

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 881**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04804249 .3**
96 Fecha de presentación: **23.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1696904**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Uso de rotigotina para el tratamiento o la prevención de la pérdida de neuronas dopaminérgicas**

30 Prioridad:
24.12.2003 DE 10361259

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.03.2012

73 Titular/es:
**UCB PHARMA GMBH
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10
40789 MONHEIM, DE**

72 Inventor/es:
**SCHELLER, Dieter y
DRESSEN, Frank**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 376 881 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

Uso de rotigotina para el tratamiento o la prevención de la pérdida de neuronas dopaminérgicas

5 Introducción

La enfermedad de Parkinson es la consecuencia de una degeneración crónica y progresiva de neuronas, cuya causa no está todavía esclarecida por completo. Dicha degeneración se manifiesta clínicamente en forma de los síntomas cardinales temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural.

10 En calidad de medicamentos para aliviar los síntomas motores se emplean, en primer término, levodopa, agonistas de dopamina tales como, p. ej., rotigotina, pramipexol, bromocriptina, ropinirol, cabergolina, pergolida, apomorfina y lisurida, anticolinérgicos, antagonistas de NMDA, bloqueadores así como el inhibidor de la monoamino -oxidasa B (MAO-B) selegelina y el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) entacapona. La mayoría de estos principios activos interfieren en la cascada de señales dopaminérgicas y/o colinérgicas y, de este modo, influyen sintomáticamente en los trastornos de la movilidad típicos del Parkinson.

La terapia hasta ahora empleada de la enfermedad de Parkinson se aplica al manifestarse los síntomas cardinales. Una enfermedad de Parkinson se considera, por lo general, como clínicamente detectada cuando aparecen al menos dos de los cuatro síntomas cardinales (bradicinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural) y responde a L-dopa (Hughes, J Neurol Neurosurg Psychiatry 55, 1992, 181). Desgraciadamente, los trastornos motores en el caso de pacientes con morbus Parkinson se manifiestan sólo cuando aproximadamente el 70-80% de las neuronas dopaminérgicas están dañadas irreversiblemente en la sustancia nigra (SN) (Becker et al, J Neurol 249, 2002, supl. 3:III, 40; Hornykiewicz, Encyclopedia of Life Science 2001, 1). Las posibilidades de una terapia eficaz en estos momentos son ya sólo escasas. Por lo tanto, es deseable aplicar la terapia en una fase lo más temprana posible.

Observaciones clínicas actuales así como ensayos anatómicos y genéticos demuestran ahora que es posible tanto el diagnóstico de pacientes con morbus Parkinson en estadios tempranos como también la identificación de pacientes de riesgo.

30 Como marcadores diagnósticos puede recurrirse en este caso, por ejemplo, a:

- Marcadores bioquímicos tales como neuromelanina (Gerlach, Neurotox Res 5,2003, 35; documento WO 02/31499), S-100 beta (Muramatsu, Glia 42, 2003, 307), la alfa-sinucleína (documentos WO 03/069332; WO 00/02053) o la proteína parkin (Sharma, Neurol Clin N Am 20, 2002, 759) así como semaforina (documento WO 03/007803).
- Marcadores genéticos, p. ej. los genes Park 1-8 (Guttman, CMAJ 4, 2003, 168; documento WO 03/76658); CYP2D6-B (documento WO 03/012137), cromosoma 2q 36-37 (Pankratz, Am J Hum Gen 72, 2003, e-pub), a-sinucleína (Polymeropoulos, Science, 276, 1997, 2045) o mutaciones en CYP2D6-B y delección en GSTM1 (documento WO 03/012137).
- Procedimientos suministradores de imágenes tales como el examen por ultrasonidos del tamaño de la SN, eventualmente en combinación con otros procedimientos (Becker et al, J Neurol 249, 2002, supl 3:III, 40) o MRI (Hutchinson M, Raff U., J Neurol Neurosurg Psychiatry. dic. 1999; 67(6):815-8).
- Procedimientos suministradores de imágenes tales como EPE o SPECT (Prunier C. Bezard E, et al., Neuroimage. jul 2003; 19(3):810-6).
- Alteraciones sensoriales o peculiaridades en el comportamiento tales como trastornos del sueño y del olfato, en particular trastornos del sueño del tipo "REM Sleep Behavior Disorder" (trastorno de la conducta del sueño REM) (Henderson, J Neurol Neurosurg Psychiatry 74, 2003, 956) o anomalías cognitivas (Rammsayer, Int J Neurosci. 91, 1997, 45).
- Problemas orgánicos tales como estreñimiento (Krygowska-Wajs, Funct Neurol 15, 2000, 41).
- Depresión (Carnicoli R. Drugs Today (Barc). oct 2002; 38(10):677-86).
- Anomalías repentinas del movimiento tales como p. ej. corea o peculiaridades ortostáticas.
- Combinaciones a base de los marcadores arriba mencionados (Stern, Annals of Neurol 56, 2004, 169).

55 Con ello se abre la posibilidad de influir sobre el proceso de la enfermedad en un momento en el que todavía están presentes más neuronas que en el momento de la aparición de varios síntomas cardinales motores de la enfermedad de Parkinson y, con ello, de proteger a un número cuantitativamente elevado de neuronas. La administración de un neuroprotector eficaz en un estadio temprano permite tener la expectativa que con ello se pueda retrasar claramente el proceso de la enfermedad. Cuanto antes se pueda aplicar una terapia, tanto más elevadas serán las posibilidades de alcanzar un impedimento prolongado del comienzo de los síntomas que limitan la calidad de vida.

5 Existe, por lo tanto, una demanda de medicamentos que no sólo puedan afectar a la transmisión dopaminérgica y puedan aliviar la sintomatología de la enfermedad de Parkinson en estadios avanzados, sino que puedan invertir, impedir o, al menos, ralentizar claramente la decadencia progresiva de neuronas dopaminérgicas en estadios de Parkinson tempranos y ampliamente asintomáticos desde un punto de vista motriz (Dawson, Nature, Neuroscience Suplemento 5, 2002, 1058).

10 Rotigotina [(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol] es conocida por el estado de la técnica como un agonista de dopamina y un agente terapéutico de la morbus Parkinson puramente sintomático. El documento WO 02/089777 describe, por ejemplo, la administración transdermal de rotigotina en pacientes de Parkinson y la mejora, ligada a ello, de la puntuación UPDRS (siglas inglesas de Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson). La puntuación UPDRS es un instrumento importante para el diagnóstico y la vigilancia del progreso o de la terapia de pacientes con morbus Parkinson (Fahn S, Elton RL, Miembros del Comité de Desarrollo de la UPDRS (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En: Fahn, S, CD Marsden, DB Calne, M Goldstein (comp.) Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park (NJ), págs. 153-163, 15 293-304). No obstante, con la puntuación UPDRS se determina únicamente el efecto de un principio activo sobre la sintomatología del Parkinson. No permite afirmación alguna sobre si un principio activo influye sobre la decadencia de la célula dopaminérgica en la que se basa la sintomatología.

