

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 415**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2004 E 04757552 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 1610796**

54 Título: **Tratamiento dopaminérgico de alta potencia de deficiencias neurológicas asociadas con lesiones cerebrales**

30 Prioridad:

17.03.2003 US 455405 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.08.2014

73 Titular/es:

**NEUROHEALING PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
18 DEAN ROAD, SUITE 2
BROOKLINE, MA 02445, US**

72 Inventor/es:

**KATZMAN, DANIEL E.;
GAMZU, ELKAN R.;
FARBER, NEAL M.;
FRIDMAN, ESTEBAN A. y
MERELLO, MARCELO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 487 415 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

Tratamiento dopaminérgico de alta potencia de deficiencias neurológicas asociadas con lesiones cerebrales

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EEUU n.º 60/455.405, presentada el 17 de marzo, 2003.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a los campos de la neurología y la neurorrehabilitación. En particular, la presente invención se refiere a tratamientos para restablecer una función neurológica deteriorada asociada con un lesión cerebral en un individuo.

Antecedentes de la invención

10 Existen aproximadamente 1,5 millones de nuevos casos anuales de lesiones en la cabeza en personas de EEUU. De estas, aproximadamente 300.000 son lo suficientemente graves como para requerir hospitalización, y de 50.000 a 75.000 acaban en un coma que dura más de dos semanas. Debido a los constantes avances en la medicina de
15 emergencia eficaz, muchos pacientes que presentan una lesión cerebral debida a cualquiera de una diversidad de traumatismos sobrevivirán, pero se mantendrán en un estado alterado de conciencia grave, tal como un coma, el estado de inconsciencia más profundo, u otro estado de conciencia más emergente, pero alterado, tal como un estado vegetativo persistente (PVS) o un estado mínimamente consciente (MCS). Estos pacientes no emergen al estado totalmente funcional de conciencia del ser y del entorno en el que se encontraban antes de la lesión cerebral. A veces, algunos pacientes pueden emerger de un estado de conciencia alterada concreto más profundo
20 hacia un estado superior, o incluso a la conciencia normal. Sin embargo, aun con la emergencia a la conciencia total, no es raro que dichos individuos requieran alguna forma de neurorrehabilitación para mejorar o recuperar cualquiera de una serie de funciones neurológicas, tales como habilidades comunicativas, habilidades motoras, habilidades de memoria, y diversas otras funciones cognitivas que permiten el autocuidado, la movilidad y la ocupacionalidad. Evidentemente, los pacientes que están o que han emergido de un estado de conciencia
25 gravemente alterado representan una significativa carga emocional, social y económica para sus familias y para la sociedad.

Se han propuesto diferentes intervenciones terapéuticas para ayudar a la recuperación funcional de pacientes en coma postraumático, pero los resultados no han sido concluyentes. Se han indicado algunos informes de casos que describen el uso de diferentes agentes farmacológicos en pacientes en coma postraumático, por ejemplo, utilizando
30 formulaciones orales de levodopa y carbidopa (Haig *et al.*, Arch. Phys. Med. Rehabil., 71:1081-1083 (1990)), bromocriptina (Passler *et al.*, Arch. Phys. Med. Rehabil., 82:311-315 (2001)), metilfenidato (Whyte *et al.*, J. Head Trauma Rehabil., 17(4):284-299 (2002)), y amantidina (Wolf y Gleckman, Brain Injury, 9(5): 487-493 (1995); Meythaler *et al.*, J. Head Trauma Rehabil., 17(1): 300-314 (2002)). La necesidad de nuevas investigaciones clínicas sobre el coma y otros trastornos de estados alterados de la conciencia nunca ha sido mayor, puesto que los
35 avances relativamente recientes en medicina han permitido la supervivencia de un mayor porcentaje de pacientes con lesión en la cabeza. Aún así, no existen opciones terapéuticas generalmente aceptadas para estimular la emergencia desde un estado alterado de la conciencia, o para estimular la neurorrehabilitación de pacientes con lesiones cerebrales. Tang, Y.P. *et al.*, Eur. J Neurosci, 9: 1720-1727 (1997), divulga el uso de la apomorfina inyectada por vía intraperitoneal en ratones que presentan una lesión cerebral traumática. Este estudio concluye
40 que la apomorfina no tiene un efecto mejorador sobre los déficits de aprendizaje o memoria de los ratones estudiados.

