



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 344 782**

⑤① Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **02735338 .2**
⑨⑥ Fecha de presentación : **06.05.2002**
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1392256**
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

⑤④ Título: **Sistema terapéutico transdérmico mejorado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.**

③⑩ Prioridad: **08.05.2001 EP 01111110**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.09.2010

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.09.2010

⑦③ Titular/es: **UCB Pharma GmbH**
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE
LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.

⑦② Inventor/es: **Lauterbach, Thomas;**
Schacht, Dietrich, Wilhelm;
Wolff, Hans-Michael y
Müller, Walter

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

ES 2 344 782 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).

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico mejorado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un Sistema Terapéutico Transdérmico (TTS) para suministrar el agonista del receptor de dopamina rotigotina en una cantidad suficiente y a una velocidad suficiente para proporcionar tratamiento terapéuticamente eficaz o alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

10 Antecedentes técnicos

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

La Enfermedad de Parkinson es fundamentalmente una enfermedad de la edad madura y más avanzada, y afecta por igual a hombres y a mujeres. La tasa máxima de aparición de la Enfermedad de Parkinson está en el grupo de edad de alrededor de 70 años, en el que la Enfermedad de Parkinson existe en 1,5 a 2,5% de dicha población. La edad media en el comienzo está entre 58 y 62 años de edad, y la mayoría de los pacientes desarrollan la Enfermedad de Parkinson entre las edades de 50 y 79 años. Sólo en los Estados Unidos hay aproximadamente 800.000 personas que padecen la Enfermedad de Parkinson.

Las deficiencias motoras tempranas de la Enfermedad de Parkinson se pueden atribuir a una degeneración incipiente de las células negras liberadoras de dopamina. Esta degeneración neuronal produce un defecto en la ruta dopaminérgica que conecta la sustancia negra con el cuerpo estriado. A medida que la enfermedad progresa, se pueden desarrollar anomalías motoras, neurovegetativas, y mentales rebeldes, lo que implica que hay una degeneración progresiva de los mecanismos de los receptores del cuerpo estriado.

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

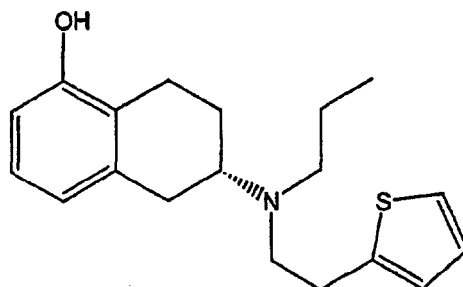
El tratamiento de la Enfermedad de Parkinson se ha intentado, entre otros, con L-dopa (levodopa), que constituye todavía el patrón oro para la terapia de la Enfermedad de Parkinson. La levodopa atraviesa la barrera hematoencefálica como precursor de la dopamina, y se convierte luego en dopamina en el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

Adicionalmente, un inconveniente importante de las terapias utilizadas en la actualidad para la Enfermedad de Parkinson es la manifestación final del "síndrome de fluctuación", que da como resultado estados de "todo o nada" caracterizados por periodos alternos de "movilidad" ("on") de la movilidad con discinesias y periodos de "inmovilidad" ("off") con hipocinesia o acinesia. Los pacientes que exhiben fenómenos oscilantes al azar ("on-off") con terapia oral contra el parkinson tienen una respuesta beneficiosa predecible a la administración por vía intravenosa de L-dopa y otros agonistas de la dopamina, sugiriendo que las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de fármaco son responsables de los fenómenos "on-off". La frecuencia de fluctuaciones "on-off" se ha mejorado también por infusiones continuas de los agonistas del receptor de dopamina apomorfin y lisurida. Sin embargo, este modo de administración es incómodo. Por esta razón, son beneficiosos otros modos de administración que proporcionan un nivel en plasma más constante, tales como la administración tópica, y se han propuesto en el pasado.

Como se ha mencionado arriba, un enfoque de tratamiento para la Enfermedad de Parkinson implica los agonistas de los receptores de dopamina. Los agonistas de los receptores de dopamina (a los que se hace referencia también a veces como agonistas de dopamina) son sustancias que, si bien son estructuralmente diferentes de la dopamina, se unen a diferentes subtipos de receptores de dopamina y desencadenan un efecto que es comparable al de la dopamina. Debido a los reducidos efectos secundarios, es ventajoso en el caso en que las sustancias se unen selectivamente a un subgrupo de receptores de dopamina, a saber, los receptores D2.

ES 2 344 782 T3

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



Hasta la fecha, se han descrito diversos sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) para la administración de rotigotina. El documento WO 94/07468 describe un sistema terapéutico transdérmico que contiene hidrocloreto de rotigotina como sustancia activa en una matriz de dos fases que está formada esencialmente por un material polímero hidrófobo como la fase continua y una fase hidrófila dispersa contenida en ella y que contiene principalmente el fármaco y sílice hidratada. La sílice mejora la carga máxima posible del TTS con la sal hidrófila. Además, la formulación del documento WO 94/07468 contiene usualmente disolventes hidrófobos adicionales, sustancias promotoras de la permeación, agentes dispersantes y, en particular, un emulsionante que es necesario para emulsionar la disolución acuosa del principio activo en la fase lipófila del polímero. Se ha ensayado un TTS, preparado usando un sistema de este tipo, en individuos sanos y pacientes de Parkinson. Los niveles medios de fármaco en plasma obtenidos usando este sistema fueron aproximadamente 0,15 ng/ml con un parche de 20 cm² que contenía 10 mg de rotigotina. Este nivel se debe de considerar como demasiado bajo para lograr un tratamiento o alivio realmente eficaz de los síntomas relacionados con la Enfermedad de Parkinson.