20 Metman et al (Clin Neuropharmacol 24; 2001, 163) describen asimismo el efecto de rotigotina sobre trastornos del movimiento asociados con el Parkinson. Los pacientes tratados tenían ya discinesias acusadas que fueron mejoradas mediante la administración de rotigotina.

25 Por consiguiente, por el estado conocido de la técnica, rotigotina se conoce como un agonista de dopamina para el tratamiento sintomático de morbus Parkinson. Sin embargo, desde un punto de vista puramente sintomático, los medicamentos contra el Parkinson no prometen, en el tratamiento preventivo de morbus Parkinson, ventaja alguna, ya que no tiene ninguna influencia sobre la decadencia de las células dopaminérgicas y sobre el progreso o la manifestación de la enfermedad.

30 Ensayos experimentales demostraron ahora, sin embargo, sorprendentemente que la rotigotina, hasta ahora empleada solamente para la terapia sintomática de la enfermedad de Parkinson, posee propiedades neuroprotectoras o bien fomenta la capacidad regenerativa de elementos neuronales, de modo que rotigotina puede emplearse como un medicamento para evitar la pérdida de células dopaminérgicas, también y, en particular, en estadios muy tempranos de la enfermedad de Parkinson o en candidatos de riesgo.

35 Figuras

La Figura 1 muestra ejemplos representativos del efecto neuroprotector de rotigotina, medidos en la densidad del transportador de dopamina como indicio de la densidad de las terminaciones nerviosas remanentes en el cuerpo estriado

40 Los grupos 1-7 fueron tratados de la siguiente forma: grupo 1: control no tratado; grupo 2: control tratado con disolución de vehículo para rotigotina y MPTP; grupo 3: tratamiento con MPTP; grupo 4: tratamiento con MPTP más rotigotina 0,3 mg/kg; grupo 5: tratamiento con MPTP más rotigotina 1,0 mg/kg; grupo 6: tratamiento con MPTP más rotigotina 3,0 mg/kg; grupo 7: tratamiento sólo con rotigotina (3,0 mg/kg)

50 La Figura 2 muestra la unión dopamina-transportador (DAT) en la parte dorsal y ventral del cuerpo estriado en diferentes grupos mediante cuantificación de la densidad DAT después de un experimento tal como se ilustra en la Figura 1. Los histogramas 1-7 corresponden a los grupos 1-7 reproducidos en la Figura 1. Los grupos caracterizados con un * mostraron una caída significativa en la unión DAT en comparación con el grupo control 2. Los grupos caracterizados con # presentaban una conservación significativa de la unión DAT en comparación con el grupo 3 tratado con MPTP.

55 Descripción de la invención

Los procesos apoptóticos deben jugar un papel importante en la decadencia de neuronas dopaminérgicas en la patogénesis de Parkinson (Barzilai, Cell Mol Neurobiol 21, 2001, 215). Por lo tanto, se desean sustancias neuroprotectoras que puedan detener o incluso invertir la decadencia de células dopaminérgicas. Como predecible para las propiedades neuroprotectoras exigidas sirve en este caso el modelo de MPTP (Dawson, Nature Neuroscience Suplemento 5, 2002, 1058).

Rotigotina muestra, tanto en un modelo de MPTP agudo como en uno sub-agudo, sorprendentemente el perfil farmacológico deseado. Los resultados del ensayo sugieren que con rotigotina puedan impedirse procesos apoptóticos.

- 5 Por ejemplo, rotigotina muestra un efecto neuroprotector en un modelo de Parkinson en el ratón: después de la administración aguda de MPTP que, en el caso de seres humanos al igual que en monos genera un síndrome de Parkinson, se midió, por una parte, el número de las neuronas degenerativas en la fase aguda (Tabla 1) y, por otro, se determinó la integridad funcional del cuerpo estriado en la fase sub-aguda mediante determinación de la densidad del transportador de dopamina en las terminaciones nerviosas terminales (Figuras 1 y 2). En ambos casos, pudo demostrarse que rotigotina era eficaz desde un punto de vista neuroprotector: por una parte, después de la administración de rotigotina se redujo el número de neuronas degenerativas en el mesencéfalo y, por otra parte, se conservó casi por completo o bien se creó de nuevo la inervación dopaminérgica del cuerpo estriado.

Tabla 1: Número de neuronas degenerativas en el ratón, representadas con tinción FluoroJade

Grupo	Número neuronas degen.	Desv. estándar
1: Control tratado con vehículo	2,0	2,4
2: Intoxicación con MPTP	73,5	34,0
3: Intoxicación con MPTP + rotigotina 0,3 mg/kg	66,7	30,5
4: Intoxicación con MPTP + rotigotina 1,0 mg/kg	76,8	41,6
5: Intoxicación con MPTP + rotigotina 3,0 mg/kg	34,9	31,9
6: MPTP – vehículo + rotigotina 3,0 mg/kg	3,8	4,3

En un estudio piloto se examinó también el efecto neuroprotector de rotigotina en monos.

- 20 En el modelo utilizado, el cual reproduce el transcurso progresivo de la enfermedad de Parkinson en primates, se inyectó a monos (macacos) dosis tóxicas por debajo del umbral de MPTP a lo largo de varios días. La sintomatología de Parkinson se desarrolló en el modelo a lo largo de un espacio de tiempo de aprox. 2 semanas. Tan pronto como se había alcanzado un determinado grado de lesión, se realizaron inyecciones diarias de rotigotina en una formulación que genera un nivel en plasma continuo a lo largo de 24 h. Las inyecciones de MPTP se detuvieron tan pronto como la actividad motora se redujo en un determinado grado (aprox. 5 días más tarde). El comportamiento de los animales se evaluó diariamente. Seis semanas después del comienzo de la aplicación de MPTP se detuvieron las inyecciones de rotigotina y los animales se examinaron durante otras dos semanas sin tratamiento. Se observó que la actividad motora de los animales bajo tratamiento y también en la siguiente fase de lavado estaba claramente mejorada.

