



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
  
ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 301 795**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61K 31/045** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03727432 .1**

(86) Fecha de presentación : **05.05.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1501499**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

(54) Título: **Forma de administración transepícutánea para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas.**

(30) Prioridad: **06.05.2002 DE 102 20 230**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2008**

(72) Inventor/es: **Lauterbach, Thomas y**  
**Schollmayer, Erwin**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2008**

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

ES 2 301 795 T3

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).

# ES 2 301 795 T3

## DESCRIPCIÓN

Forma de administración transepitelial para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas.

5 La invención se refiere a la utilización de rotigotina para la preparación de un medicamento en una forma de aplicación transepitelial, en particular en forma de un sistema terapéutico transdermal (TDS), para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas.

### Antecedentes de la invención

10 El síndrome de las piernas inquietas denominado a continuación también como RLS, es un trastorno neurológico y se manifiesta como parestesia en las piernas, acompañada de un fuerte impulso de moverse. El RLS se manifiesta como hormigueo, calambres, prurito, escozor, contracciones o dolores y ocasiona en las personas afectadas un impulso urgente de moverse. Estos trastornos ocurren frecuentemente cuando la persona afectada está descansando.

15 Estos trastornos sensoriales y la urgente necesidad de moverse que de ello resulta conducen a intranquilidad y perturbaciones del sueño, particularmente por la noche al conciliar el sueño o durante el sueño nocturno.

20 El RLS se puede presentar a todas las edades, sin embargo ocurre con más frecuencia a edades avanzadas. La prevalencia en la población general es aproximadamente 10%. Debido a la característica de los síntomas, el RLS es una de las causas más frecuentes de las perturbaciones del sueño. El RLS es la causa de trastornos de sueño/vigilia en el 5% de personas de 20 a 40 años, en el 20% de 40 a 60 años y en el 35% de más de sesenta años de edad.

25 Cuando la calidad del sueño de los pacientes o la calidad de vida se encuentra cada vez más limitada por el RLS o cuando los pacientes sufren de cansancio durante el día, es una indicación de que es apropiada una terapia. La necesidad de una terapia generalmente ocurre a la edad de 40 a 50 años.

30 En estudios de terapia, las monoterapias con agonistas de dopamina, opiáceos, benzodiazepinas, carbamazepina, clonidina o levadopa (L-DOPA) en combinación con un inhibidor de descarboxilasa de dopa presentaron éxitos diferentes.

35 La administración de L-DOPA para RLS se estudió más frecuentemente. En el caso de una terapia de larga duración con L-DOPA se llega a una clara disminución de los trastornos con mejora de la calidad de vida y del sueño. La desventaja de la terapia, sin embargo, es que en un gran número de pacientes el efecto solamente durante corto tiempo debido al corto periodo de vida medio de L-DOPA. Además, la administración prolongada conduce a una disminución del efecto (desarrollo de tolerancia) y/o a un desplazamiento de los trastornos de RLS a las horas matutinas (rebote) o a un empeoramiento de los trastornos, con aparición de los trastornos también durante el día (aumento).

40 El aumento, rebote y tolerancia se describen con detalle para las afecciones de RLS, como sigue:

#### a) Aumento

En pacientes con RLS, el aumento incluye

- 45 - una aparición más temprana de los síntomas de RLS al atardecer, que antes del tratamiento;
- la aparición de los síntomas durante el día;

- la afección de otras partes del cuerpo, típicamente de los brazos;

50 o

- una progresión más rápida de los síntomas que en los casos no tratados.

55 En particular, en pacientes de RLS es indeseable una forma de aumento. Esta se describe como un aumento de la severidad de los trastornos de RLS durante el día, seguido de una disminución de los síntomas durante la noche, si la ingesta del medicamento tiene lugar respectivamente por la tarde.

#### b) Rebote

Este fenómeno es similar al aumento y se manifiesta en particular por la aparición de síntomas de RLS por la mañana, poco después del despertar, cuando el nivel de efecto está disminuyendo.

#### c) Tolerancia

Esta se puede describir en pacientes de RLS como el acostumbrarse a una terapia basada en el principio activo.

## ES 2 301 795 T3

Se manifiesta en que o bien hay que administrar al paciente dosis siempre más elevadas con el fin de aliviar los mismos síntomas del RLS o que la misma cantidad de principio activo produce un menor alivio de los trastornos que lo era el caso al principio de la terapia.

- 5 En estudios terapéuticos de corta duración se examinaron agonistas de dopamina individuales, adicionales, con respecto a su posibilidad de aplicación terapéutica. Entre los agonistas de dopamina examinados se encuentran: bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol y ropinirol. Se encontró que todos estos agonistas de dopamina son efectivos, sin embargo tienen la desventaja de que ocasionan efectos colaterales tales como náusea, vómito, mareo, hipotonía, estreñimiento e insomnio, los cuales generalmente aparecen al principio y en dependencia de la dosis.

Las benzodiazepinas y opiáceos también se emplean para RLS. Sin embargo, debido al peligro de adicción y al desarrollo de tolerancia, estas substancias sólo están disponibles de manera restringida para una terapia.

- 15 El efecto de clonidina transdermalmente administrada, 2-(2,6-dicloroanilino)-4,5-dihidroimidazol, que se desarrolló originalmente como un antihipertensor y como agente miótico, se examinó también para el tratamiento de RLS. En este caso se encontró que aún cuando la latencia de principio de sueño se reducía, por el contrario la calidad de sueño, la frecuencia de despertarse o los movimientos periódicos de piernas durante el sueño (PLMS) no se afectaban. Puesto que como monoterapia hay disponibles substancias más efectivas, actualmente sólo se recomienda la clonidina de manera restringida como una forma alternativa de terapia.

- 20 La mayoría de las monoterapias actuales, por ejemplo la terapia con L-dopa, tienen la desventaja de que la cantidad de principio activo correspondiente se tiene que aumentar dependiendo de la duración de la terapia con el fin de asegurar el éxito terapéutico. Por lo tanto, una terapia está necesariamente unida a un aumento de la tolerancia al principio activo.

Por esta razón, las terapias de combinación deben superar las desventajas unidas a las monoterapias.

- 25 Así, el documento WO 01/13903 describe una combinación de principios activos contenidos, entre otros, en un TDS para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas que consiste de un agonista  $\alpha_2$  y otro fármaco neuropsicológico adicional, que reduce los síntomas de RLS en una monoterapia.

- 30 Entre otros, se menciona como fármaco neuropsicológico del grupo de agonistas de dopamina S(-)-2-(N-propil-N-2-tieniletilamino)-5-hidroxi-tetralina (por ejemplo, como N-0923) como un componente de la combinación de principios activos. Sin embargo, faltan ejemplos de ejecución a este respecto.

- 35 El documento 01/13902 define una combinación de principios activos, entre otras, para administración transdermal, que consiste de la clonidina agonista  $\alpha_2$  y el pramipexol agonista de dopamina para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas.