En el documento WO 99/49852 se han descrito diversos sistemas terapéuticos transdérmicos adicionales. El TTS utilizado en esta solicitud de patente comprende una capa reforzante, inerte con respecto a los constituyentes de la matriz, una capa de matriz auto-adhesiva que contiene una cantidad eficaz de rotigotina o hidrocloreto de rotigotina, y una película protectora que debe separarse antes del uso. El sistema de matriz está compuesto de un sistema de adhesivo polimérico no acuoso, basado en acrilato o silicona, con una solubilidad de rotigotina de al menos 5% p/p. Dicha matriz está esencialmente exenta de partículas inorgánicas de silicato. En los Ejemplos 1 y 2 y en la Figura 1 del documento WO 99/49852 se comparan dos sistemas terapéuticos transdérmicos. Están basados en adhesivos de acrilato o silicona, respectivamente. La Figura 1 de WO 99/49852 muestra que un parche de silicona libera aproximadamente la misma cantidad de principio activo a través de la piel que un parche de acrilato. Esto se ha demostrado por los caudales de fármaco prácticamente idénticos en un modelo *in vitro*, independientes del sistema de ensayo de adhesivo empleado. Por lo tanto, se esperaba un caudal idéntico a través de la piel humana.

Debe indicarse que el contenido de fármaco del parche de silicona usado en WO 99/49852 era menor que el contenido de fármaco del parche de acrilato. Sin embargo, esto refleja meramente la diferencia en solubilidad del fármaco en los adhesivos poliméricos de silicona y acrilato respectivos usados en los Ejemplos 1 y 2, respectivamente. El TTS usado en ambos ejemplos contenía el fármaco a aproximadamente su solubilidad de saturación en los sistemas de adhesivos respectivos. Si bien el sistema de acrilato es capaz de disolver más fármaco que el sistema de silicona, la silicona a su vez permite una mejor liberación del fármaco a la piel. Dado que estos dos efectos se compensan entre sí, se ha creído que los sistemas de acrilato y silicona tal como se usan en WO 99/49852 son aproximadamente equivalentes en los niveles de fármaco en plasma obtenibles y, por tanto, en eficacia terapéutica.

Considerando las experiencias más bien desalentadoras alcanzadas con la formulación de silicona de WO 94/07568, el TTS basado en acrilato del Ejemplo 1 de WO 99/49852 se sometió a ensayos clínicos (estudios de seguridad y farmacocinéticos). El flujo medio uniforme a través de piel humana *in vitro* de este TTS ascendió a 15,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Sin embargo, resultó que los niveles en plasma obtenidos usando este TTS eran todavía insatisfactorios y demasiado bajos para permitir un tratamiento realmente eficaz de la Enfermedad de Parkinson. Un parche de 30 mg (20 cm²) producía solamente una concentración máxima media en plasma de 0,12 ng/ml, mientras que un parche de 5 cm² que contenía 7,5 mg producía una concentración máxima media en plasma de 0,068 ng/ml. De nuevo, dichos valores deben considerarse como demasiados bajos para proporcionar un progreso terapéutico real en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Así pues, en resumen, tanto el parche de silicona de 20 cm² de WO 94/07468 como el parche de acrilato de 20 cm² de WO 99/49852 no lograron alcanzar niveles suficientes de fármaco en plasma para proporcionar una eficacia terapéutica satisfactoria.

A la vista de estas experiencias, ha resultado sumamente sorprendente que un sistema terapéutico transdérmico que contiene rotigotina en forma de base libre en una matriz de silicona pudiera no sólo proporcionar niveles de rotigotina en plasma inesperadamente altos sino también un progreso terapéutico significativo en el tratamiento transdérmico de la Enfermedad de Parkinson. En particular, ha resultado inesperado que un sistema terapéutico transdérmico que tiene un tamaño tan pequeño como 10 ó 20 cm² pudiera proporcionar un tratamiento eficaz de la Enfermedad de Parkinson en un estudio clínico controlado con placebo, como se indica por una mejora en la Escala de Evaluación Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) de 2 o más comparado con un tratamiento con placebo. En el contexto de la presente solicitud, “tratamiento con placebo” se refiere a un tratamiento con un sistema terapéutico transdérmico de composición cualitativa idéntica y de acuerdo con el mismo régimen de terapia, pero en el cual se ha omitido el ingrediente activo (rotigotina) en el sistema terapéutico transdérmico.

Debe entenderse que el término “tratamiento” en el contexto de esta solicitud tiene por objeto designar un tratamiento o alivio de los síntomas de la Enfermedad de Parkinson, en lugar de un tratamiento causal real de la Enfermedad de Parkinson que conduzca a una curación completa.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un sistema terapéutico transdérmico a base de silicona que comprende una mezcla de al menos un adhesivo de contacto de silicona de alta adherencia y al menos uno de adherencia media que tiene un área de 10 a 40 cm² y que contiene 0,1 a 3,15 mg/cm² de rotigotina en forma de base libre como ingrediente activo, en el que el sistema terapéutico transdérmico a base de silicona es adecuado para efectuar una mejora, comparada con un tratamiento con placebo, del estado de pacientes de Parkinson humanos, medida de acuerdo con la Escala de Evaluación Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) partes II y III, de 2 o más unidades después de la administración durante un periodo de tiempo de al menos 7 semanas, preferiblemente al menos 11 semanas.

El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona contiene una mezcla de al menos un adhesivo de contacto de silicona de alta adherencia y al menos uno de adherencia media como componente principal. Usualmente, el compuesto de silicona formará una matriz en la cual están embebidos los otros componentes del TTS. Además, el o los adhesivos debería(n) ser con preferencia farmacéuticamente aceptable(s), en el sentido de que sea (son) biocompatible(s), no sensibilizante(s) y no irritante(s) para la piel. Los adhesivos de silicona particularmente ventajosos para uso en la presente invención deberían cumplir además los requisitos siguientes:

- propiedades adhesivas y cohesivas retenidas en presencia de humedad o transpiración, dentro de las variaciones normales de temperatura,
- compatibilidad satisfactoria con la rotigotina así como con los excipientes adicionales usados en la formulación; en particular, el adhesivo no debería reaccionar con el grupo amino contenido en la rotigotina.