- 30 Al término de la administración de rotigotina o al término de la fase de lavado se sacrificó en cada caso a un grupo de animales y se examinó tanto histológica como bioquímicamente el estado de los ganglios basales. La densidad de las terminaciones nerviosas en el cuerpo estriado estaba claramente incrementada con respecto a los animales no tratados. El contenido en pre-pro-enkefalina, un indicador de la reticulación intacta en la "vía indirecta" de los ganglios basales, mostró una tendencia a la normalización después del tratamiento y después de la fase de lavado.

- 35 Los resultados demostraron que el potencial neuroprotector de rotigotina también puede detectarse en un modelo con primates con la enfermedad de Parkinson. Con ello, también se puede asumir en el hombre un efecto neuroprotector.

- 40 Con rotigotina se puso, por lo tanto, a disposición de la terapia un principio activo que, de manera ideal, es adecuado para la producción de un medicamento para la prevención de la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el caso de enfermedades neurodegenerativas.

- 45 Por lo tanto, un objeto de la presente solicitud es rotigotina para uso en el tratamiento de la pérdida de neuronas dopaminérgicas en pacientes que padecen una enfermedad neurodegenerativa que está ligada a una decadencia incrementada de las células dopaminérgicas.

- Una decadencia incrementada de neuronas dopaminérgicas se manifiesta regularmente en pacientes de morbus Parkinson, pero a menudo también se observa en otras enfermedades neurodegenerativas, p. ej. en el caso de alfa-sinucleopatías o de la enfermedad de Huntington, así como en trastornos del sueño REM y trastornos del sentido del olfato.

En comparación con la aplicación realizada hasta ahora de rotigotina, que estaba limitada al tratamiento puramente

5 sintomático de pacientes con morbus Parkinson con trastornos de movilidad, como nuevo sector de aplicación se revela, en particular, el tratamiento profiláctico de individuos que se encuentran en un estadio temprano de la enfermedad de Parkinson o que tienen una predisposición a morbus Parkinson en virtud de riesgos genéticos o de otro tipo. Como ya se ha descrito más arriba, individuos de este tipo se benefician particularmente del efecto neuroprotector de rotigotina, dado que mediante la administración de rotigotina se detiene o ralentiza la pérdida de células dopaminérgicas en un momento en el que todavía está presente un elevado número de neuronas dopaminérgicas, a como es el caso en pacientes que ya presentan síntomas motores.

10 Por lo tanto, un objeto de la invención es el uso de rotigotina o de sus sales y profármacos como medicamento para el tratamiento profiláctico de la pérdida de células dopaminérgicas de individuos en los que, antes de iniciar el tratamiento profiláctico, todavía no están presentes al menos tres de los cuatro síntomas cardinales de morbus Parkinson del grupo de la bradicinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural.

15 Los individuos pueden ser en este caso también individuos de aspecto sano, cuya predisposición genética o epidémica no permita reconocer ningún riesgo incrementado de una enfermedad de Parkinson.

20 Para un tratamiento con rotigotina entran en consideración, sin embargo, en particular individuos con un elevado riesgo de morbus Parkinson, o bien pacientes en los que se puedan detectar síntomas tempranos clínicos, clínico-químicos o clínico-físicos de morbus Parkinson, sin que estos pacientes presenten, sin embargo, ya dos o más de los síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson.

Por último, rotigotina puede aplicarse también como neuroprotector cuando el diagnóstico no sea inequívoco, pero permita suponer un desarrollo de una sintomatología en el sentido de una neurodegeneración similar al Parkinson.

25 La prevención de la pérdida de células dopaminérgicas neuronales la requieren, en particular,
 (a) individuos con un riesgo incrementado de morbus Parkinson o
 (b) individuos con una sintomatología temprana de morbus Parkinson

30 Las expresiones "morbus Parkinson" y "enfermedad de Parkinson" se utilizan en esta solicitud de patente como sinónimos y comprenden el Parkinson idiopático y genético. De ellos se ha de delimitar el denominado síndrome de Parkinson-plus así como el Parkinson secundario.

35 Por la expresión "síntomas cardinales" de morbus Parkinson se entiende en esta solicitud de patente uno o varios de los síntomas bradicinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural.

Por "individuos con un riesgo incrementado a morbus Parkinson" se entiende en esta solicitud de patente, en particular, individuos que todavía no presentan síntomas detectables de la enfermedad de Parkinson, pero que presentan determinados factores de riesgo.

40 Factores de riesgo de este tipo pueden ser mutaciones genéticas (Nussbaum NEJM 348, 2003, 25). Por ejemplo, el gen Parkin en el cromosoma 6q25.2-27 (PARK2) se asocia con el Parkinson juvenil y se manifiesta de manera reforzada en familias con una herencia de Parkinson autosomal recesivo (Matsumine, Am. J. Hum. Genet., 60, 1997, 588; Kitada, Nature 392, 1998, 605; Abbas, Hum. Mol. Genet. 8, 1999, 567; Tassin, Am. J. Hum. Genet., 63, 1998, 88 y Lucking, N. Engl. J. Med. 342, 2000, 1560-7). Otros loci de genes, p. ej. PARK6 y PARK7, se encontraron
 45 asimismo de manera incrementada en familias con una enfermedad de Parkinson juvenil, heredada de forma recesiva (Valente, Am. J. Hum. Genet. 68, 2001, 895; van Dujin, Am, J. Hum. Genet. 69, 2001, 629). Por el contrario, el gen PARK8 se asocia con la aparición tardía de morbus Parkinson (documento WO 03/076658). Mutaciones en el gen alfa-sinucleína (PARK1) se detectaron en familias con morbus Parkinson juvenil, heredada de forma autosomal dominante (Polymeropoulos, Science, 276, 1997, 2045).

50 Por "individuos con sintomatología temprana de Parkinson" se entienden en esta solicitud de patente, en particular, aquellos individuos en los que todavía no están presentes al menos tres de los cuatro síntomas cardinales (rigidez, temblor en reposo, bradicinesia e inestabilidad postural), pero que presentan síntomas tempranos clínicos, clínico-bioquímicos y/o clínico-físicos diagnósticamente aprovechables.

55 Marcadores clínico-bioquímicos pueden ser variaciones de la alfa-sinucleína o del modelo de neuromelanina (documento WO 02/31499). Variaciones de este tipo pueden basarse, p. ej., en la expresión de variantes genéticas, p. ej. de la alfa-sinucleína, la formación de agregados o filamentos, p. ej. de la alfa-sinucleína o de la liberación reforzada a partir de depósitos celulares, p. ej. de células procedentes del citoplasma tal como en el caso de
 60 neuromelanina.