Se ha sugerido que la duración del coma está directamente relacionada con la recuperación funcional, según se mide mediante cualquiera de una diversidad de escalas de discapacidad utilizadas para evaluar pacientes, es decir,
45 cuanto más tiempo permanezca un paciente en un estado alterado de conciencia, más tiempo necesita el paciente de alguna forma de tratamiento neurorrehabilitador. Estos tratamientos neurorrehabilitadores no solo pueden tener el objetivo de devolver al paciente con una lesión cerebral a un estado de conciencia superior, preferiblemente normal, sino también de restablecer o mejorar cualquiera de una diversidad de funciones neurológicas que puedan haberse visto deterioradas debido a la lesión cerebral, tales como habilidades comunicativas (habla, escritura),
50 habilidades cognitivas (por ejemplo, razonamiento, memoria) y habilidades motoras (movimientos dirigidos, andar, correr, equilibrio). Además, en años recientes, se han realizado nuevos e importantes descubrimientos que indican la capacidad de la red neural del cerebro en un paciente con traumatismos para autorreorganizarse, un mecanismo que se denomina de diversas formas como "plasticidad neural", "plasticidad axonal", "plasticidad adaptativa" o "plasticidad dependiente de la actividad", en la que las interacciones entre las neuronas supervivientes pueden adoptar una nueva función o pueden reclutarse para restablecer una función neurológica perdida. Un tratamiento
55 que estimule la emergencia de un paciente a un estado de conciencia superior también debería, en teoría, facilitar

el proceso de neurorrehabilitación. Evidentemente, siguen siendo necesarias terapias eficaces para tratar la función neurológica deteriorada en pacientes que han sufrido una lesión cerebral.

Sumario de la invención

5 La invención descrita en la presente aborda las anteriores necesidades y problemas proporcionando procedimientos y medios para tratar una función neurológica deteriorada en individuos que presentan una lesión cerebral traumática, que comprenden administrar al individuo el agente dopaminérgico de alta potencia apomorfina. Las funciones neurológicas deterioradas tratadas según la invención son el resultado de una lesión en el cerebro, tal como la que puede surgir de una lesión cerebral traumática (por ejemplo, como resultado de una caída sobre una superficie dura o un accidente de automóvil, un golpe en la cabeza). En la presente también se describen 10 composiciones para su uso en el tratamiento de un acontecimiento isquémico (por ejemplo, ictus), un acontecimiento anóxico, un acontecimiento hipóxico, una lesión inducida por fármacos (por ejemplo, inducida por anestesia, sobredosis de fármacos, uso de fármacos ilegales), o como resultado de una insuficiencia de órganos principales.

15 La función neurológica deteriorada asociada con una lesión cerebral que puede tratarse con los procedimientos y las composiciones según la invención incluye, pero no se limita a un estado de conciencia menor que el normal (por ejemplo, coma, estado cercano al coma, estado vegetativo, estado vegetativo persistente, estado mínimamente consciente) y/u otras funciones deterioradas que son funciones principalmente cognitivas (por ejemplo, además del estado de conciencia, la memoria, el reconocimiento de voces), funciones principalmente sensoriales (por ejemplo, sensación táctil, sensación de frío-caliente, sensibilidad a la luz), funciones principalmente motoras (por ejemplo, movimientos corporales dirigidos, andar, mantenimiento del equilibrio), o una combinación de funciones 20 neurológicas (complejas o integradas) (por ejemplo, hablar, escribir, el uso de herramientas, la capacidad de hacer funcionar aparatos).

La invención proporciona el uso del agente dopaminérgico muy potente apomorfina para tratar una o más funciones neurológicas deterioradas asociadas con una lesión cerebral traumática en un individuo.

25 En una realización preferida, la apomorfina se administra a un individuo según la invención a una dosis en el intervalo de 30 a 200 mg de apomorfina diarios (mg/día), más preferiblemente 48-128 mg/día. La dosificación diaria puede realizarse mediante una única inyección, inyecciones múltiples o una inyección continua o infusión de apomorfina a un individuo. Un régimen preferido para administrar la apomorfina a un individuo según la invención es administrar apomorfina a una velocidad de 4 a 8 mg por hora durante 12 a 16 horas diarias.

30 Preferiblemente, los tratamientos según la invención se aplican a un individuo durante no más de 18 a 24 meses, más preferiblemente durante no más de 12 a 18 meses, más preferiblemente durante no más de 6 a 12 meses, y lo más preferiblemente durante no más de 6 a 26 semanas. Los tratamientos descritos en la presente pueden aplicarse a un individuo más de una vez, por ejemplo, después de una pausa o hiato.

35 La invención también comprende administrar apomorfina a un individuo junto con (por ejemplo, coadministración, administración concurrente, administración secuencial) uno o más compuestos que pueden proporcionar más beneficios terapéuticos que incluyen, sin limitación, agentes antieméticos y/u otros agentes dopaminérgicos. Se entiende que pueden administrarse diversos compuestos a un individuo en una mezcla con apomorfina, o por separado, al mismo tiempo o en diferentes momentos (por ejemplo, de modo secuencial) que la administración de la apomorfina y/o a través de la misma vía u otra vía diferente a la utilizada para la administración de la apomorfina.