- 40 Los ejemplos de ejecución en ambos documentos describen el tratamiento de dos pacientes con una terapia de combinación que consiste en pramipexol y clonidina.

- 45 El pramipexol está reconocido fundamentalmente para el tratamiento de síntomas de RLS sensomotores.

Como otros efectos considerables, no deseados (efectos secundarios), adicionales, de esta sustancia se mencionan cansancio, trastornos digestivos (dispepsia), dolores de cabeza y obstrucción secretora.

- 50 Sin embargo, puesto que la clonidina presente en la combinación de principios activos - como se propone en las memorias WO - no tiene influencia sobre la calidad de sueño, sobre la frecuencia de despertarse o sobre los movimientos de piernas periódicos durante el sueño, el principio activo clonidina no contribuye, por lo tanto, esencialmente al alivio de RLS.

- 55 Como ya se mencionó anteriormente, la clonidina agonista de  $\alpha_2$  es, por lo tanto, tan sólo la segunda elección para el tratamiento de RLS.

Esto se confirma por la US American Restless Leg Syndrome Foundation en su "RLS Medical Bulletin".

- 60 En el capítulo "Treatment" (tratamiento), después de "Primary Pharmacological Treatments" (tratamientos farmacológicos primarios) se tratan en detalle "Secondary Pharmacological Treatments" (tratamientos farmacológicos secundarios). Los "tratamientos farmacológicos secundarios" se califica allí como tratamientos que no están bien establecidos o cuya eficacia para el tratamiento de RLS es limitada.

- 65 Junto a otros principios activos, la clonidina también se menciona como que no es lo suficientemente efectiva para la enfermedad de RLS.

Se saca la conclusión de que la utilización de clonidina para el tratamiento de RLS no se puede recomendar con convicción. Los pacientes tendrían que entender que la evidencia de una utilidad de esta substancia es mínima.

## ES 2 301 795 T3

Finalmente, el tratamiento con la terapia de combinación descrito en las dos memorias WO arriba citadas solamente se llevó a cabo en un total de 2 personas de prueba (en cada caso una (1) persona masculina y una (1) femenina), de manera que no es posible hacer ninguna declaración con respecto a la terapia y el curso de la misma.

5 Las formulaciones para parches propuestas o bien son también molestas de manipular, técnicamente difíciles de realizar o económicamente intensas en costes.

10 Si, como se expone en las memorias WO arriba mencionadas, las dos principios activos se disponen cada uno en un parche separado, la manipulación es laboriosa para el paciente y su cumplimiento no es suficientemente seguro. Entre otros, existe el riesgo de que los parches se confundan y, por lo tanto, que el paciente aplique dos (2) parches con el mismo principio activo.

15 Si los dos principios activos se disponen como una mezcla en un mismo parche, no se puede asegurar que la dosis terapéuticamente requerida de cada componente individual pueda llegar a hacer efecto. Por consiguiente, no está suficientemente garantizada la eficacia requerida.

Si los dos principios activos se disponen separadamente en el parche, entonces la preparación de dicho parche es compleja en cuanto a su diseño y de costes intensos.

20 Finalmente, la terapia de una enfermedad se debe llevar a cabo, dentro de lo posible, con sustancias individuales a fin de mantener tan bajas como sea posible las interacciones con otras substancias administradas. Este requisito terapéutico es significativo para la enfermedad de RLS, puesto que esta enfermedad - como se mencionó arriba - se presenta a edad avanzada, cuando con frecuencia aparece morbilidad múltiple.

25 En el caso de la medicación de RLS se deben superar una serie de obstáculos.

Por ejemplo, cuando se administra Levodopa, solo es posible una absorción limitada e irregular en el intestino, en particular en el duodeno, de manera que no se pueden alcanzar niveles en plasma reproducibles. Esto es particularmente válido si se consume alimento al mismo tiempo.

30 La mayoría de los principios activos que se pueden utilizar para la enfermedad de RLS, cuando se administran oralmente están sujetos a una primera etapa de metabolismo hepático.

35 En el caso de administración oral estos factores pueden tener como consecuencia un comienzo retardado y no reproducible del efecto y una impredecible duración del efecto. Particularmente indeseables son las concentraciones fluctuantes de Levodopa/plasma, provocadas. Los valores pico de concentración de plasma frecuentemente se correlacionan con la presencia de efectos secundarios no deseados, sin embargo, si el nivel de plasma es demasiado bajo, el efecto disminuye. Por ello, L-dopa se debe administrar varias veces al día, lo que puede conducir a problemas de cumplimiento.

40 Las desventajas de la administración oral, arriba citadas, llevaron a la búsqueda de otros modos más efectivos de administración de Levodopa o de otros principios activos contra la enfermedad de RLS. Se consideraron las siguientes vías de administración no orales: intravenosa, transdermal, subcutánea, intramuscular, intracerebroventricular, intranasal, pulmonar, sublingual o intrarectal.

45 En el estado actual de la técnica se han descrito hasta ahora los más diversos agonistas de dopamina para el tratamiento del síndrome de RLS que, sin embargo, se administraban oralmente y consiguientemente conducían a los fenómenos de aumento y rebote conocidos y estaban asociados a efectos secundarios desagradables. De esta manera, la administración oral de Ropinirol (A. Freeman y col., *Neurology*, Vol. 56, No. 8 Suplemento 3, 20p1, p. A5) Carbergolin (M. Zucconi y col., *SLEEP*, Vol. 24, 2001, p. A19), y Pergolide (H. Hundermer y col., *SLEEP*, vol. 24, 50 2001, p. A17) se describió en términos de estudios de corta duración y la de Pramipexol (M Silber y col., *SLEEP*, Vol. 24, 2001, p. A18) en un estudio de larga duración. Todos los agonistas de dopamina citados llevaron a los fenómenos de aumento y rebote descritos y a los efectos secundarios asociados con ellos.

55 L.V. Metman *et al.* (*Clinical neuropharmacology*, Vol. 24, No. 3, 2001, págs. 163 - 169) describe la administración transdermal de Rotigotina para el tratamiento del síndrome de Parkinson.

Sin embargo, ninguna de estas vías, ha conducido aún a sistemas de administración terapéuticamente satisfactorios o a éxitos de terapia.

60 En particular, las vías de administración no orales propuestas presentan las limitaciones de que algunas de ellas son invasivas y pueden surgir complicaciones. Este fue el caso, por ejemplo, de la administración intraduodenal de larga duración de una solución de levodopa. En particular, el intercambio de puntas de catéter frecuentemente va unido a heridas y dolor.

65 La infusión intravenosa o subcutánea continua tampoco es terapéuticamente satisfactoria. Aún cuando se puedan lograr concentraciones en plasma estables, por ejemplo con infusiones de apomorfina administradas subcutáneamente, ocurren sin embargo irritaciones locales inaceptables si la apomorfina se tiene que administrar varias veces al día durante un período de tiempo prolongado.

Por lo tanto, había, y todavía existe, la necesidad de proporcionar un principio activo para la terapia de RLS.