Síntomas tempranos clínico-físicos pueden ser variaciones estructurales o funcionales del cerebro que se pueden detectar, por ejemplo, por vía física mediante estudios de PET y SPECT o mediante sonografía transcraneal (Becker, J Neurol 249, Supl. 3, 2002, III/40; Prunier C, et al., Neuroimage. Jul 2003; 19(3):810-6).

5 Síntomas tempranos clínicos pueden ser trastornos del olfato, depresiones, estreñimiento, trastornos de funciones visuales y cognitivas o determinadas formas de trastornos del sueño, en particular del tipo de los "trastorno de la conducta del sueño REM", pudiendo recurrirse para el diagnóstico temprano también a una mezcla de diferentes ensayos (Becker, J Neurol 249, Supl 3, 2002, III/40, Annals of Neurol 56, 2004, 169).

10 Como ya se ha discutido más arriba, en el momento de la primera aparición de al menos dos de los cuatro síntomas cardinales, ya aproximadamente 70-80% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra habían sido extinguidas. Con el fin de aprovechar eficazmente el sorprendente potencial neuroprotector de rotigotina, el tratamiento profiláctico de los pacientes se emplea, por lo tanto, preferiblemente en un estadio en el que los

15 pacientes presentan una pérdida menor de células dopaminérgicas de la sustancia nigra (SN). De acuerdo con la invención, se tratan por lo tanto individuos con rotigotina que sólo presentan uno o todavía ninguno de los síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson en una forma claramente acusada.

20 Preferiblemente, se tratan individuos que presentan una pérdida de células dopaminérgica en la SN menor que 70%, 60%, 50% y, de manera particularmente preferida, menor que 40%, 30%, 20% o 10%.

Como coadyuvantes para el diagnóstico y para el control de la terapia en el caso de pacientes ya ostensiblemente motores puede recurrirse a dos puntuaciones. La puntuación UPDRS y la puntuación de Hoehn y Yahr.

25 En un aspecto preferido de la invención, el colectivo de pacientes tratado profilácticamente con rotigotina presenta una puntuación modificada de Hoehn y Yahr de 0 a 2, de manera particularmente preferida de 0 a 1 y, de manera muy particularmente preferida, de 0.

Tabla 2: Determinación de estadios modificada según Hoehn, The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. Neurologic Clinics 10, 1992, 331

Estadio 0 = Ningún síntoma de la enfermedad.

Estadio 1 = Enfermedad unilateral.

Estadio 1,5 = Participación unilateral y axial

Estadio 2 = Enfermedad bilateral sin perturbación del equilibrio

Estadio 2,5 = Ligera enfermedad bilateral con compensación en el ensayo de tracción.

Estadio 3 = Enfermedad bilateral de ligera a moderada: ligera inestabilidad en la postura; independiente del cuerpo.

Estadio 4 = fuerte minusvalía; puede aún andar o mantenerse de pie sin ayuda.

Estadio 5 = Sin ayuda atado a la silla de ruedas o tumbado en cama

30 Habitualmente, pacientes con una puntuación UPDRS, parte III (véase el Ejemplo de Realización 5) de al menos 10, se clasifican como a considerar para la terapia dopaminérgica. El colectivo de pacientes adecuado para el aprovechamiento del efecto neuroprotector de rotigotina presenta, sin embargo, preferiblemente una puntuación UPDRS motor muy baja o no detectable (parte III). En el sentido de la presente invención, el tratamiento preventivo con rotigotina debería tener lugar, por lo tanto, preferiblemente en pacientes que presenten una puntuación motora

35 de UPDRS menor que 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1. De manera particularmente preferida, los pacientes no presentan todavía ningún tipo de trastorno motor.

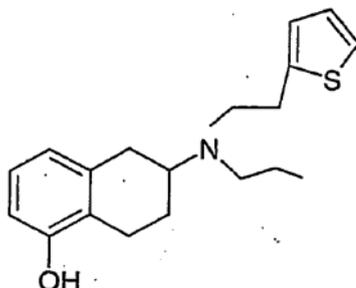
40 Los términos "prevención", "profilaxis" y "tratamiento preventivo" se utilizan en esta solicitud de patente como sinónimos. Comprenden la administración de un medicamento a individuos en los que se ha de esperar o se ha manifestado ya una pérdida de células dopaminérgicas. Estos son, en particular, pacientes en los que todavía no están presentes al menos tres de los cuatro síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson (rigidez, temblor en reposo, bradicinesia, inestabilidad postural), con el fin de impedir o retrasar la aparición o la expresión significativa de la sintomatología motora de la enfermedad de Parkinson y/u otra pérdida de neuronas dopaminérgicas, en particular

45 en la sustancia nigra. Preferiblemente, los individuos a tratar de un modo profiláctico no presentan todavía ninguno de los síntomas cardinales en una forma claramente acentuada. Los individuos a tratar de un modo profiláctico presentan preferiblemente una puntuación UPDRS menor que 10, menor que 9, 8, 7 ó 6 y, de manera particularmente preferida, menor que 5, 4, 3, 2 ó 1.

Por "profármacos" de rotigotina se entienden en esta solicitud de patente en particular compuestos que, en el cuerpo

humano, en particular en el plasma o en el paso a través de la piel o de la mucosa son disociados, son hechos reaccionar o son metabolizados en una cantidad terapéuticamente eficaz para dar rotigotina.

Rotigotina tiene la fórmula



5

Los profármacos son, por lo tanto, derivados del grupo hidroxilo fenólico. Éstos se eligen del grupo de los ésteres, p. ej. éster arilcarbonílico, éster alquilcarbonílico o éster cicloalquilcarbonílico, en particular éster alquilcarbonílico y éster cicloalquilcarbonílico con hasta 6 átomos de carbono; carbamatos; acetatos; cetales; fosfatos; fosfonatos; sulfatos; sulfonatos; y sililéteres.

10

La expresión "éster alquilcarbonílico" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-C(O)$ -alquilo.

La expresión "éster cicloalquilcarbonílico" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-C(O)$ -cicloalquilo.

15

La expresión "éster arilcarbonílico" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-C(O)$ -arilo.

El término "carbamato" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-C(O)-NRR_1$, $-C(O)-NH-R_1$ o $-C(O)-NH_2$.

20

El término "acetal" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-CH(OR)R_1$.

25

El término "cetal" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-C(OR)R_1R_2$.

El término "fosfato" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-P(O_2H)OR$.

30

El término "fosfonato" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-P(O_2H)R$.

El término "sulfato" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-S(O)_2OR$.