Se ha demostrado que los adhesivos de contacto del tipo que forman un retículo soluble policondensado de polidimetilsiloxano (PDMS)/resina, en el cual los grupos terminales hidroxilo están protegidos terminalmente con, por ejemplo, grupos trimetilsililo (TMS), son particularmente útiles en la práctica de la presente invención. Adhesivos preferidos de esta clase son los adhesivos de contacto de silicona BIO-PSA fabricados por Dow Corning, particularmente las calidades Q7-4201 y Q7-4301. Sin embargo, se pueden usar igualmente otros aditivos de silicona.

Una mezcla de adhesivos de silicona de este tipo que comprende al menos un adhesivo de adherencia alta y al menos uno de adherencia media proporciona el balance óptimo entre adhesión satisfactoria y fluencia reducida en frío. Una fluencia en frío excesiva puede dar como resultado un parche demasiado blando que se adhiere fácilmente al envase o a las prendas de vestir del paciente. Además, una mezcla de adhesivos de este tipo es particularmente útil para obtener un sistema terapéutico transdérmico eficaz. Una mezcla de los adhesivos de contacto de silicona resistentes a las aminas Q7-4201 (adherencia media) y Q7-4301 (adherencia alta) mencionados anteriormente, en cantidades aproximadamente iguales, demostró ser particularmente útil en la práctica de esta invención.

En una realización preferida adicional, el sistema terapéutico transdérmico a base de silicona incluye adicionalmente un solubilizador. Como solubilizadores se pueden usar varias sustancias semejantes a agentes tensioactivos o anfífilas. Dichas sustancias deben ser farmacéuticamente aceptables y estar autorizadas para uso en medicamentos. Es ventajoso que el solubilizador actúe también para mejorar la cohesión del sistema terapéutico transdérmico. Un ejemplo particularmente preferido de un solubilizador de este tipo es la polivinilpirrolidona soluble.

La polivinilpirrolidona está disponible comercialmente, v.g., bajo la marca comercial Kollidon® (Bayer AG). Otros ejemplos incluyen copolímeros de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol y ésteres de ácidos grasos con glicerol, o copolímeros de etileno y acetato de vinilo.

El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona para uso de acuerdo con la presente invención contiene preferiblemente menos de 1% en peso de silicatos inorgánicos, y de modo más preferible está totalmente exento de silicatos inorgánicos.

ES 2 344 782 T3

El contenido de agua en los sistemas terapéuticos transdérmicos para uso en la presente invención es preferiblemente lo bastante bajo para que no sea necesaria evaporación alguna de agua durante la preparación del TTS. Típicamente, el contenido de agua en un parche recién preparado es inferior a 2%, más preferiblemente 1% o menor.

5 En una realización particularmente preferida de la presente invención, el sistema terapéutico transdérmico tiene un área superficial de 10 a 30 cm², más preferiblemente 20 a 30 cm². Es innecesario decir que un TTS que tenga un área superficial de, por ejemplo, 20 cm² es farmacológicamente equivalente a y puede intercambiarse por dos parches de 10 cm² o cuatro parches de 5 cm² que tengan el mismo contenido de fármaco por cm². Así, debe entenderse que las áreas superficiales que se indican en esta solicitud se refieren a la superficie total de todos los TTS administrados
10 simultáneamente a un paciente.

La dispensación y aplicación de uno o varios sistemas terapéuticos transdérmicos de acuerdo con la invención tiene la ventaja farmacológica sobre la terapia oral de que el médico que tiene a su cargo el tratamiento puede valorar la dosis óptima para el paciente individual con relativa rapidez y exactitud, v.g. aumentando simplemente el número o
15 tamaño de parches administrados al paciente. Así pues, la dosificación individual óptima puede determinarse a menudo después de un periodo de tiempo de sólo aproximadamente 3 semanas con bajos efectos secundarios.

Un contenido preferido de rotigotina por parche está comprendido en el intervalo de 0,1 a 2,0 mg/cm². Son todavía más preferidos contenidos de 0,4 a 1,5 mg de rotigotina por cm². Si se desea un parche de 7 días, se requerirán
20 generalmente contenidos de fármaco mayores. Se ha encontrado que un contenido de rotigotina en el intervalo de aproximadamente 0,4 a 0,5% en peso es particularmente ventajoso en el sentido de que proporciona el uso óptimo del fármaco contenido en el TTS, es decir, que existe sólo un contenido residual de fármaco muy pequeño en el TTS después de la administración. La dosis aparente administrada usando un TTS de este tipo es usualmente 50% o más, y puede ser tan alta como 80-90% de la cantidad de fármaco contenida originalmente en el TTS.