- que sea excelente tolerado,
- que se pueda administrar como monoterapia,
- que esté presente en una formulación farmacéutica/técnica que cumpla los requerimientos terapéuticos,

y

con el cual se pueda preparar la formulación que contenga el principio activo de una manera favorable en términos tanto tecnológicos como también de costes.

Se ha encontrado sorprendente e inesperadamente, que una forma transepitelial de administración que contiene rotigotina, en particular en la forma de un TDS, es de alto valor terapéutico para el tratamiento de RLS. Esta forma de administración es terapéuticamente efectiva, en particular para el tratamiento de pacientes de RLS que necesitan un tratamiento continuo de larga duración de los síntomas de RLS y que son susceptibles al aumento de RLS.

## Descripción de la invención

La presente invención, por lo tanto, se refiere a la utilización de rotigotina para la preparación de una composición farmacéutica en forma de un preparado farmacéutico transepitelial, en particular en la forma de un sistema terapéutico transdermal (TDS), que evite los inconvenientes conocidos en el estado actual de la técnica de las monoterapias con principios activos administrados oralmente.

Sorprendentemente, se ha puesto de manifiesto que la administración de rotigotina como agente monoterapéutico en una composición transepitelial, en particular en forma de composición farmacéutica de un TDS, provoca la supresión y reducción de los síntomas de RLS, siendo posible dosificar el principio activo rotigotina, también de forma prolongada, en dosis muy bajas en comparación con las monoterapias conocidas hasta la fecha y siendo bien toleradas.

La forma de administración conforme con la invención es particularmente apropiada para el tratamiento de afecciones de RLS de medias a severas.

La rotigotina es el INN (International Nonproprietary Name) de la sustancia química (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol.

El compuesto (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol se obtiene de una manera en sí conocida. El compuesto antes mencionado se obtiene tal como se describe en el documento EP 0 168 505 B1. A él se hace referencia en todo su alcance para la presente invención.

Ya se sabe que (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol se puede utilizar como un medio para tratar el síndrome de Parkinson.

Sin embargo, es significativo observar a este respecto que la enfermedad de RLS no constituye ninguna forma de la enfermedad de Parkinson, sino que más bien es una enfermedad diferente de ésta.

Se ha encontrado ahora que la administración de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en una forma de administración transepitelial influye ventajosamente sobre la enfermedad de síndrome de las piernas inquietas.

El compuesto a utilizar conforme con la invención muestra sorprendentemente un efecto específico ya a dosis muy bajas, lo que permite que se utilice para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas. El compuesto es superior a las substancias efectivas conocidas para la indicación del síndrome de las piernas inquietas, tanto en lo que respecta a su efectividad como a su especificidad.

Dentro de la serie de agentes monoterapéuticos conocidos en el estado actual de la técnica contra RLS, no se había conocido hasta la fecha ninguno con un efecto tan eficiente y específico, de modo que la utilización del compuesto en la forma de administración conforme a la invención como un agente terapéutico para el síndrome de las piernas inquietas representa un enriquecimiento para la farmacia y para el médico.

La forma de administración conforme a la invención proporciona, de manera terapéuticamente ventajosa, niveles en plasma constantes que evitan los niveles en plasma pulsátiles que aparecen con formas de administración orales. En particular, no hay interacción con el alimento, como se conoce de la terapia de L-dopa, con la consecuencia de que los niveles en plasma y los efectos terapéuticos no sean reproducibles.

# ES 2 301 795 T3

Una ventaja de la invención consiste en que cuando se utiliza el principio activo rotigotina en una forma de administración transdermal para el tratamiento de síndrome de las piernas inquietas, ya son suficientes dosis bajas para mejorar el estado del paciente, sin que aparezcan por ello efectos intolerables no deseados (efectos secundarios); especialmente hay que destacar que se suprime un aumento de los mismos. Esto es particularmente deseable, puesto que en aproximadamente la mitad de los pacientes de RLS con aumento, es necesario un cambio de medicamento. Además, la receptividad y las tasas de respuesta en pacientes con RLS mejoran. De modo particularmente ventajoso en el sentido de la invención el principio activo se administra en una cantidad de 1,0 a 10 mg, de preferencia en una cantidad de 0,5 a 5 mg por día.

Una ventaja adicional de la forma de administración conforme con la invención se basa en la cómoda disponibilidad del principio activo rotigotina durante al menos 24 horas con niveles en plasma constantes.

El principio activo se aplica sobre la piel del paciente en forma de una aplicación transepitelial ya sea como pomada, gel o crema, sin embargo se administra de preferencia como un TDS en forma de un parche.

Conforme con la invención, el sistema terapéutico transdermal contiene una capa de refuerzo inerte con respecto a los componentes de la matriz, una capa de matriz autoadhesiva que contiene (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, y una película protectora que se ha de retirar antes de su empleo, caracterizada porque la capa de matriz

- a) contiene como base un adhesivo polimérico no acuoso a base de acrilato o, respectivamente, silicona,
- b) tiene una solubilidad de  $\geq 5\%$  (g/g) para la base libre (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, y
- c) la base libre contiene (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en una cantidad efectiva.

Según una forma más desarrollada, la matriz del TDS contiene  $< 0,5\%$  (g/g) de partículas de silicato inorgánico.

Según una forma ventajosa más desarrollada, el sistema terapéutico transdermal contiene  $< 0,05\%$  (g/g) de partículas de silicato inorgánico en la matriz.

Según una forma de ejecución de la invención, el sistema transdermal contiene un adhesivo polimérico a base de acrilato que comprende al menos dos de los siguientes monómeros:

ácido acrílico, acrilamida, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etil hexilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de glicidilo, ácido metacrílico, metacrilamida, acrilato de hexilmetilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de octilo, metacrilato de metilo, metacrilato de glicidilo, acetato de vinilo o vinilpirrolidona.

Según una forma ventajosa más desarrollada de la invención, el sistema transdermal comprende un adhesivo polimérico a base de silicona con aditivos para mejorar la solubilidad de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)-etil]amino]-1-naftol en forma de polímeros hidrófilos o glicerina o derivados de glicerina.

Según otra forma de ejecución conforme con la invención, en el sistema transdermal está contenido el (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en el adhesivo polimérico a base de acrilato en una concentración de 10 a 35% (g/g) o en el adhesivo polimérico a base de silicona en una concentración de 5 a 40% (g/g).

Según otra forma más desarrollada de la invención, el sistema transdermal contiene substancias que mejoran la permeabilidad de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)-(etil]amino]-1-naftol en la piel humana.

Conforme con la invención, la sustancia que fomenta la permeabilidad del sistema transdermal se selecciona del grupo de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, amidas de ácido graso, glicerina o derivados de la misma, N-metilpirrolidona, terpenos o derivados de terpeno.

Según una forma de ejecución conforme con la invención, la sustancia que fomenta la permeabilidad del sistema terapéutico transdermal es ácido oleico o alcohol oleílico.

Conforme con la invención, el polímero hidrófilo en el sistema transdermal es ventajosamente polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polietilenglicol, polipropilenglicol o un copolímero de etileno y acetato de vinilo.