35

El término "sulfonato" comprende compuestos en los que en cada caso el átomo de oxígeno de la rotigotina está unido al grupo $-S(O)_2R$.

40

En las definiciones anteriores de los profármacos, R, R₁, R₂ están elegidos, en cada caso independientemente, de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo y, preferiblemente, del grupo alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10 y fenilo

R₃ es alquilo, en particular alquilo C1-6.

45

"Alquilo" puede ser un grupo alquilo ramificado o no ramificado que presenta preferiblemente 1 a 10 átomos de C, de manera particularmente preferida 1 a 6 átomos de C. Grupos alquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o varios sustituyentes, por ejemplo con halógeno.

"Cicloalquilo" es un grupo alquilo que sólo puede consistir en átomos de C formadores de anillo puros o puede portar opcionalmente otros átomos de C ramificantes. Longitudes de cadena preferidas son de 3-10, de manera

50

particularmente preferida de 4-8 o de 4-6 átomos de C.

“Arilo” es preferiblemente fenilo. El fenilo puede estar sustituido eventualmente de manera adicional en una o varias posiciones, p. ej. con alcoxi, alquilo, halógeno o nitro.

5 La preparación de profármacos mediante reacción de rotigotina con correspondientes precursores reactivos tales como cloruros de ácidos, anhídridos de ácidos, cloruros de carbamilo, cloruros de sulfonio, etc. es conocida por el experto en la materia en el sector de la química clínica y se puede deducir de la literatura científica competente. Ejemplos de citas bibliográficas son Bundgaard: Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985; Higuchi y Stella; Pro-drugs as novel drug delivery systems in American Chemical Society, Washington DC, 1975; Sloan; Prodrugs – Topical and Ocular Drug Delivery, Comp: M. Dekker, 1992, Roche: Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs, Washington, DC, 1977.

15 Diferentes profármacos del racemato de rotigotina (N-0437) se describen, por ejemplo, en Den Haas et al, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 342, 1990, 655; Den Haas et al, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 341, 1990, 186 y Den Haas et al, J Pharm Pharmacol 43, 1991, 11.

20 La idoneidad fundamental de un derivado de rotigotina en calidad de profármaco puede determinarse incubando el compuesto respectivo bajo condiciones definidas con un cóctel de enzimas, un homogeneizado de células o una fracción de células con contenido en enzimas y midiendo la rotigotina resultante. Una mezcla de enzimas adecuada está contenida, por ejemplo, en el preparado de hígado S-9 de la firma Gentest, Woburn, Ma, EE.UU.

25 Alternativamente, puede tener lugar una incubación con sangre reciente o plasma o bien un homogeneizado de la dermis, con el fin de demostrar una metabolización, independiente del hígado, de los profármacos para formar los componentes activos. Para la aplicación transdermal es necesario un examen in vitro de la permeación en la piel excidida. La determinación definitiva de la idoneidad y de la efectividad potencial en los modelos de enfermedades tiene lugar mediante una determinación de la 2-N-propilamino-5-hidroxitetralina en el plasma, formada a partir del profármaco.

30 In vivo, un profármaco debería liberar tal cantidad de rotigotina que se alcance en el plasma una concentración de rotigotina en estado estacionario terapéutica/profilácticamente eficaz. Como concentraciones eficaces se consideran en este caso, por lo general, concentraciones de rotigotina entre 0,01 y 50 ng/mL, preferiblemente entre 0,05 ng y 20 ng/mL y, de manera particularmente preferida, entre 0,1 y 10 ng/mL.

35 Rotigotina es el enantiómero S(-) de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol. Esto significa que, de acuerdo con la invención, es baja la proporción del enantiómero (R) inactivo en el modelo de Parkinson en el medicamento. El enantiómero (R) se encuentra preferiblemente en una proporción de < 10% en moles, de manera particularmente preferida con una proporción de < 2% en moles y de manera muy particularmente preferida con una proporción molar de < 1%, referido a la cantidad total de rotigotina en el medicamento.

40 Rotigotina y sus profármacos pueden presentarse en el medicamento como bases libres o en forma de las sales fisiológicamente aceptables, p. ej. en forma del hidrocloreuro.

45 “Sales fisiológicamente aceptables” incluyen sales de adición no tóxicas de la rotigotina con ácidos orgánicos o inorgánicos. Un ejemplo preferido de una sal adecuada es la sal HCl.

50 Para la administración de rotigotina y sus profármacos se encuentran a disposición diferentes vías de aplicación que puede elegir y adaptar el experto en la materia en función de la demanda, estado y edad del paciente, de la dosificación necesaria y del intervalo de aplicación deseado.

Un tipo preferido de administración de rotigotina es la administración transdermal. La forma de administración puede elegirse, básicamente, a partir de, p. ej., pomada, pasta, spray, lámina, emplasto o un dispositivo iontoforético.

55 En este caso, preferiblemente la rotigotina se aplica sobre la piel del paciente en forma de emplasto, presentándose el principio activo preferiblemente en una matriz a base de polímero adhesivo, p. ej. un polisiloxano adhesivo que se auto-pegas. Ejemplos de formulaciones transdermales adecuadas se encuentran en los documentos WO 99/49852, WO 02/89777, WO 02/89778, WO 2004/058247 y WO 2004/012721, así como en el Ejemplo de realización 1. Una forma de administración de este tipo hace posible el ajuste de un nivel en plasma ampliamente constante y, con ello, una estimulación dopaminérgica constante a lo largo de todo el intervalo de aplicación (documento WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

5 Por el contrario, si se desea un medicamento en forma de una forma de depósito subcutánea o intramuscular, la rotigotina, por ejemplo en forma de cristales de sal, p. ej. como hidrocloreto cristalino, puede ser suspendida en un medio hidrófobo y anhidro y puede ser inyectada tal como se describe en el documento WO 02/15903 y en el Ejemplo de realización 2.

Rotigotina puede administrarse básicamente también en forma de microcápsulas, micropartículas o implantes a base de polímeros biodegradables tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 02/38646.

10 Otras formas imaginables de la administración de rotigotina y de sus profármacos son formulaciones transmucosales, p. ej. sprays sublinguales, formulaciones rectales o aerosoles para la administración pulmonar. Dosificaciones adecuadas de rotigotina se encuentran entre 0,05 y aprox. 50 mg/día, administrándose preferiblemente dosis diarias entre 0,1 y 40 mg y, en particular, entre 0,2 y 20 mg/día. En este caso, la dosificación puede tener lugar de forma progresiva, es decir, el tratamiento puede comenzar eventualmente con dosificaciones
15 bajas que luego son incrementadas hasta la dosis de mantenimiento.