40 Los agentes antieméticos preferidos útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a antagonistas de dopamina periféricos, agentes de fenotiazina, agentes de benzamida, antagonistas de serotonina, antagonistas de histamina (antihistaminas), depresivos parasimpáticos, y agentes de meclizina. Otros agentes antieméticos que pueden utilizarse según la presente invención incluyen metoclopramida; fenotiazinas, tales como clorpromazina, proclorperazina, pipamazina, tietilperazina e hidrocloreuro de oxipendilo; agonistas de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-IIT), tales como domperidona, odansetrona; antagonistas de histamina, que incluyen hidrocloreuro de buclizina, hidrocloreuro de ciclizina, y dimenhidrinato; depresivos parasimpáticos, tales como escopolamina; metopimazina 45 trimetobenzamida; hidrocloreuro de benzquinamina; e hidrocloreuro de difenidol. Un agente antiemético particularmente útil es la domperidona. Un agente antiemético se administra al individuo preferible, pero no necesariamente, antes de la administración de la apomorfina.

50 La apomorfina puede administrarse en combinación con otros agentes dopaminérgicos según la presente invención. Puede administrarse cualquiera de una diversidad de agentes dopaminérgicos a un individuo con apomorfina según la invención que incluyen, pero no se limitan a L-dopa (levodopa), bromocriptina, amantadina, pergolida, pramipexol, ropinirol, fenoldopamo, cabergolina, rotigotina, lisurida, talipexal, 7-OH DPAT, quinpirol, SKF-38393, y sus combinaciones. Cuando se administra apomorfina a un individuo junto con L-dopa según la invención, la 55 concentración de L-dopa puede ser similar o menor que las concentraciones relativamente altas (por ejemplo, 1000

mg o más diarios) que se describen en la presente, que son las que emplean L-dopa como único o principal agente dopaminérgico de alta potencia para tratar una función o funciones neurológicas deterioradas asociadas con una lesión cerebral en un individuo (véase a continuación).

5 En otra realización de la invención, la apomorfina puede administrarse a un individuo para su uso para tratar una función o funciones neurológicas deterioradas junto con cualquiera de una diversidad de programas de neurorrehabilitación para restaurar la función neurológica deteriorada. Los programas de neurorrehabilitación útiles en la invención incluyen, sin limitación, protocolos de tipo físico/sensorial (ejercicios, tareas, estimulación lumínica, estimulación vocal, fotos, estimulación táctil), regímenes de estimulación eléctrica y/o magnética (por ejemplo, estimulación magnética transcraneal (TMS), estimulación cerebral profunda (DBS)), regímenes de estimulación basados en fármacos (por ejemplo, que emplean modafinilo, cafeína, anfetaminas), y sus combinaciones.

15 En otra realización de la invención, la apomorfina se administra a un individuo por vía parenteral (es decir, por una vía fuera del canal alimentario), que incluye, sin limitación, la vía subcutánea (s.c.), intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.), intraarterial (i.a.). En una realización preferida, la apomorfina se formula y se administra por vía subcutánea para su uso según la invención. La apomorfina puede administrarse de forma ventajosa de modo manual o automático a través de un dispositivo médico, tal como una bomba.

El intervalo de dosificación preferido para administrar la L-dopa a un individuo según la invención es de 1250 a 2500 mg/día.

20 Las composiciones para su uso en la invención pueden emplearse para tratar una función neurológica deteriorada asociada con una lesión cerebral traumática, según se manifiesta en un individuo como cualquiera de una diversidad de trastornos de estados alterados de conciencia (ACS) que incluyen, sin limitación, coma, estado cercano al coma, estado vegetativo, estado vegetativo persistente, estado mínimamente consciente y similares. Estos trastornos pueden diagnosticarse y evaluarse con facilidad utilizando protocolos convencionales de la neurología clínica que incluyen, pero no se limitan a la escala de resultado de Glasgow, la escala de resultado de Glasgow extendida (GOS-E), la escala de Kennedy Johnson, la escala de puntuación de discapacidad, la escala de coma-estado cercano al coma, la escala de Ranchos Amigos, así como los procedimientos de examen neurológico convencionales que proporcionan impresiones clínicas de cambio (CIC) en la función neurológica, e incluso sus combinaciones.