25 El hecho de que el sistema terapéutico transdérmico a base de silicona de acuerdo con esta invención sea capaz de proporcionar un efecto terapéutico significativo contra los síntomas de la Enfermedad de Parkinson incluso para áreas superficiales de 10 a 30 cm² y particularmente tan pequeñas como 10 ó 20 cm², y con bajos contenidos de fármaco de aproximadamente 0,4 a 0,5 mg/cm², en particular aproximadamente 0,45 g/cm², debe considerarse como una ventaja particular adicional proporcionada por la presente invención.
30

El sistema terapéutico transdérmico de la presente invención es usualmente un parche que tiene una matriz adhesiva continua en al menos su porción central que contiene el fármaco. Sin embargo, equivalentes transdérmicos a tales parches están comprendidos igualmente por la presente invención, v.g. una realización en la cual el fármaco se
35 encuentra en una matriz de silicona inerte no adhesiva en la porción central del TTS y está rodeado por una porción adhesiva a lo largo de los bordes del parche.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere al uso de un sistema terapéutico transdérmico a base de silicona que tiene un área de 10 a 40 cm² y que contiene 0,1 a 3,15 mg/cm² de rotigotina como ingrediente activo, para
40 preparación como medicamento contra el parkinson que mejora el estado del paciente, medido de acuerdo con la Escala de Evaluación Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) partes II y III, frente al tratamiento con placebo, de aproximadamente 2 o más unidades a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 7 semanas de administración. Se ha demostrado asimismo el mantenimiento de esta mejora de puntuación de UPDRS durante un periodo de hasta 7 semanas. Así pues, la mejora de la puntuación UPDRS (partes II + III) sobre el placebo de al menos 2 unidades después
45 de la administración durante 7, preferiblemente 11 semanas, constituye un aspecto particularmente beneficioso de la presente invención.

A no ser que se indique expresamente otra cosa, cualesquiera referencias a rotigotina en el contexto de esta invención y las reivindicaciones de la presente solicitud significan rotigotina en la forma de su base libre. En algunos
50 casos, pueden estar contenidas trazas de hidrocloreto de rotigotina en la rotigotina, pero estas trazas no exceden típicamente de 5% en peso, basado en la cantidad de la base libre. De modo más preferible, el contenido de impurezas de hidrocloreto debe ser menor que 2% en peso, aún más preferiblemente menor que 1%, y muy preferiblemente la rotigotina utilizada en la presente invención contiene menos de 0,1% en peso o no contiene en absoluto impurezas de hidrocloreto.
55

Pruebas clínicas amplias usando el sistema terapéutico transdérmico descrito en esta memoria han demostrado que es posible, sorprendentemente, alcanzar y garantizar una estimulación constante de los receptores de dopamina de los
60 pacientes de Parkinson, dando como resultado una mejora notable en la UPDRS clínicamente relevante durante un periodo de tiempo de al menos 7 semanas. De un modo más específico, los estudios clínicos usando un parche de acuerdo con el ejemplo de preparación que se da en esta memoria han dado como resultado las mejoras siguientes en la puntuación de FAS UPDRS (parte II y III) después de la administración durante 11 semanas:

65

ES 2 344 782 T3

Tamaño del parche	Cantidad de rotigotina	Mejora en UPDRS con respecto al tratamiento con placebo	P (de un solo lado)
10 cm ²	4,5 mg	-2,148	0,0393
20 cm ²	9,0 mg	-3,123	0,0063
30 cm ²	13,5 mg	-4,909	0,0000
40 cm ²	18,0 mg	-5,035	0,0000

La abreviatura FAS significa "Full Analysis Set" ("Conjunto de Análisis Completo"), y designa así un análisis que incluye todos los pacientes que se incluyeron en el estudio. La puntuación de UPDRS y el diseño del estudio se explican con mayor detalle en el Ejemplo de Pruebas Clínicas más adelante. La Fig. 1 es un gráfico que ilustra el cambio medio con respecto a la línea base en las puntuaciones totales de UPDRS (II + III) desde el día 0 hasta el final del tratamiento en este estudio. Esta figura compara los efectos de un tratamiento de acuerdo con la presente invención con los de un tratamiento con placebo. Pueden observarse mejorías estadísticamente significativas, particularmente para parches que tienen un área de 20 cm² o más, aunque incluso el efecto del parche de 10 cm² tiene que considerarse como una mejoría. El valor indicado como p en la tabla anterior representa el valor p de un solo lado obtenido de una evaluación estadística de los datos de la prueba.

Si bien una mejora en la escala de UPDRS de 2, comparada con placebo, puede considerarse ya como un éxito, una mejora de 3, 4 o incluso 5 o más unidades representaría un progreso terapéutico mayor aún y, como tales, forman un aspecto preferido de la presente invención.

Ensayos adicionales que incluyen farmacocinética, relación dosis-actividad, aceptación, y seguridad del fármaco han confirmado la utilidad terapéutica del sistema terapéutico transdérmico a base de silicona usado en esta invención.

La invención y el modo óptimo de realización de la misma se explicarán con mayor detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo de Preparación

Se preparó un sistema terapéutico transdérmico usando una combinación de adhesivos de contacto de tipo silicona según lo siguiente.

Se añadió hidrocloreto de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftalenol (hidrocloreto de rotigotina, 150 g) a una disolución de 17,05 g de NaOH en 218 g de etanol (96%). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se añadieron a continuación 23,7 g de disolución de tampón de fosfato de sodio (8,35 g de Na₂HPO₄·x2H₂O y 16,07 g de NaH₂PO₄·x2H₂O en 90,3 g de agua). Los sólidos insolubles o precipitados se separaron de la mezcla por filtración. El filtro se enjuagó con 60,4 g de etanol (96%) para obtener una disolución etanólica de rotigotina en forma de base libre exenta de partículas.

La disolución de base libre de rotigotina (346,4 g) en etanol (35% p/p) se mezcló con 36,2 g de etanol (96%). La disolución resultante se mezcló con 109 g de una disolución etanólica que contenía 25% en peso de polivinilpirrolidona (KOLLIDON® 90F), 0,077% en peso de disolución acuosa de bisulfito de sodio (10% en peso), 0,25% en peso de palmitato de ascorbilo, y 0,63% en peso de DL-alfa-tocoferol hasta homogeneidad. Se añadieron a la mezcla 817,2 g de un adhesivo de silicona de alta adherencia resistente a aminas (BIO-PSA® Q7-4301, fabricado por Dow Corning) (disolución al 74% en peso en heptano), 851,8 g de un adhesivo de silicona de adherencia media resistente a aminas (BIO-PSA® Q7-4201, fabricado por Dow Corning) (disolución 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.