Resulta claro para el experto en la materia que el intervalo de dosificación puede variar en función de la cantidad aplicada, del tipo de aplicación y de la demanda diaria del paciente. Así, por ejemplo, se puede concebir una forma de aplicación transdermal, por ejemplo para la administración una vez al día, cada tres días o cada siete días,
20 mientras que un depósito subcutáneo o intramuscular puede posibilitar inyecciones, por ejemplo a un ritmo de una, dos o cuatro semanas.

En la forma medicamentosa neuroprotectora pueden presentarse junto a rotigotina, además otros principios activos que impiden el progreso de la pérdida de células dopaminérgicas.
25

Ejemplos de ello son sustancias de acción antiapoptótica (minociclina, FK-506, ciclosporina A, zVAD) así como neurotrofinas tales como, p. ej., el factor neurotrófico derivado de células glia (GDNF – siglas en inglés).

30 En un preparado de combinación puede alcanzarse por ejemplo una administración secuencial al presentar una forma de administración, p. ej. un comprimido oral, dos capas diferentes con un perfil de liberación diferencial para los distintos componentes farmacéuticamente activos. Resulta claro para el experto en la materia que en el contexto de la presente invención son imaginables diferentes formas de administración y esquemas de aplicación, siendo todos ellos objeto de la invención.

35 **Ejemplos de realización:**

Ejemplo de realización 1: Emplasto de rotigotina

1,8 g de rotigotina (base libre) se disuelven en 2,4 g de etanol y se añaden a 0,4 g de Kollidon 90F (disuelto en 1 g de etanol). Esta mezcla se añade a una disolución al 74% de polímeros de silicona (8,9 g de BioPSA 7-4201 + 8,9 g de BIO-PSA 7-4301 [Dow Corning]) en heptano. Después de la adición de 2,65 g de éter de petróleo, la mezcla se agita durante 1 hora a 700 rpm con el fin de obtener una dispersión homogénea. Después de la laminación sobre poliéster, se secó a 50°C. El peso del emplasto ascendió finalmente a 50 g/cm².
40

Ejemplo de realización 2: Suspensiones de depósito de rotigotina

(a) 1411,2 g de Miglyol 812 se pesaron en un frasco Duran. Al Miglyol se añadieron 14,4 g de Imwitor 312 y, a continuación, se calentó hasta 80°C durante 30 minutos bajo agitación. La disolución transparente se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró.
50

(b) 1188 g de la disolución preparada en el apartado (a) se transfirió a un reactor de laboratorio de vidrio, se añadieron 12 g de rotigotina y se homogeneizaron durante 10 minutos con una Ultraturrax a 10.000 rpm bajo nitrógeno. La suspensión se envasó en frascos de vidrio pardos con una Ultraturrax en funcionamiento (2.000 rpm).

Ejemplo de realización 3: Modelo de MPTP sub-agudo

Para la intoxicación se administran a ratones 80 mg/kg de la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (MPTP) (en porciones de 20 mg/kg a intervalos de dos horas, grupos 3-6 en las Figuras 1 y 2), lo cual conduce a que degeneren aprox. el 50-60% de las neuronas de la sustancia nigra (degeneración máxima en el grupo 3 en las Figuras 1 y 2). La rotigotina es administrada diariamente en dosis de en cada caso 0,3, 1 ó 3 mg/kg a lo largo de 7 días como
60

la denominada "formulación de liberación lenta" (véase el Ejemplo de realización 2) (grupos 4-6 en las Figuras 1 y 2). Un grupo de animales tratados con MPTP (grupo 3) recibe disolución de rotigotina-vehículo (véase el Ejemplo de realización 2, sin rotigotina HCl) y sirve como referencia. Como controles sirven los grupos 1, 2 y 7, no experimentando el grupo 1 ningún tipo de tratamiento, siendo tratado el grupo 2 con las disoluciones de vehículo para MPTP y rotigotina y recibiendo el grupo 7 exclusivamente rotigotina. Al octavo día se sacrifica a los animales, se les retiran los cerebros y se congelan. Cortes de congelación se incuban con 100 ppm de [¹²⁵I] PE2I [¹²⁵I]-(E)-N(3-yodoprop-2-enil)-2β-carboximetil-3β-(4'-metilfenil)-nortropano) en tampón fosfato, pH 7,4, con el fin de marcar la cantidad de los transportadores de dopamina todavía presentes en el cuerpo estriado, lo cual sirve como indicio de la cantidad de terminaciones nerviosas en funcionamiento. Rotigotina mejora la supervivencia de las neuronas y de sus terminaciones nerviosas de forma dependiente de la dosis. Este es un claro indicio de las propiedades neuroprotectoras de la sustancia (Figuras 1 y 2).

Ejemplo de realización 4: Modelo de MPTP agudo (incluida apoptosis)

Para la intoxicación se administran a ratones 80 mg/kg de la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (MPTP) (en porciones de 20 mg/kg a intervalos de dos horas), lo cual conduce a que degeneren aprox. el 50-60% de las neuronas de la sustancia nigra. Aprox. 16 horas antes, se administra rotigotina en dosis de en cada caso 0,3, 1 a ó 3 mg/kg en forma de la denominada "formulación de liberación lenta". Latencias de difusión y absorción conducen a que rotigotina esté óptimamente disponible cuando se añada MPTP. Al cabo de 24 horas, se sacrifica a los animales y se fijan los cerebros. Los cortes de cerebro se tiñen con FluoroJade para la identificación de células degenerantes. El marcaje inmunohistoquímico de la tirosina-hidroxilasa sirve para la identificación de neuronas dopaminérgicas. La tinción de la tirosina-hidroxilasa no proporciona diferencias entre los animales tratados y no tratados; la tinción con FluoroJade muestra un gran número de neuronas degenerantes; no obstante, las neuronas no se han separado todavía por completo; esto sugiere que el decaimiento de las células discurre de forma apoptótica. El número de las neuronas degenerantes es aprox. un 50% menor después de la aplicación de rotigotina, lo cual confirma adicionalmente la propiedad neuroprotectora de la sustancia (Tabla 1).

Ejemplo de realización 5: Determinación de la puntuación UPDRS motora

La puntuación UPDRS motora (parte III de la puntuación UPDRS) se determina mediante examen de los pacientes con ayuda de los criterios 18-31 reproducidos en la siguiente Tabla 2, sumándose en cada caso los valores de puntuación que resultan de los respectivos criterios.