En otra forma de ejecución, el polímero hidrófilo en el sistema transdermal está contenido en la capa de matriz que contiene el principio activo en forma de polivinilpirrolidona soluble y en una concentración de 1,5 a 5% (g/g).

Además, conforme con la invención, para mejorar la cohesión el sistema transdermal puede contener en la matriz materiales de relleno inertes.

# ES 2 301 795 T3

El sistema terapéutico transdermal se puede preparar como se describe en detalle en los ejemplos de ejecución del documento EP 1 033 978 B1.

Un producto farmacéutico conforme con la presente invención comprende una capa de refuerzo que es inerte con respecto a los componentes de la matriz, una capa de matriz autoadhesiva que comprende una cantidad efectiva de rotigotina o clorhidrato de rotigotina, y una película protectora que se retira antes de la utilización.

## Ejemplo de ejecución 1

### 10 Sistema de poliacrilato con (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol

66 g de una solución al 50% de Eudragit E100 en acetato de etilo se añaden a 264 g de una solución de un adhesivo de poliacrilato con un contenido de sólidos de 50%, y, después de la adición de 36 g de alcohol oleílico, la masa se homogeneiza mediante agitación.

15 A continuación, 89,65 g de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol se disuelven en 200 ml de metiletilcetona y se añaden por agitación a la masa anterior. Una vez que la masa se ha homogeneizado, se deposita en forma de capa sobre una película de poliéster siliconizado utilizando una rasqueta apropiada. El espesor de la película húmeda se debe dimensionar de manera que después de la separación del disolvente por medio de un secado 20 durante 30 minutos a 50°C, resulte un peso de recubrimiento de 60 g/m<sup>2</sup>.

La película de matriz seca se recubre ahora con una película de poliéster de 13 µm de grosor. Entonces, a partir del laminado para parches resultante, se cortan por troquelado los parches acabados, al tamaño deseado, y se empaquetan en bolsas de empaquetamiento.

25 La concentración de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en la matriz del parche es 30,8%. Adhesivos de poliacrilato apropiados son, por ejemplo, Durotak 387-2051, Durotak 387-2287, Durotak 387-2353 y Durotak 387-2516, todos de National Starch & Chemical.

## 30 Ejemplo de ejecución 2

### Sistema de silicona con (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol

18 g de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol disueltos en 40 g de etanol se añaden a 24 g de una solución al 25% de Kollidon 90F y la masa se homogeneiza. A esta masa se añaden a continuación 251 g de una solución de un adhesivo de silicona resistente a las aminas, que tiene un contenido de sólidos de 70% y la masa se homogeneiza por medio de agitación adicional.

40 A continuación, la masa se deposita con una rasqueta apropiada sobre una película de poliéster provista de un adhesivo (Scotchpak 1022), en un espesor tal que, después de la separación del disolvente por medio de un secado durante 30 minutos a 50°C, resulte un peso de revestimiento de 50 g/m<sup>2</sup>.

45 La película de matriz seca se recubre ahora con una lámina de poliéster de 13 µm de grosor. Entonces, a partir del laminado para parches resultante, se cortan por troquelado en los parches acabados, al tamaño deseado, y se empaquetan en bolsas de empaquetamiento.

La concentración de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, de base, en la matriz del parche es 9%.

50 Adhesivos de silicona resistentes a las aminas, apropiados, son, por ejemplo, BIO-PSA Q7-4301 y BIO-PSA Q7-4201, ambos de Dow Corning.

## Ejemplo de ejecución 3

55 25 g de clorhidrato de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol se agitan, junto con 14,7 g de metasilicato de sodio o 16,8 g de trisilicato de sodio en 40 ml de etanol, a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución de principio activo se filtra ahora opcionalmente y se añaden 9,2 g de alcohol oleílico, 63,2 g de una solución al 52% de un adhesivo de poliacrilato (Durotak 387-2287 de la razón social National Starch & Chemical) y 22,8 g de una solución al 40% (g/g) de Eudragit E100 (Röhm-Pharma) y, a continuación, se homogeneiza la masa por medio de agitación mecánica.

60 A continuación, la masa se deposita sobre una película de poliéster apropiada, provista de un adhesivo adecuado para la preparación de la matriz del parche, y el disolvente se separa por medio de un secado durante 20 minutos a 50°C. El peso del recubrimiento de la película de matriz seca es 80 g/m<sup>2</sup>.

65 La película de matriz seca se cubre con una lámina de poliéster de 23 µm de grosor. A partir del conjunto laminado se cortan por troquelado los parches individuales.

## ES 2 301 795 T3

Por último, conforme con la invención, es especialmente ventajoso utilizar un sistema terapéutico transdermal a base de silicona que, como componente principal, debe contener al menos un compuesto de silicona resistente a las aminas.

5 Normalmente, el compuesto de silicona es un adhesivo que se adhiere por presión o una mezcla del mismo y forma una matriz en la que se incluyen los otros componentes del TDS. Además de esto, el adhesivo/los adhesivos de preferencia deberían ser farmacéuticamente aceptables, de modo que sean biocompatibles, no sensibilizantes y no irritantes para la piel. Los adhesivos de silicona, particularmente ventajosos para la utilización conforme con la invención deberían satisfacer, además, los siguientes requerimientos:

10

- propiedades adhesivas y cohesivas duraderas en presencia de humedad o sudoración dentro de normales fluctuaciones de temperatura,
- 15 - buena compatibilidad con rotigotina así como con los demás soportes utilizados en la formulación, en particular el adhesivo no debería reaccionar con el grupo amina de la rotigotina.

20 Se ha puesto de manifiesto que los adhesivos que actúan por presión, del tipo que forman una estructura reticulada de resina de polidimetilsiloxano (PDMS) policondensado soluble, en el cual los grupos extremos hidroxi están ocultos, por ejemplo, por grupos trimetilsililo (TMS), son particularmente útiles de conformidad con la invención. Adhesivos preferidos de este tipo son los adhesivos de silicona que actúan por presión BIO-PSA producidos por Dow Corning, en particular las calidades Q7-4201 y Q7-4301. Otros adhesivos de silicona, sin embargo, también se pueden utilizar en igual medida.

25

Por otra parte y preferentemente, conforme a la invención se pone además a disposición, para la misma aplicación, un sistema terapéutico transdermal a base de silicona, que comprende dos o más resinas de silicona como componentes adherentes principales. Puede ser ventajoso que una mezcla de adhesivos de silicona de este tipo comprenda al menos un adhesivo de alta adherencia y por lo menos un adhesivo con capacidad media de adherencia, a fin de garantizar un equilibrio óptimo entre buena adhesión y bajo fluencia en frío. La excesiva fluencia en frío puede conducir a un parche demasiado blando que se adhiere fácilmente al empaquetamiento o a la ropa del paciente. Además de esto, dicha mezcla de adhesivos parece ser particularmente útil para la obtención de un sistema terapéutico transdermal efectivo. Una mezcla de los adhesivos de silicona que actúan por presión, resistentes a la amina, antes mencionados, Q7-4201 (adherencia media) y Q7-4301 (adherencia elevada) en cantidades aproximadamente iguales ha demostrado ser particularmente útil conforme a la invención.