La dispersión se aplicó como recubrimiento sobre un forro separable de poliéster adecuado (SCOTCHPAK® 1022) con una cuchilla doctor adecuada, y los disolventes se eliminaron continuamente en un horno de secado a temperaturas de hasta 80°C durante aproximadamente 30 minutos para obtener una matriz de adhesivo que contenía el fármaco con un peso de recubrimiento de 50 g/m². La película de matriz secada se estratificó con una lámina metálica de respaldo de tipo poliéster (SCOTCHPAK® 1109). Los parches individuales se cortaron mediante troquel del estratificado completo en los tamaños deseados (v.g. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) y se cerraron herméticamente en bolsas en corriente de nitrógeno.

La tabla siguiente muestra la composición, en mg/20 cm², de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la presente invención que contiene una combinación de dos PSA de tipo silicona.

ES 2 344 782 T3

Componentes de la Composición	Cantidad (mg)
Rotigotina base	9,00
Polivinilpirrolidona	2,00
Silicona BIO-PSA® Q7-4301	44,47
Silicona BIO-PSA® Q7-4201	44,46
Palmitato de ascorbilo	0,02
DL- α -Tocoferol	0,05
Metabisulfito de sodio	0,0006
Peso de recubrimiento de la matriz	50 g/m ²

Pruebas Clínicas

Métodos

El TTS de rotigotina según se prepara en el ejemplo de preparación anterior se ha ensayado en pruebas clínicas multicentro aleatorizadas, controladas por placebo, de tipo doble ciego, que implicaron a más de 300 pacientes de Parkinson, y se ha demostrado que produce un alivio eficaz de los síntomas de la Enfermedad de Parkinson en pacientes que sufren esta enfermedad después de tiempos de administración prolongados (11 semanas, de las cuales 4 semanas fueron un periodo de valoración y 7 semanas fueron el periodo de mantenimiento), con administración una sola vez al día. Los pacientes no recibieron ninguna otra medicación dopaminérgica durante dicho tiempo.

Después de un periodo de ensayo con placebo de etiqueta abierta de 4 a 7 días, 329 pacientes se sometieron aleatoriamente a placebo o una de cuatro dosificaciones diarias de rotigotina (contenido de fármaco en el parche 4,5 mg, 9,0 mg, 13,5 mg o 18 mg), lo cual fue seguido de un periodo de valoración de la dosis de 4 semanas, un periodo de mantenimiento de la dosis de 7 semanas, un periodo de reducción de la dosis de 1 semana y un periodo de seguimiento de seguridad de 2 semanas en una modalidad de doble ciego. El diseño del estudio (plan de terapia) se ilustra con mayor detalle en la Fig. 2.

El resultado de eficacia primaria previamente especificado fue un cambio en los componentes de las Actividades de la Vida Diaria y Motoras de la Escala de Evaluación Unificada de la Enfermedad de Parkinson aceptada generalmente (UPDRS II/III) entre la línea base y la última evaluación durante el tratamiento (semana 11).

Las partes II y III de UPDRS miden y evalúan los parámetros clínicos siguientes en los pacientes de Parkinson:

II. Actividades de la vida diaria

A. Habla

- 0= Normal.
- 1= Moderadamente afectada. Se entiende sin dificultad alguna.
- 2= Moderadamente afectada. A veces es necesario pedir repetición de las expresiones.
- 3= Gravemente afectada. Frecuentemente es necesario pedir repetición de las expresiones.
- 4= Ininteligible la mayor parte del tiempo.

B. Salivación

- 0= Normal.
- 1= Exceso ligero pero definido de saliva en la boca; puede presentar babeo nocturno.
- 2= Saliva moderadamente excesiva; puede presentar babeo mínimo.

ES 2 344 782 T3

- 3= Exceso acusado de saliva con cierto babeo.
- 4= Babeo acusado, requiere constantemente toallita o pañuelo.

5

C. Deglución

- 0= Normal.
- 10 1= Ahogo raro.
- 2= Ahogo ocasional.
- 3= Requiere alimentación blanda.
- 15 4= Requiere tubo NG o alimentación gastronómica.

D. Escritura manual

- 20 0= Normal.
- 1= Ligeramente lenta o pequeña.
- 25 2= Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles.
- 3= Gravemente afectada; no todas las palabras son legibles.
- 30 4= La mayoría de las palabras son ilegibles.

E. Corte de los alimentos y manejo de utensilios

- 35 0= Normal.
- 1= Algo lento y torpe, pero sin necesidad de ayuda.
- 2= Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque torpe y lentamente, precisa cierta ayuda.
- 40 3= La alimentación tiene que ser cortada por alguien, pero puede alimentarse todavía lentamente.
- 4= Precisa que le den de comer.

F. Capacidad para vestirse

- 45 0= Normal.
- 1= Algo lento, pero sin necesidad de ayuda.
- 50 2= Ayuda ocasional para abrocharse los botones, e introducir los brazos en las mangas.
- 3= Requiere ayuda considerable, pero puede hacer algunas cosas por sí solo.
- 55 4= Incapacitado.

G. Higiene

- 60 0= Normal.
- 1= Algo lento, pero sin precisar ayuda.
- 2= Precisa ayuda para ducharse o bañarse; o es muy lento en el cuidado de su higiene.
- 65 3= Requiere asistencia para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, e ir al cuarto de baño.

ES 2 344 782 T3

4= Catéter de Foley u otras ayudas mecánicas.

H. Acostarse y ajustar las ropas de cama

5

0= Normal.

1= Algo lento y torpe, pero sin necesidad de ayuda.

10

2= Puede volver o colocar por sí solo las sábanas, pero con gran dificultad.