III. EXAMEN MOTOR

18. Habla:

- 0 - Normal
- 1 - Ligera merma de la expresión, dicción y/o volumen.
- 2 - Monótono, desvaído pero comprensible, moderadamente impedido.
- 3 - Claro perjuicio, difícil de entender.
- 4 - Incomprensible.

19. Expresión facial:

- 0 - Normal
- 1 - Mímica mínimamente modificada, podría ser una "cara de póker" normal.
- 2 - Reducción ligera, pero inequívocamente anormal de la expresión facial.
- 3 - Mímica moderadamente reducida; labios temporalmente abiertos.
- 4 - Cara inmóvil o entumecida con expresión fuerte o totalmente carente; los labios se separan en torno a 7 mm entre sí.

20. Temblor en reposo: (C = cara, MD = mano derecha, MI = mano izquierda, PD = pie derecho, PI = pie izquierdo)

C MD MI PD PI

- 0 - Ninguno.
- 1 - Ligero y rara vez presente.
- 2 - Escasa amplitud persistente; o amplitud moderada, pero sólo de aparición intermitente.
- 3 - Amplitud moderada, presente la mayor parte del tiempo.
- 4 - Amplitud acentuada, presente la mayor parte del tiempo.

21. Temblor de acción o de la postura de las manos: (D = derecha, I = izquierda)

D I

- 0 - Falta.

- 1 - Ligero; presente en el caso de movimiento.
- 2 - Amplitud moderada, presente en el caso de movimiento.
- 3 - Amplitud- moderada, presente en el caso de mantener la posición y en el caso de movimiento.
- 4 - Amplitud acentuada; molesta al comer.

5 **22. Rigidez: (examinada en el caso de un movimiento pasivo de las grandes articulaciones en el paciente sentado. Pueden ignorarse fenómenos de ruedas dentadas) (N = nuca, ESD = extremidad superior derecha, ESI = extremidad superior izquierda, EID = extremidad inferior derecha, EII = extremidad inferior izquierda)**

N ESD ESI EID EII

- 10 0 - Falta.
- 1 - Ligera o sólo reconocible en caso de la activación por movimientos simétricos u otro tipo de movimientos.
- 2 - Ligera a moderada.
- 15 3 – Acentuada, pero se conserva el movimiento en toda su extensión.
- 4 - Intensa; dificultad al realizar todos los movimientos.

23. Golpeo con los dedos: (el paciente toca con una secuencia rápida y con una amplitud lo mayor posible y con cada una de las manos por separado el pulgar con el índice). (D = derecha, I = izquierda).

20 D I

- 0 - Normal.
- 1 - Ligera ralentización y/o disminución de la amplitud.
- 2 - Moderadamente limitado. Cansancio inequívoco y prematuro. El movimiento puede ser ocasionalmente interrumpido.
- 25 3 - Fuertemente limitado. Comienzo retardado de los movimientos o interrupción de los movimientos continuos.
- 4 - Apenas puede realizar la misión.

24. Movimientos con las manos: (el paciente abre y cierra las manos en una rápida secuencia con una amplitud lo mayor posible y con cada una de las manos por separado). (D = derecha, I = izquierda)

30 D I

- 0 - Normal.
- 1 -Ligera ralentización y/o disminución de la amplitud.
- 2 - Moderadamente limitado. Cansancio inequívoco y prematuro. El movimiento puede ser ocasionalmente interrumpido.
- 35 3 - Fuertemente limitado. Comienzo retardado de los movimientos o interrupción de los movimientos continuos.
- 4- Apenas puede realizar la misión.

25. Movimientos rápidamente alternantes de las manos: (movimientos de pronación-supinación de las manos, verticales u horizontales, con una amplitud lo mayor posible, con ambas manos a la vez)

40 D I

- 0 - Normal.
- 1 -Ligera ralentización y/o disminución de la amplitud.
- 2 - Moderadamente limitado. Cansancio inequívoco y prematuro. El movimiento puede ser ocasionalmente interrumpido.
- 45 3 - Fuertemente limitado. Comienzo retardado de los movimientos o interrupción de los movimientos continuos.
- 4- Apenas puede realizar la misión.

26. Agilidad de las piernas: (el paciente golpea con una rápida secuencia con el talón sobre el suelo y levanta con ello toda la pierna. La amplitud debe ser de al menos 7,5 cm)

50 D I

- 0 - Normal.
- 1 - Ligera ralentización y/o disminución de la amplitud.
- 2 - Moderadamente limitado. Cansancio inequívoco y prematuro. El movimiento puede ser ocasionalmente interrumpido.
- 55 3 - Fuertemente limitado. Comienzo retardado de los movimientos o interrupción de los movimientos continuos.
- 4- Apenas puede realizar la misión.

60

27. Levantarse de la silla: (el paciente intenta levantarse de una silla de madera o de metal de respaldo recto con los brazos cruzados delante del pecho)

- 0 - Normal.
- 1 - Lento; puede requerir más de un intento.
- 2 - Choca con los brazos.
- 3 - Tiende a caer hacia atrás y tiene que intentarlo eventualmente varias veces, pero puede levantarse sin ayuda.
- 4 - No puede levantarse sin ayuda.

28. Postura:

- 0 - Normal erguida.
- 1 - No totalmente erguida, postura ligeramente curvada; podría ser normal en el caso de una persona mayor.
- 2 - Postura moderadamente curvada; claramente anormal puede estar ligeramente inclinado hacia un lado.
- 3 - Postura fuertemente curvada con cifosis; puede estar moderadamente inclinado hacia un lado.
- 4 - Curvatura acentuada con una postura anormal extrema.

29. Modo de andar:

- 0 - Normal.
- 1 - Camina lentamente, puede arrastrar los pies unos pocos pasos, pero sin ninguna festinación o propulsión.
- 2 - Dificultad al andar, pero requiere de poca ayuda o de ninguna; eventualmente, ligero andar a pasos cortos, pasos cortos o propulsión.
- 3 - Fuerte alteración del caminar, requiere ayuda.
- 4 - Apenas puede andar, tampoco con ayuda.

30. Estabilidad en la postura: (reacción a un desplazamiento repentino hacia atrás mediante arrastre del paciente de los hombros; se encuentra erguido con los ojos abiertos y con los pies ligeramente separados. El paciente está preparado para ello)

- 0 - Normal.
- 1 - Retropulsión, pero la compensa sin ayuda.
- 2 - Ausencia de una reacción de postura; se caería si no fuese cogido por el examinador.
- 3 - Muy inestable; tiende a perder espontáneamente el equilibrio.
- 4 - No puede estar de pie sin apoyo.