40 En otra forma de ejecución preferida, el sistema terapéutico transdermal a base de silicona comprende un inductor de disolución. Como inductores de disolución se pueden utilizar diferentes substancias semejantes a un agente tensioactivo o anfífilas. Éstas deberían ser farmacéuticamente aceptables y autorizadas para su utilización en medicamentos. Es ventajoso que el inductor de disolución actúe también en el sentido de producir una mejora en la cohesión del sistema terapéutico transdermal. Un ejemplo particularmente preferido de un inductor de disolución de este tipo es polivinilpirrolidona soluble. La polivinilpirrolidona se puede disponer comercialmente, por ejemplo bajo el nombre de marca Kollidon<sup>(R)</sup>(Bayer AG). Otros ejemplos incluyen copolímeros de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerina y ésteres de ácido graso de glicerina o copolímeros de etileno y acetato de vinilo.

45 El sistema terapéutico transdermal a base de silicona contiene menos de 1% en peso de silicatos inorgánicos para la utilización conforme a la invención, lo más preferible es que esté completamente libre de silicatos inorgánicos.

50 El contenido de agua del sistema terapéutico transdermal para la utilización de conformidad con la invención es preferentemente tan bajo que no es necesaria la evaporación del agua durante la producción del TDS. El contenido de agua de un parche recientemente hecho es típicamente menos de 2% en peso y de preferencia es 1% en peso o menos.

55 En una forma de ejecución particularmente preferida conforme a la invención, el sistema terapéutico transdermal presenta una superficie de 10 a 30 cm<sup>2</sup>, de preferencia 5 a 20 cm<sup>2</sup>. Sobre decir, que un TDS que tiene una superficie, por ejemplo, de 20 cm<sup>2</sup> es farmacológicamente equivalente a dos parches de 10 cm<sup>2</sup> o a cuatro parches de 5 cm<sup>2</sup>, que tienen la misma cantidad de medicamento por cm<sup>2</sup>, y puede ser intercambiado por éstos. Por consiguiente, las superficies especificadas en esta solicitud se deben entender como referidas a la superficie total de todos los TDS aplicados simultáneamente a un paciente.

60

La puesta a disposición y aplicación de uno o más sistemas terapéuticos transdermales conformes a la invención tiene la ventaja farmacológica frente a una terapia oral, de que el médico responsable puede valorar la dosis óptima para el paciente de manera relativamente rápida, individual y exacta, por ejemplo aumentando sencillamente el número o tamaño de los parches que se proporcionan al paciente.

65

Si se desea un parche de siete días, son generalmente necesarias cantidades superiores de medicamento. Se comprobó que un contenido de rotigotina en el intervalo de aproximadamente 0,4 a 0,5% en peso es particularmente ventajoso, puesto que aprovecha de manera óptima el medicamento contenido en el TTS, es decir la cantidad de me-

# ES 2 301 795 T3

dicamento que queda en el TTS después de la administración es sólo muy baja. La dosis administrada usando dicho TTS es normalmente el 50% o más de la cantidad de medicamento originalmente contenido en el TTS, y puede ser tan elevada como 80 a 90%.

- 5 El hecho de que el sistema terapéutico transdermal a base de silicona conforme a la invención, descrito, provoque un efecto terapéutico significativo sobre los síntomas del síndrome de las piernas inquietas, incluso en el caso de superficies de 10 a 20 cm<sup>2</sup>, en particular de menos de 10 cm<sup>2</sup>, y con contenidos bajos de medicamento, de aproximadamente 0,4 a 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, en particular de 0,45 g/cm<sup>2</sup>, se debe contemplar como una ventaja adicional de la invención.
- 10 El sistema terapéutico transdermal que se utiliza conforme a la invención es de preferencia un parche con una matriz de adherencia continua, que contiene el medicamento al menos en su parte central. Sin embargo, también los equivalentes transdermales de dichos parches están comprendidos por la invención, es decir, son un forma de ejecución en la que el medicamento se encuentra en una matriz de silicona inerte, pero no adhesiva, en la parte central del TTS y una parte adhesiva se extiende a lo largo de los extremos del parche.
- 15 La invención se refiere, además, a un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de RLS, en el cual un sistema terapéutico transdermal con una superficie de 5 a 20 cm<sup>2</sup> se aplica a un paciente.

20 A continuación se describen con más detalle la invención y la mejor forma de ejecución.

## Ejemplo de ejecución 4

25 Se preparó como sigue un sistema terapéutico transdermal utilizando una combinación de adhesivos de silicona que actúan por presión.

30 Hidrocloruro de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftalenol (150 g de hidrocloruro de rotigotina), se añadió a una solución de 17,05 g de NaOH en 218 g de etanol (96%). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 10 minutos. A continuación se añadieron 23,7 g de solución tampón de fosfato de sodio (8,35 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O y 16,07 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O en 90,3 g de agua). Las sustancias insolubles o precipitadas se separaron de la mezcla por filtración. El filtrado se lavó con 60,4 g de etanol (96%) para obtener una solución de etanol exenta de partículas de rotigotina en forma de base libre.

35 La solución de rotigotina en forma de base libre (346,4 g) en etanol (35% G/G) se mezcló con 36,2 g de etanol (96%). La solución resultante se mezcló hasta quedar homogénea con 109 g de una solución de etanol que contenía 25% en peso de polivinilpirrolidona (KOLLIDÓN<sup>(R)</sup> 90F), 0,077% en peso de solución de bisulfito de sodio líquido (10% en peso), 0,25% en peso de palmitato de ascorbilo y 0,63% en peso de DL-alfa-tocoferol. A la mezcla se añadieron 817,2 g de un adhesivo de silicona de fuerte adherencia, resistente a las aminas (BIO-PSA<sup>(R)</sup> Q7-4301, producido por Dow Corning) (74% en peso de solución en heptano), 851,8 g de un adhesivo de silicona de adherencia media resistente a las aminas (BIO-PSA<sup>(R)</sup> Q7-4201, producido por Dow Corning) (solución al 71% en peso en heptano) y 205,8 g de éter de petróleo (heptano) y todos los componentes se agitaron hasta que se obtuvo una dispersión homogénea.

40 La dispersión se depositó sobre un recubrimiento de poliéster apropiado (SCOTCHPAK<sup>(R)</sup> 1022) utilizando una rasqueta de médico apropiada, y los disolventes se separaron continuamente en una horna de secado a temperaturas de hasta 80°C durante aproximadamente 30 minutos y se obtuvo así una matriz adhesiva que contenía medicamento con un peso de recubrimiento de 50 g/m<sup>2</sup>. La película de matriz seca se laminó con una película de refuerzo de tipo poliéster (SCOTCHPAK<sup>(R)</sup> 1109). Los parches individuales se sacaron por troquelado a partir de los laminados terminados, en los tamaños deseados (por ejemplo, 5 cm<sup>2</sup>, 10 cm<sup>2</sup>, 20 cm<sup>2</sup>, 30 cm<sup>3</sup>) y se sellaron en bolsas bajo corriente de nitrógeno.