3= Puede iniciar, pero no volver o colocar las sábanas por sí solo.

15

4= Incapacitado.

I. Caídas (no relacionadas con la congelación)

20

0= Ninguna.

1= Se cae raras veces.

2= Se cae ocasionalmente, menos de una vez al día.

25

3= Se cae un promedio de una vez al día.

4= Se cae más de una vez al día.

30

J. Congelación al caminar

0= Ninguna.

1= Congelación rara al caminar; puede tener vacilación inicial.

35

2= Congelación ocasional al caminar.

3= Congelación frecuente; ocasionalmente se cae por congelación.

40

4= Se cae frecuentemente por congelación.

K. Deambulación

45

0= Normal.

1= Dificultad moderada. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas.

2= Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda.

50

3= Graves dificultades para la marcha, precisando asistencia.

4= No puede marchar en absoluto, ni siquiera con asistencia.

55

L. Temblor (queja sintomática de temblor en cualquier parte del cuerpo)

0= Inexistente.

60

1= Ligero e infrecuentemente presente.

2= Moderado; molesto para el paciente.

3= Severo; interfiere con muchas actividades.

65

4= Acusado; interfiere con la mayoría de las actividades.

ES 2 344 782 T3

M. *Quejas sensoriales relacionadas con el parkinsonismo*

- 0= Ninguna.
- 5 1= ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo, o dolores moderados.
- 2= Frecuentemente tiene entumecimiento, hormigueo, o dolores; no está angustiado.
- 3= Sensaciones dolorosas frecuentes.
- 10 4= Dolor insoportable.

III. *Examen motor*

15 N. *Habla*

- 0= Normal.
- 20 1= Ligera pérdida de expresión, dicción y/o volumen.
- 2= Monótono, mal articulado pero inteligible; moderadamente deteriorado.
- 3= Deterioro acusado, difícil de comprender.
- 25 4= Ininteligible.

30 O. *Expresión facial*

- 0= Normal.
- 1= Hipomimia mínima, podría ser “cara de póker” normal.
- 35 2= Disminución ligera pero claramente anormal de la expresión facial.
- 3= Hipomimia moderada; los labios están separados durante algún tiempo.
- 40 4= Cara de máscara o fija con pérdida grave o completa de la expresión facial; los labios están separados un cuarto de pulgada (0,6 cm) o más.

P. *Temblor en reposo* (cabeza, extremidades superiores e inferiores)

- 45 0= Ausente.
- 1= Ligera e infrecuentemente presente.
- 2= Moderado en amplitud y persistente. O moderado en amplitud pero sólo intermitentemente presente.
- 50 3= Moderado en amplitud y presente la mayor parte del tiempo.
- 4= Acusado en amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

55 Q. *Temblor de acción o postural de las manos*

- 0= Ausente.
- 60 1= Ligero; presente con la acción.
- 2= Moderado en amplitud; presente con la acción.
- 3= Moderado en amplitud, con mantenimiento de la postura así como de la acción.
- 65 4= Acusado en amplitud; interfiere con la alimentación.

ES 2 344 782 T3

R. *Rigidez* (juzada en cuanto al movimiento pasivo de las articulaciones principales con el paciente relajado en posición sentada. No se tiene en cuenta la interrupción repetitiva y rítmica del movimiento articulado pasivo de una extremidad (“cogwheeling”))

- 5 0= Ausente.
- 1= Ligera o detectable sólo cuando se activa por el espejo u otros movimientos.
- 2= Leve a moderada.
- 10 3= Acusada, pero consigue fácilmente una amplia gama de movimientos.
- 4= Severa, gama de movimientos conseguida con dificultad.

15

S. *Golpeteo de los dedos* (el paciente golpetea suavemente el dedo pulgar con el índice en sucesión rápida)

- 0= Normal.
- 20 1= Ralentización y/o reducción leve de amplitud.
- 2= Moderadamente deteriorado. Clara y prematuramente fatigoso. Puede tener detenciones ocasionales en el movimiento.
- 25 3= Gravemente deteriorado. Vacilación frecuente en la iniciación de los movimientos, o paradas durante el movimiento en curso.
- 4= Apenas puede realizar la tarea.

30

T. *Movimientos de las manos* (el paciente abre y cierra sus manos en sucesión rápida)

- 0= Normal.
- 35 1= Ralentización y/o reducción leve de amplitud.
- 2= Moderadamente deteriorado. Clara y prematuramente fatigoso. Puede tener detenciones ocasionales en el movimiento.
- 40 3= Gravemente deteriorado. Vacilación frecuente en la iniciación de los movimientos, o paradas durante el movimiento en curso.
- 4= Apenas puede realizar la tarea.

45

U. *Movimientos alternos rápidos de las manos* (movimientos de pronación-supinación de las manos, vertical y horizontalmente, con amplitud tan grande como sea posible, ambas manos simultáneamente)

- 0= Normal.
- 50 1= Ralentización y/o reducción leve de amplitud.
- 2= Moderadamente deteriorado. Clara y prematuramente fatigoso. Puede tener detenciones ocasionales en el movimiento en curso.
- 55 3= Gravemente deteriorado. Vacilación frecuente en la iniciación de los movimientos, o paradas durante el movimiento en curso.
- 4= Apenas puede realizar la tarea.

60

V. *Aptitud de las piernas* (el paciente da golpes con el talón en el suelo en sucesión rápida levantando totalmente la pierna. La amplitud debería ser al menos tres pulgadas (7,5 cm))

- 65 0= Normal.
- 1= Ralentización y/o reducción leve de amplitud.

ES 2 344 782 T3

- 2= Moderadamente deteriorado. Clara y prematuramente fatigoso. Puede tener detenciones ocasionales en el movimiento en curso.
- 3= Gravemente deteriorada. Vacilación frecuente en la iniciación de los movimientos, o paradas durante el movimiento en curso.
- 4= Apenas puede realizar la tarea.