31. Bradicinesia e hipocinesia del cuerpo: (combinación a base de lentitud, titubeo, movimientos conjuntos reducidos de los brazos, escasa amplitud de movimiento y carencia de recursos generales de movimiento)

- 0 - Ninguna
- 1 - Mínima ralentización, el movimiento actúa de forma deliberada; podría ser normal en algunos hombres. Posiblemente, amplitud reducida.
- 2 - Ligera ralentización y falta de recursos en el movimiento, que son inequívocamente anormales. Alternativamente, también amplitud reducida.
- 3 - Moderada ralentización y falta de recursos de movimiento o reducción de la amplitud.
- 4 - Acentuada ralentización y falta de recursos de movimiento o reducción de la amplitud.

Ejemplo de realización 6: Reacción in vitro de un profármaco en la sustancia activa

A partir de homogeneizados de células de hígado de ser humano, mono, perro, rata o ratón, se obtiene la fracción de microsomas mediante centrifugación diferencial, la cual contiene las enzimas metabolizantes esenciales. Alternativamente, también puede obtenerse la fracción citoplasmática. La fracción subcelular se suspende con un tampón de manera que se obtenga una disolución con un contenido en proteínas definido. Después de la adición de 1 µM del profármaco a ensayar, tiene lugar la incubación a 37°C durante 60 min. A continuación, la rotigotina se cuantifica mediante HPLC/UV o también mediante HPLC/MS y se correlaciona con la cantidad empleada. Para análisis detallados se examinan series de concentración o de tiempo.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso en el tratamiento de enfermedades que están ligadas con un decaimiento incrementado de las células dopaminérgicas, en donde el tratamiento tiene lugar en individuos que se seleccionan del grupo
- (a) de individuos sin síntomas de morbus Parkinson, pero con un riesgo incrementado de morbus Parkinson, presentando los individuos una mutación en el gen PARK y/o
- 10 (b) de individuos en los que no están todavía presentes al menos tres de los cuatro síntomas cardinales de morbus Parkinson (rigidez, temblor en reposo, bradicinesia, inestabilidad postural), eligiéndose el profármaco del grupo de los ésteres, carbamatos, acetales, cetales, fosfatos, fosfonatos, sulfatos, sulfonatos y sililéteres.
- 15 2.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según la reivindicación 1, en donde la enfermedad, que está ligada con un decaimiento incrementado de células dopaminérgicas, se elige de alfa-sinucleopatías, trastornos del sueño REM y trastornos del sentido del olfato.
- 20 3.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde a los individuos se les puede asociar uno o varios de los siguientes síntomas tempranos clínicos: trastornos del olfato, depresiones, trastornos del sueño del tipo de los "trastornos de la conducta del sueño REM", estreñimientos y anomalías breves del movimiento.
- 25 4.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde los individuos presentan una mutación en un gen PARK y/o alteraciones de la alfa-sinucleína o del modelo de neuromelanina.
- 30 5.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde los individuos presentan, antes del comienzo de la administración de medicamento, una pérdida de células dopaminérgicas en la sustancia nigra menor que 60%.
- 35 6.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde los individuos presentan antes del comienzo de la administración del medicamento una puntuación UPDRS motora menor que 9.
- 7.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde los individuos presentan una puntuación de Hoehn-Yahr de 0.
- 40 8.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento esta previsto para la administración por vía parenteral, transdermal o mucosal.
- 45 9.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la rotigotina se administra en una dosificación de 0,05 a 50 mg por día.
- 10.- Rotigotina, sus sales o profármacos, para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento comprende, junto a rotigotina, además una sustancia de acción antiapoptótica tal como minociclina, FK-506, ciclosporina A o zVAD, y/o neurotrofinas.

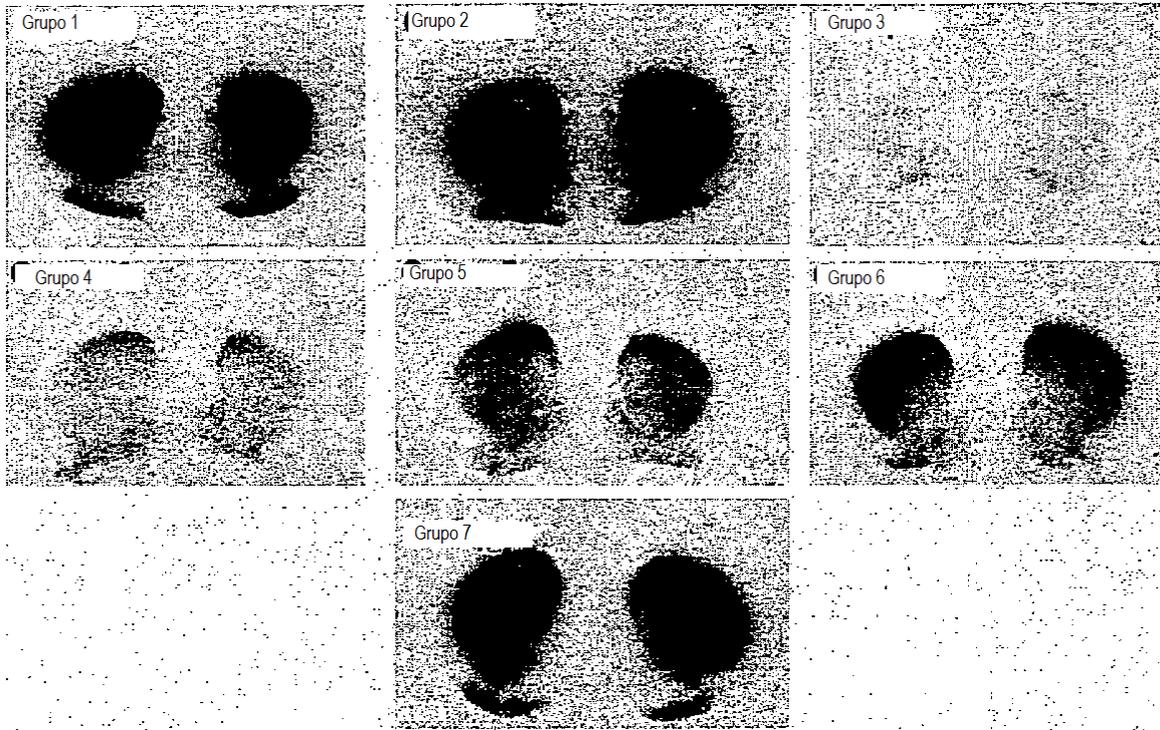


Figura 2: Efecto neuroprotector de roigotina

