1,25% (peso/volumen) y 0,125% (peso/volumen) de dextrano en tampón BSA) e incubación durante 30 min. a 0°C. El carbón vegetal se sedimentó mediante centrifugado a 3.000 g durante 15 min. El líquido sobrante (que contiene sustancia activa ligada con anticuerpos) se decantó y se llevó a análisis radiométrico.

55

Análisis radiométrico: se añadieron al líquido sobrante 4 ml de líquido de centelleo Atomlight (NEN). El recuento se realizó con un contador por centelleo beta WALLAC 1409 ó 1410 sin control de muestra extinguida.

60

Valoración: el flujo percutáneo se calculó del modo siguiente:

$$F = (C * R) / (A * T),$$

65 en la que F representa el flujo percutáneo [ng/cm²/h], C la concentración de sustancia activa en el medio aceptador [ng/ml], R representa el flujo del medio aceptador [1 ml/h], A la superficie de medición [2 cm²] y T el intervalo temporal de ensayo [h].

ES 2 315 309 T3

El flujo activo transdérmico máximo se extrajo directamente de los datos. Los valores medios de flujo percutáneo se determinaron durante el día 1 y el día 2 del experimento, basándose en la dosis acumulativa absorbida en el período de tiempo $t = 0-22$ y $t = 22-54$.

5 Ejemplo 2

Fabricación de un TTS A

10 Se disolvieron 15 mg de Kollidon VA 64 (inhibidor de la cristalización) en 15 mg de isopropanol. A continuación, se entremezclaron 5 mg de lisurida. En un vaso de precipitados se depositaron 80 mg de adhesivo de poliacrilato (Gelva 7881) y se añadió la suspensión anterior, lavándola adicionalmente con 30 g de isopropanol. Después de mezclar a fondo, la mezcla pastosa sin cristales obtenida se pasó a un soporte siliconado con una rasqueta de 500 μm . A continuación se secó a 60°C durante 20 min. y finalmente se sobrelaminó una capa de revestimiento.

15 Las mediciones del flujo según el ejemplo 1 dieron un valor F para el día 1 de 0,43, para el día 2 de 0,44 y un valor máximo F de 0,85 (en cada caso en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

Ejemplo 3

20 *Fabricación de un TTS B*

Se suspendieron 12,5 mg de dimetilisorbida con 2 mg de lisurida en 15 mg de isopropanol. Se depositaron 80 mg de adhesivo de poliacrilato (Gelva 7881) en un vaso de precipitados y se añadió la suspensión anterior lavándola con 30 mg de isopropanol. Después de mezclar a fondo, la mezcla pastosa sin cristales obtenida se pasó a un soporte siliconado con una rasqueta de 500 μm . A continuación se secó a 60°C durante 20 min. y finalmente se sobrelaminó una capa de revestimiento.

30 Las mediciones del flujo según el ejemplo 1 dieron un valor F para el día 1 de 0,23, un valor F para el día 2 de 0,28 y un valor máximo F de 0,50 (en cada caso en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

Ejemplo 4

Fabricación de un TTS C

35 Se disolvieron 27,2 mg de Kollidon VA 64 (inhibidor de la cristalización) y 16,3 mg de alcohol láurico a 60°C. A continuación, se disolvieron 2 mg de lisurida en dicha solución a 60°C. Se mezclaron 39,38 mg de Eudragit E 100, 13,41 mg de Citroflex 4A y 1,71 mg de ácido succínico a entre 150 y 200°C. Después de enfriar la mezcla a 80°C, se añadió la solución de lisurida, bajo agitación. A 80°C se pasó a un soporte siliconado con una rasqueta de 500 μm . A continuación se enfrió a 20°C y finalmente se sobrelaminó una capa de revestimiento.

40 Las mediciones del flujo según el ejemplo 1 dieron un valor F para el día 1 de 0,90, F para el día 2 de 1,76 y un valor máximo F de 2,53 (en cada caso en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

Ejemplo 5

45 *Fabricación de una preparación para dosis orales*

Se mezcló un compuesto base para comprimidos que contenía lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, croscarmelosa y estearato de magnesio en la composición cuantitativa habitual con 2.000 μg de lisurida por g de composición base de comprimidos y se prensó para formar comprimidos, cada uno de los cuales contenía 200 μg de lisurida.

Ejemplo 6

55 *Fabricación de una preparación para dosis parenterales*

Se mezcló un compuesto base para inyección que contenía lactosa, NaCl y agua p.i. en la composición cuantitativa usual con 50 g de lisurida por g de solución base para inyección y la mezcla se envasó en ampollas de cristal marrón con un contenido de 50 μg de lisurida por ml de solución y preferentemente se liofilizó.

60 Ejemplo 7

Fabricación de un medio según la invención

65 Se elaboraron diversos TTS, distribuidos en cuatro grupos, según el ejemplo 2. Cada grupo de TTS presentaba respectivamente un flujo F de lisurida a través de la piel humana de 0,25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, 0,75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y 1,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Se destinaron por lo menos 7 TTS para cada uno de los tres grupos con el F inferior. Al grupo con el F más elevado se destinaron 28 o más TTS. Los TTS elaborados se empaquetaron junto con diversos comprimidos

ES 2 315 309 T3

del ejemplo 5 y/o diversas ampollas del ejemplo 6. Se adjunto a composición así obtenida un folleto con, entre otras cosas, indicaciones sobre el plan de tratamiento según la invención.