10 *W. Levantamiento de la silla* (el paciente intenta levantarse de una silla con respaldo recto, con los brazos cruzados sobre el pecho)

- 0= Normal.
- 15 1= Lento; o puede necesitar más de un intento.
- 2= Se impulsa él mismo hacia arriba con ayuda de los brazos del asiento.
- 20 3= Tiende a caer de espaldas y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.
- 4= Incapaz de levantarse sin ayuda.

25 *X. Postura*

- 0= Erecta normal.
- 1= Postura no totalmente erecta, ligeramente encorvada; podría ser normal para personas de mayor edad.
- 30 2= Postura moderadamente encorvada, definitivamente anormal; puede inclinarse ligeramente hacia un lado.
- 3= Postura severamente encorvada con cifosis; puede inclinarse moderadamente hacia un lado.
- 35 4= Flexión acusada con anomalía de postura extremada.

Y. Andadura

- 0= Normal.
- 40 1= Camina lentamente, puede arrastrar los pies con pasos cortos, pero sin festinación (pasos apresurados) o propulsión.
- 45 2= Camina con dificultad, pero requiere poca o ninguna asistencia; puede tener algo de festinación, pasos cortos, o propulsión.
- 3= Alteración severa de la andadura, requiriendo asistencia.
- 50 4= No puede caminar en absoluto, ni siquiera con asistencia.

Z. Estabilidad postural (respuesta a un desplazamiento posterior brusco y fuerte producido por tirón de los hombros mientras el paciente se mantiene en pie con los ojos abiertos y los pies ligeramente separados. El paciente está preparado)

- 0= Normal.
- 1= Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.
- 60 2= Ausencia de respuesta postural; podría caer si no es agarrado por el examinador.
- 3= Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente.
- 65 4= Incapaz de mantenerse en pie sin ayuda.

ES 2 344 782 T3

AA. *Bradycinesia e hipocinesia corporal* (combinación de lentitud, vacilación, oscilación disminuida de los brazos, pequeña amplitud, y pobreza de movimiento en general)

- 5
- 0= Ninguna.
- 1= Lentitud mínima, que da un carácter deliberado al movimiento; podría ser normal para algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.
- 10
- 2= Grado leve de lentitud y pobreza de movimiento que es claramente anormal. Alternativamente, amplitud algo reducida.
- 3= Lentitud moderada, pobreza o pequeña amplitud de movimiento en curso.
- 15
- 4= Lentitud acusada, pobreza o pequeña amplitud de movimiento en curso.

La puntuación total de UPDRS se determina a partir de las puntuaciones individuales como sigue:

20

En primer lugar, se determina un valor de referencia para cada paciente que participa en el estudio. Esto se hace sumando las puntuaciones individuales de los parámetros de UPDRS parte II y III el día 0, es decir, antes del tratamiento. Cualesquiera determinaciones de la puntuación de UPDRS en el curso del tratamiento se compararán luego con este valor de referencia, y se registrarán los cambios con relación al valor de referencia. Por último, se determinará la mejora media en UPDRS II + III el día 77 (semana 11) con relación a la referencia, ponderando todas los sujetos de la prueba. El valor resultante se designa como el Cambio Medio Aleatorizado con Respecto al Valor de Referencia FAS (Conjunto de Análisis Total) en la puntuación de UPDRS total (II + III), y se representa como el eje y en la Figura 1. El termino "aleatorizado" hace referencia al hecho de que los pacientes se distribuyeron aleatoriamente con respecto a las diferentes dosis pre-definidas previamente.

30

Se sabe que los pacientes que sufren la Enfermedad de Parkinson experimentan un efecto de placebo relativamente intenso, es decir, que incluso un tratamiento con placebo mejora la puntuación de UPDRS de los pacientes de Parkinson en cierto grado. Por lo tanto, es importante comparar cualesquiera efectos del tratamiento con el fármaco con el nivel de mejora del UPDRS alcanzado por un tratamiento con placebo de la misma duración. La evaluación final de la mejora se hace por lo tanto con relación al efecto de un tratamiento con placebo de la misma duración.

35 *Resultados*

40

Se registró una mejora significativa, relacionada con la dosis, en las puntuaciones de UPDRS II/III entre la referencia y la semana 11 cuando se aplicó el TTS de acuerdo con la presente invención, particularmente para los grupos de 9,0, 13,5, y 18 mg, en comparación con el placebo. Este resultado es evidente a partir de la Figura 1 y de la tabla siguiente:

45

Tamaño del parche	Cantidad de rotigotina	Mejora en el UPDRS II+III Medio Total con respecto al Tratamiento con Placebo a la semana 11	p (de un solo lado)
10 cm ²	4,5 mg	-2,148	0,0393
20 cm ²	9,0 mg	-3,123	0,0063
30 cm ²	13,5 mg	-4,909	0,0000
55 40 cm ²	18,0 mg	-5,035	0,0000

60

La rotigotina, cuando se administra usando el TTS de la invención, es generalmente bien tolerada. Las reacciones en la piel en el sitio de aplicación eran generalmente leves y ocurrían con los parches de placebo, si bien eran más comunes entre los individuos asignados aleatoriamente a los grupos de dosificación más altos. No había diferencia alguna entre los grupos en relación con los signos vitales, ensayos de laboratorio y electrocardiogramas.

65

ES 2 344 782 T3

Conclusiones

Los resultados anteriores muestran por primera vez en un estudio controlado con placebo que un agonista de la dopamina (rotigotina), administrado por vía transdérmica y una sola vez al día por un TTS específico, produce mejoría
5 clínica con tolerabilidad y seguridad satisfactorias en pacientes con enfermedad de Parkinson precoz.