45 50 La tabla siguiente muestra la composición en mg/20 cm<sup>2</sup> de un sistema terapéutico transdermal conforme a la invención, que contiene una combinación de PSA de tipo silicona.

55	Componentes de la composición	Cantidad (mg)
	Base de rotigotina	9,00
	Polivinilpirrolidona	2,00
60	Silicona BIO-PSA <sup>(R)</sup> Q7-4301	44,47
	Silicona BIO-PSA <sup>(R)</sup> Q7-4201	44,46
	Palmitato de ascorbilo	0,02
	DL alfa tocoferol	0,05
65	Metabisulfito de sodio	0,0006
	Peso de revestimiento de la matriz	50 g/m <sup>2</sup>

## ES 2 301 795 T3

### Pruebas Clínicas

La rotigotina TDS producida conforme al ejemplo 4 de ejecución se examinó en pruebas clínicas, controladas por placebo, doble ciegas, randomizadas (controladas al azar), en diferentes centros y abarcó, en un estudio de tres ramas 5 con grupos paralelos, 63 pacientes que padecían de enfermedad idiopática media a muy severa del síndrome de las piernas inquietas.

La edad media de los pacientes era 58,3 años de edad. La randomización en los tres grupos de tratamiento se equilibró adecuadamente en relación a género, edad y gravedad de enfermedades anteriores.

10 Los pacientes se trajeron con rotigotina TDS después de una lenta y total finalización de la terapia actual con L-dopa y de una pausa de la terapia (lavado) de  $7 \pm 4$  días.

15 Durante el período de tratamiento de ocho (8) días, los pacientes de un grupo se trajeron con TDS de  $5 \text{ cm}^2$  y los pacientes de otro grupo se trajeron con TDS de  $10 \text{ cm}^2$ . A modo de comparación, los pacientes del grupo de placebo se trajeron con TDS de placebo. Todos los grupos recibieron respectivamente 4 parches como una combinación de parches verdaderos y placebo. De esta forma, el primer grupo recibió una combinación de dos parches verdaderos de  $2,5 \text{ cm}^2$  y dos parches de placebo y el segundo grupo recibió cuatro parches verdaderos de  $2,5 \text{ cm}^2$ . El grupo de placebo recibió cuatro parches de placebo. Un TDS de  $2,5 \text{ cm}^2$  comprendía una cantidad de rotigotina de 1,125 mg. Por lo tanto,  $5 \text{ cm}^2$  contenían una cantidad de rotigotina de 2,25 mg y un TDS de  $10 \text{ cm}^2$  contenía 4,5 mg. A lo largo de 24 horas se administraron a cada uno de los paciente a partir de los TDS correspondientes antes mencionados que 20 contenían principio activo, aproximadamente 50% del principio activo (dosis aparente) de rotigotina.

25 Se puso de manifiesto que ya después de una (1) semana se alcanzó un alivio efectivo de los síntomas del síndrome de las piernas inquietas en pacientes que sufren de esta enfermedad. Los pacientes en ese momento no estaban recibiendo ningún otro medicamento efectivos contra RLS.

30 Como resultado de la efectividad primaria previamente especificada, las actividades de la vida cotidiana y la motilidad cambiaron según la Escala de Clasificación del Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de las Piernas Inquietas (IRLSSG), generalmente aceptada, entre el valor inicial y la evaluación de tratamiento final (8º día).

A base de 10 preguntas la IRLSSG mide y clasifica en categorías los siguientes parámetros clínicos en pacientes con síndrome de las piernas inquietas.

35 1. En conjunto, ¿cómo clasificaría su régimen de dolencias de RLS en sus brazos o piernas?

0 = ninguno = sin síntomas

1 = suave

40 2 = moderado

3 = considerable

4 = síntomas muy graves

45 2. En conjunto, ¿cómo clasificaría su necesidad de tener que moverse debido a sus síntomas de RLS?

0 = ninguna

1 = suave

50 2 = moderada

3 = considerable

55 4 = elevada

3. En conjunto ¿cuánto alivio de su dolencia de RLS en brazos o piernas obtuvo por moverse?

60 0 = no había dolencias de RSL que aliviar

1 = completo o casi completo

2 = moderado

65 3 = ligero

4 = ninguno

## ES 2 301 795 T3

4. ¿En qué medida fue perturbado su sueño debido a sus síntomas de RLS?

0 = absolutamente en ninguna

5 1 = ligera

2 = moderada

10 3 = considerable

4 = elevada

5. ¿Cómo se encontraba de cansado o adormilado durante el día debido a sus dolencias de RLS?

15 0 = nada

1 = ligeramente

20 2 = moderadamente

3 = considerablemente

4 = mucho

25 6. ¿Cómo eran de fuertes sus dolencias de RLS en conjunto?

0 = no existían

30 1 = ligeras

2 = moderadas

3 = considerables

35 4 = graves

7. ¿Con qué frecuencia aparecían sus dolencias de RLS?

0 = nunca

40 1 = ocasionalmente (es decir 1 día de los últimos 7 días)

2 = algunas veces (es decir 2 a 3 días de los 7 últimos días)

45 3 = frecuentemente (es decir, 4 a 5 días de los últimos 7 días)

4 = muy frecuentemente (es decir, 6 a 7 de los últimos 7 días)

8. Cuando tenía síntomas de RLS, ¿cómo eran de fuertes por término medio?

50 0 = no existían

1 = ligeros (es decir, menos de 1 hora en las 24 horas del día)

55 2 = moderados (es decir, durante 1 a 3 horas en las 24 horas del día)

3 = considerables (es decir, durante 3 a 8 horas en las 24 horas del día).

4 = graves (es decir, durante 8 o más horas en las 24 horas del día).

60 9. En conjunto, ¿cómo ha afectado sus síntomas de RLS la capacidad de llevar a cabo sus actividades diarias, por ejemplo llevar una vida de familia, privada, académica o de trabajo satisfactoria?

0 = nada

65 1 = ligeramente

2 = moderadamente

## ES 2 301 795 T3

3 = considerablemente

4 = mucho

5 10. ¿Cómo han perjudicado sus dolencias de RLS su estado de ánimo, por ejemplo estuvo furioso, deprimido, triste, ansioso o irritable?

0 = nada

10 1 = ligeramente

2 = moderadamente

15 3 = considerablemente

4 = mucho

La evaluación total de IRLSSG se determina a partir de los valores individuales como sigue:

20 Primeramente, se determina un valor inicial para cada paciente que participa en el estudio. Esto se hace sumando los respectivos valores de los parámetros de IRLSSG en el día 0, es decir, antes del tratamiento. Los valores de IRLSSG durante el curso del tratamiento se comparan después con este valor inicial y se registran los cambios con respecto al valor inicial. Finalmente, se determina la mejora media del valor de IRLSSG en el día 8º en relación con 25 el valor inicial, tomando el promedio de todas las personas de prueba. El valor resultante se denomina FAS (tanda de análisis completa), variación media randomizada del valor inicial de la evaluación conjunta del IRLSSG. La expresión "randomizado" señala el hecho de que los pacientes fueron distribuidos previamente al azar de modo doble-ciego con respecto a las diferentes dosis previamente especificadas.