Ejemplo 8

Tratamiento de un paciente que padece Parkinson

Se aplico a un paciente de Parkinson un TTS del ejemplo 7 diariamente, por las mañanas, durante un período de 28 días. La superficie del TTS no se modificó durante 7 días consecutivos. Los TTS aplicados posteriormente en series de 7 días presentaron una superficie creciente, de modo que se obtuvo una concentración plasmática media (promediada a lo largo del día) de lisurida incrementada en cuatro etapas. El flujo F de lisurida de los TTS utilizados en cuatro etapas fue de $0,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $0,75 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y $1,0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. A continuación, en el día 28, se prosiguió con la aplicación diaria continua de un TTS con un F de $1,0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, es decir, sin volver a incrementar la dosis. Se entiende que en cada aplicación de un nuevo TTS se retiraba el antiguo.

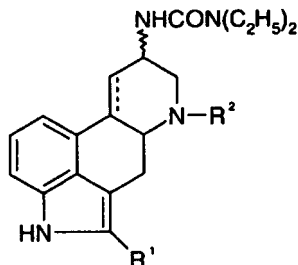
A partir del día 28, en estados agudos, por ejemplo distonías graves, se administró oralmente un comprimido del ejemplo 7 o el contenido de una ampolla del ejemplo 7 i.m. inyectado. En lugar de ello, o adicionalmente, puede administrarse preventivamente un comprimido del ejemplo 7 o el contenido de una ampolla del ejemplo 7 por las mañanas.

El paciente no mostró en ningún momento del tratamiento efectos secundarios apreciables. Especialmente las dosis orales o parenterales administradas en ocasión de estados graves fueron bien toleradas y a continuación tampoco se observó ninguna perturbación significativa del sueño REM normal.

No obstante, si en contra de lo esperado aparecieran efectos secundarios molestos, pueden amortiguarse de forma efectiva retirando el TTS sin sustituirlo y, por lo tanto, reduciendo en poco tiempo la concentración plasmática de lisurida.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un derivado de ergolina según la fórmula I o su sal fisiológicamente compatible,



Fórmula I

en la que - - - - es un enlace simple o un enlace doble, R1 es un átomo de H o un átomo de halógeno, en particular un átomo de bromo, y R2 es un alquilo C1-4, para la preparación de un medio para el tratamiento de enfermedades del grupo constituido por Morbus Parkinson, parkinsonismo, síndrome de las piernas inquietas y alteraciones del sistema dopaminérgico, **caracterizado** porque

el medio se presenta por lo menos en dos formas separadas espacialmente, una de las cuales contiene el derivado de ergolina en un sistema terapéutico transdérmico (TTS) y una o más otras formas contienen el mismo derivado de ergolina en una preparación dispuesta para dosis parenteral y/u oral, y

porque el TTS está previsto para una aplicación continuada y la preparación dispuesta para dosis parenteral y/u oral está previsto para una dosis discontinua dentro de la duración de aplicación del TTS.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que el derivado de ergolina es lisurida o una de sus sales farmacéuticamente compatibles.

3. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el derivado de ergolina presenta una vida media comprendida entre 0,5 y 4 horas, particularmente entre 1 y 2 horas.

4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el TTS presenta una capa medicamentosa, que comprende por lo menos una matriz que contiene sustancia activa y/o un depósito de sustancia activa y por el lado de la piel del depósito de sustancia activa presenta una barrera de difusión permeable a la sustancia activa.

5. Utilización según la reivindicación 4, en la que la matriz y/o la barrera de difusión se seleccionan con la condición de que el flujo transdérmico F a través de la piel humana se sitúe en la zona comprendida entre 0,1 y 5,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

6. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 5, en la que en el lado de la matriz y/o del depósito de sustancia activa opuesto a la piel está dispuesta una capa de revestimiento.

7. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 6, en la que la matriz y/o la barrera de difusión presentan como componente principal una sustancia seleccionada de entre poliacrilato, poliuretano, éter de celulosa, silicona, compuestos de polivinilo, compuestos de poliisobutileno, silicato y mezclas de estas sustancias, así como copolímeros de estos compuestos poliméricos, preferentemente poliacrilato.

8. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 7, en la que la barrera de difusión presenta, como componente principal, un polímero sintético seleccionado de entre éster de celulosa, éter de celulosa, silicona, poliolefina y mezclas y copolímeros de estas sustancias.

9. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 8, en la que la matriz y/o el depósito de sustancia activa y/o la barrera de difusión contiene un medio intensificador de la penetración seleccionado de entre alcoholes aromáticos, cicloalifáticos y alifáticos C1-C8, alcoholes grasos C8-C18 saturados e insaturados, ácidos grasos C8-C18 saturados e insaturados, hidrocarburos y mezclas de hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos de ácidos grasos C3-C19 y C1-6-alquilmonooles, diésteres de ácidos dicarboxílicos de ácidos dicarboxílicos C4-8 y C1-6-alquilmonooles y mezclas de estas sustancias.

10. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que se prepara un conjunto de TTS, conteniendo el conjunto una pluralidad de elementos TTS y estando preparados los elementos para administrar dosis diferentes.

ES 2 315 309 T3

11. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la preparación dispuesta para la dosis oral en forma de comprimidos contiene entre 25 y 500 μg del derivado de ergolina por comprimido.

5 12. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la preparación dispuesta para dosis parenteral en forma de una solución para inyección o difusión contiene entre 25 y 2.000 μg del derivado de ergolina por ml de solución.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65