Un resultado de este tipo no podría obtenerse con el sistema terapéutico transdérmico acrílico del documento WO 99/49852 ni con el sistema terapéutico transdérmico de silicona del documento WO 94/07468. Ante estos antecedentes,
10 este resultado tiene que considerarse como particularmente sorprendente y beneficioso para los pacientes de Parkinson.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un sistema terapéutico transdérmico a base de silicona que comprende una mezcla de al menos un adhesivo de contacto de silicona de adherencia alta y al menos uno de adherencia media como los componentes adhesivos principales que tiene un área de 10 a 40 cm² y que contiene 0,1 a 3,15 mg/cm² de rotigotina en forma de base libre como ingrediente activo, en el que el sistema terapéutico transdérmico a base de silicona es adecuado para producir una mejora, frente al tratamiento con placebo, en el estado de un paciente de Parkinson humano, medida de acuerdo con la Escala de Evaluación Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) partes II y III, de 2 o más unidades después de administración durante al menos 7 semanas.

10 2. El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el sistema terapéutico transdérmico a base de silicona incluye adicionalmente un solubilizador.

15 3. El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual el solubilizador es polivinilpirrolidona.

20 4. El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el sistema terapéutico transdérmico a base de silicona contiene menos de 1% en peso de silicatos inorgánicos.

5. El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el sistema terapéutico transdérmico a base de silicona está exento de silicatos inorgánicos.

25 6. El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de 10 a 30 cm².

7. El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el sistema terapéutico transdérmico contiene 0,1 a 1,5 mg/cm² de rotigotina.

30 8. El sistema terapéutico transdérmico a base de silicona de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el sistema terapéutico transdérmico es un parche que tiene un área de 10 a 30 cm² y un contenido de rotigotina de 0,4 a 0,5 mg/cm² en una matriz adhesiva basada en silicona.

35

40

45

50

55

60

65

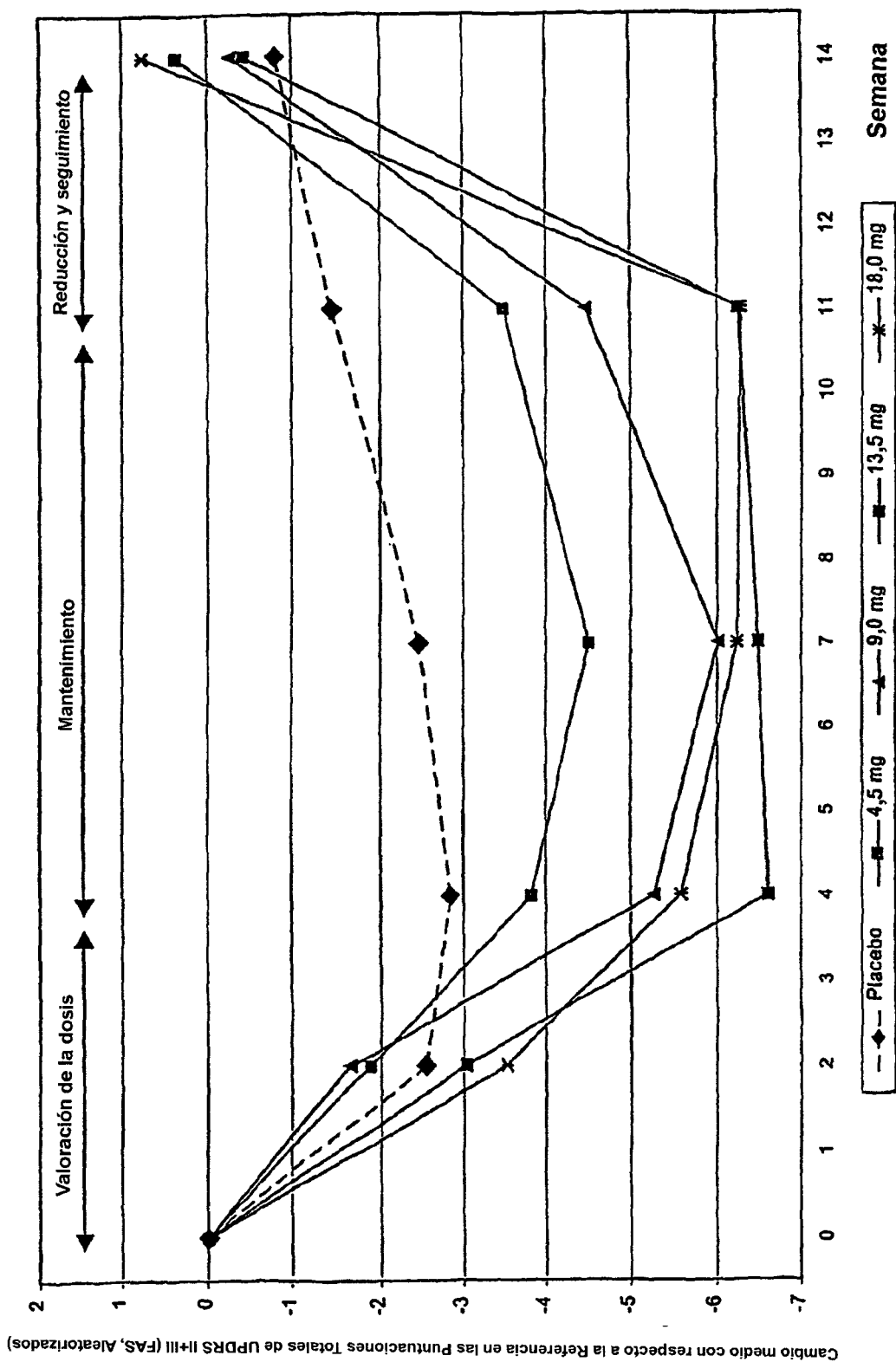


Fig. 1

Fig. 2