30 A partir de los pacientes que sufren de la enfermedad de síndrome de las piernas inquietas, se sabe que experimentan un efecto placebo relativamente fuerte, es decir que incluso en el caso de un tratamiento de placebo, hasta cierto punto mejoran los valores de IRLSSG de los pacientes con síndrome de piernas inquietas. Por lo tanto, es importante comparar cualquier efecto del tratamiento con medicamentos, con la evaluación de la mejora de IRLSSG lograda con un tratamiento de placebo durante un mismo período. Por lo tanto, el enjuiciamiento final de la mejora se lleva a cabo 35 en comparación con el efecto de un tratamiento de placebo durante el mismo período.

### *Resultados*

40 Hubo una mejora significativa, dependiente de la dosis, de los valores de IRLSSG entre el valor inicial y el de 8 días después de la aplicación de un TDS conforme con la invención. En comparación con el grupo de placebo, en particular el grupo tratado con un TDS que tiene una cantidad de rotigotina de 4,5 mg (dosis aparente 2,25 mg) mostró valores de IRLSSG en particular terapéuticamente favorables. Este resultado se puede ver en la siguiente tabla.

	Tamaño del parche (TDS)	Cantidad de rotigotina	Reducción del valor de IRLSSG en comparación con el tratamiento con Placebo, en el 8º día	p (unilateral)
50	5 cm <sup>2</sup>	2,25 mg	3,6	0,09
55	10 cm <sup>2</sup>	4,5 mg	6,3	0,04

60 El valor denominado como "p" en la tabla anterior representa el valor p unilateral obtenido por enjuiciamiento estadística de los datos de prueba.

65 Al final del tratamiento de ocho días, los dos grupos de pacientes informaron que casi todos los síntomas subjetivos tales como hormigueo, calambres, dolores en las piernas, inquietud de las piernas durante la noche y las perturbaciones de conciliar el sueño y de un sueño continuo, ya no existían o se había reducido hasta un mínimo tolerable, de modo que su calidad de vida diaria ya no estaba afectada negativamente.

## ES 2 301 795 T3

Los pacientes informaron, además, que en su caso, dependiendo de la dosis del principio activo rotigotina administrada, sólamente sufrían un cansancio muy suave o no sufrían en absoluto de cansancio durante el día, ni de náuseas, mareos, vómitos o insomnio, etc.

- 5 La rotigotina fue generalmente bien tolerada cuando se administró usando los TDS de conformidad con la invención.

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación generalmente fueron muy suaves.

### 10 Conclusiones

Los resultados anteriores muestran por primera vez en un estudio ciego doble controlado con placebo, que un agonista de dopamina (rotigotina) administrado transdermalmente una vez al día presenta una mejora clínica evidente en pacientes con síndrome de piernas inquietas en estados medios a severos, y es bien tolerado. Una ventaja de este medicamento se pudo comprobar particularmente en pacientes cuyos síntomas de RLS se presentaban más intensamente durante el dfa.

Hasta la fecha no se había podido lograr dicho resultado con medicamentos administrados oralmente en una monoterapia, por lo que ya se puede considerar un éxito una mejora en el valor IRLSSG de 2, en comparación con el placebo. Una mejora de más de 3 o, respectivamente, 6 o más unidades, constituye, por lo tanto, un avance terapéutico aún mayor y, por consiguiente, es preferible conforme a la invención.

### Estudio de largo tiempo

- 25 Se llevó a cabo un estudio de largo tiempo durante cuatro (4) meses o 120 días, manteniendo el modelo de examen clínico antes mencionado.

Se utilizaron nuevamente los TDS de rotigotina preparados de conformidad con el ejemplo de ejecución 4.

30 El estudio se llevó a cabo de manera controlada por placebo, ciega doble y randomizada (controlada al azar) como un estudio de tres ramas con grupos paralelos de doce (12) pacientes que sufren de afecciones idiopáticas medianas y muy severas del síndrome de las piernas inquietas.

35 La edad media de los pacientes era de 60 años. La randomización en los tres grupos de tratamiento se equilibró adecuadamente con respecto a género, edad y gravedad de enfermedades anteriores.

Los pacientes se trajeron con TDS de rotigotina después de una lenta y total finalización de la terapia actual con L-Dopa y de una pausa de la terapia (lavado) de  $8 \pm 4$  días.

40 Durante el periodo de tratamiento de cuatro (4) meses, los pacientes de un grupo se trajeron con TDS de  $5 \text{ cm}^2$ , los pacientes de otro grupo se trajeron con TDS de  $10 \text{ cm}^2$  y a modo de comparación, los pacientes del grupo de placebo se trajeron con TDS de placebo. Los TDS de  $5 \text{ cm}^2$  tenían una cantidad de rotigotina de 2,25 mg y los TDS de  $10 \text{ cm}^2$  una cantidad de 4,5 mg. En el espacio de 24 horas, a partir de los respectivos TDS con contenido de principio activo citados anteriormente, se administró a cada uno de los pacientes el 50% (dosis aparente) del principio activo rotigotina.

45 Se puso de manifiesto que ya después de una (1) semana se conseguía un alivio efectivo de los síntomas del síndrome de las piernas inquietas en pacientes que sufren de esta enfermedad. Los pacientes no recibían en aquel momento ningún otro medicamento efectivo contra RLS.

50 Como resultado de la efectividad primaria previamente especificada, las actividades de la vida cotidiana y la movilidad cambiaron, según la Escala de Clasificación del Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de las Piernas Inquietas (IRLSSG), generalmente aceptada, entre el valor inicial y la evaluación de tratamiento final (día 120).

55 Como se ha descrito más arriba, a base de 10 preguntas la IRLSSG mide y clasifica en categorías los parámetros clínicos en pacientes con síndrome de las piernas inquietas.

### Resultados

Hubo una mejora significativa, dependiente de la dosis, de los valores de IRLSSG entre el valor inicial y el de 60 120 días después de la aplicación de un TDS conforme con la invención. En comparación con el grupo de placebo, en particular el grupo tratado con un TDS que tiene una cantidad de rotigotina de 4,5 mg (dosis aparente 2,25 mg) mostró valores de IRLSSG en particular terapéuticamente favorables.

65 Al final del tratamiento de 120 días, los dos grupos de pacientes informaron que todos los síntomas subjetivos, las perturbaciones para conciliar el sueño y para un sueño continuo, ya no existían o se había reducido hasta un mínimo, de modo que su calidad de vida diaria ya no estaba afectada negativamente. No hubo un aumento significativo. Los valores de IRLSSG en el grupo tratado con un TDS que tenía 2,25 mg de rotigotina fue 12,8 y fue 15,7 en el grupo tratado con un TDS que tenía 4,5 mg de rotigotina.

## ES 2 301 795 T3

Los pacientes informaron, además, que en su caso, dependiendo de la dosis del principio activo rotigotina administrada durante el tiempo de tratamiento no se presentaba ningún cansancio o tan sólo muy ligero durante el día, ni náuseas, mareos, vómitos o insomnio, etc.

5 La rotigotina fue generalmente bien tolerada cuando se administraba utilizando los TDS de conformidad con la invención.

Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación generalmente fueron muy suaves. Cuando fue necesario, el  
10 TDS se aplicó en un lugar diferente en la piel. El lugar anterior de aplicación se recuperó rápidamente y se pudo utilizar para un tratamiento adicional.

### *Conclusiones finales*

Los resultados anteriores muestran por primera vez en un estudio ciego doble controlado con placebo, que un  
15 agonista de dopamina (rotigotina) administrado transdermalmente una vez al día presenta una mejora clínica evidente, con buena tolerancia y seguridad, en pacientes con la enfermedad de las piernas inquietas en estados medios y graves. Hasta la fecha no se había podido lograr dicho resultado con medicamentos oralmente administrados en una monoterapia, por lo que ya se puede considerar un éxito una mejora en el valor IRLSSG de 2 en comparación con el placebo.  
20 Una mejora de 10 o más unidades, constituye, por lo tanto, un avance terapéutico aún mayor y, por consiguiente, es preferible conforme a la invención.

El estudio muestra particularmente la efectividad de la forma de administración conforme a la invención para aliviar la enfermedad en pacientes que sufren de RLS, en los cuales se había observado un aumento de los trastornos de RLS debido a otra medicación.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Utilización de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol para la preparación de un medicamento para el tratamiento transepitelial del Síndrome de las Piernas Inquietas.
- 5 2. La utilización de conformidad según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el medicamento es apropiado para administrar 0,5 a 10 mg de principio activo por día.
- 10 3. La utilización según la reivindicación 1 o 2, comprendiendo el medicamento un sistema terapéutico transdermal (TDS) que contiene una capa de refuerzo inerte frente a los componentes de la matriz, una capa de matriz autoadhesivo que contiene (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, y una a película protectora que se retira antes de su uso, **caracterizada** porque la capa de matriz:
- 15 a) contiene, como base, un adhesivo polimérico a base de acrilato o, respectivamente, silicona, no acuoso,
- b) posee una solubilidad de la base libre (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol de ≥ 5% (g/g), y
- 20 c) la base libre contiene (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en una cantidad efectiva.
4. La utilización según la reivindicación 3, **caracterizada** porque la matriz contiene < 0,5% (g/g) de partículas de silicato inorgánico.
- 25 5. La utilización según la reivindicación 3, **caracterizada** porque la matriz contiene <0,05% (g/g) de partículas de silicato inorgánico.
6. La utilización según la reivindicación 3, conteniendo el adhesivo polimérico a base de acrilato al menos dos de los siguientes monómeros:
- 30 ácido acrílico, acrilamida, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de octilo, acrilato de butilo, metilacrilato, acrilato de glicidilo, ácido metacrílico, metacrilamida, hexilmethylacrilato, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de octilo, metacrilato de metilo, metacrilato de glicidilo, acetato de vinilo o vinilpirrolidona.
- 35 7. La utilización según la reivindicación 3, conteniendo el adhesivo polimérico a base de silicona aditivos para mejorar la solubilidad de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en forma de polímeros hidrofílicos o glicerina o derivados de glicerina.
- 40 8. La utilización según la reivindicación 6 o 7, estando contenido el (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en el adhesivo polimérico a base de acrilato en una concentración de 10 a 35% (g/g) o en el adhesivo polimérico a base de silicona en una concentración de 5 a 40% (g/g).
- 45 9. La utilización según la reivindicación 8, conteniendo el TDS sustancias que mejoran la permeabilidad de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol en la piel humana, seleccionadas del grupo de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, amidas de ácido graso, glicerina o derivados de la misma, N-metilpirrolidona, terpenos o derivados de terpeno.
- 50 10. La utilización según la reivindicación 9, en donde la sustancia que fomenta la permeabilidad es ácido oleico o alcohol olefílico.
11. La utilización según la reivindicación 7, en donde el polímero hidrofílico es polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polietilenglicol, polipropilenglicol o un copolímero de etileno y acetato de vinilo.
- 55 12. La utilización según la reivindicación 11, en donde el polímero hidrofílico es polivinilpirrolidona soluble y está contenido en una concentración de 1,5 a 5% (g/g) en la capa de matriz que contiene principio activo.
13. La utilización según la reivindicación 3, comprendiendo el TDS una mezcla de al menos un adhesivo de silicona de alta capacidad adhesiva y al menos un adhesivo de silicona de capacidad adhesiva media.
- 60 14. La utilización según la reivindicación 13, comprendiendo además el TDS un inductor de disolución.
15. La utilización según la reivindicación 14, siendo el inductor de disolución polivinilpirrolidona soluble.
- 65 16. La utilización según una de las reivindicaciones 13 a 15, conteniendo el TDS menos de 1% en peso de silicatos inorgánicos.

## ES 2 301 795 T3

17. La utilización según la reivindicación 16, estando el TDS exento de silicatos inorgánicos.

18. La utilización según la reivindicación 3, en donde el TDS tiene un tamaño de 5 a 20 cm<sup>2</sup> y contiene 0,4 a 0,5 mg/cm<sup>2</sup> de rotigotina como componente activo en su matriz, que comprende principalmente una mezcla de al menos 5 dos adhesivos de silicona resistentes a las aminas.

19. La utilización de un sistema terapéutico transdermal a base de silicona que tiene una superficie de 5 a 20 cm<sup>2</sup> y que contiene 0,1 a 3,15 mg/cm<sup>2</sup> de rotigotina como componente activo para la preparación de un medicamento contra el Síndrome de las Piernas Inquietas que, conforme con la Escala de Clasificación del Grupo Internacional de Estudio 10 del Síndrome de las Pierna Inquietas (IRLSSG), conduce a una mejora de 2 unidades o más en pacientes humanos que sufren de Síndrome de las Piernas Inquietas, en comparación con un tratamiento de placebo después de al menos ocho días de aplicación.

20. El método para el tratamiento de Síndrome de Pierna Temblorosa aplicando un sistema terapéutico transdermal 15 que tiene una área superficial de 5 a 20 cm<sup>2</sup> y que contiene 0,1 a 3,15 mg/cm<sup>2</sup> de rotigotina como el componente activo a un paciente que sufre de esta enfermedad, que, de conformidad con el Escala de Clasificación de Grupo de Estudio de Síndrome de las piernas inquietas conduce a una mejora en la condición del paciente de aproximadamente 2 unidades o más, en comparación con un tratamiento de placebo después de un período de 8 días.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65