Descripción detallada

30 La presente invención proporciona composiciones para su uso para tratar una función o funciones neurológicas deterioradas (es decir, disminuidas o perdidas) en individuos que presentan una lesión cerebral traumática. En concreto, la invención se basa en el descubrimiento de que el uso del agente dopaminérgico muy potente apomorfina, tal como se describe en la presente, resulta particularmente eficaz para tratar una función neurológica deteriorada asociada con una lesión cerebral en un individuo. Los receptores de dopamina están implicados en la transmisión neural para una diversidad de funciones neurológicas, que incluyen las funciones que se caracterizan habitualmente desde el punto de vista neurológico como funciones cognitivas, funciones motoras, o como una combinación de funciones cognitivas y motoras. La apomorfina se une directamente a los receptores de dopamina para estimular la transmisión neural, mientras que la L-dopa es metabolizada a dopamina, que es el neurotransmisor natural que se une a los receptores de dopamina para estimular la transmisión neural en el sistema dopaminérgico.

40 Para poder entender mejor la invención, los siguientes términos, expresiones y abreviaturas se emplean como se define a continuación.

La expresión "lesión cerebral" es un término general utilizado para indicar un trastorno que produce como resultado daños en el sistema nervioso central, independientemente de la fuente fisiopatológica. Entre los orígenes más frecuentes de una "lesión cerebral" están el ictus y la lesión cerebral traumática (TBI).

45 Un "fármaco" se refiere a cualquier compuesto o composición que tenga una actividad farmacológica. Así, un "fármaco terapéutico" es un compuesto o una composición que puede administrarse a un individuo para proporcionar una actividad farmacológica deseada. Para los agentes dopaminérgicos, tales como apomorfina, según se describe en la presente, la actividad farmacológica deseada es la estimulación de la transmisión neural dopaminérgica para tratar un trastorno o afección no deseado o perjudicial asociado con la lesión cerebral en un individuo. Estos trastornos o afecciones incluyen, pero no se limitan a estados alterados de conciencia y/u otros deterioros neurológicos. Un "fármaco profiláctico" es un compuesto o una composición que puede administrarse a un individuo para prevenir o proporcionar protección frente al desarrollo en un individuo de un trastorno o afección no deseado o perjudicial. Un fármaco puede tener usos profilácticos y también terapéuticos. Un "fármaco ilegal" se refiere a un fármaco cuya posesión y/o uso en general es ilegal bajo cualquier circunstancia en una jurisdicción concreta sin autorización gubernamental. Los fármacos ilegales incluyen compuestos "recreativos" y "adictivos" y

sustancias controladas, tales como diversos opiáceos y diversas sustancias psicotrópicas.

Una "función neurológica" se refiere a una función del cuerpo de un individuo que requiere el funcionamiento normal de la transmisión neural. Las funciones neurológicas de un individuo que pueden deteriorarse por una lesión cerebral y que, por tanto, pueden ser tratadas según la presente invención incluyen, sin limitación, funciones que son principalmente sensoriales (por ejemplo, sensibilidad a la luz, sensación táctil, sensación de frío-caliente), principalmente cognitivas (por ejemplo, estado de conciencia, memoria, comprensión, razonamiento), funciones que se basan principalmente en la actividad motora (por ejemplo, movimientos corporales dirigidos, andar, mantenimiento del equilibrio), o una combinación de funciones neurológicas (complejas o integradas) (por ejemplo, hablar, escribir, el uso de herramientas, la capacidad de hacer funcionar aparatos). Las funciones neurológicas deterioradas también se pueden indicar con el nombre del correspondiente trastorno neurológico, por ejemplo, "amnesia" por pérdida de memoria; un trastorno específico para un estado concreto que está por debajo de la conciencia normal (por ejemplo, coma, estado cercano al coma, estado vegetativo, estado vegetativo persistente, estado mínimamente consciente), y similares.

La "neurorrehabilitación", tal como se emplea en la presente, se refiere a cualquier programa de rehabilitación que puede utilizarse con el fin de mejorar, recuperar, o restablecer una o más funciones neurológicas que puedan haberse deteriorado (es decir, perdido o disminuido) en un individuo como resultado de una lesión cerebral. Estos programas de neurorrehabilitación comprenden uno o mas neuroestímulos diseñados para restablecer o mejorar una o más funciones neurológicas deterioradas del individuo. Los programas de neurorrehabilitación que pueden utilizarse junto con la administración de apomorfina, tal como se describe en la presente, incluyen, sin limitación, protocolos de estimulación de tipo físico/sensorial (ejercicios, tareas, estimulación lumínica, estimulación vocal, estimulación con fotos, estimulación táctil), regímenes de estimulación eléctrica y/o magnética (por ejemplo, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal (TMS), estimulación cerebral profunda (DBS); véase también la patente de EEUU n.º 6.463.328) y/o regímenes de estimulación basados en fármacos (por ejemplo, que emplean modafinilo, cafeína, anfetaminas). Por ejemplo, un programa de neurorrehabilitación puede comprender hacer que un individuo que ha padecido una lesión cerebral realice o intente realizar, a menudo en múltiples repeticiones, uno o más ejercicios o tareas concretos diseñados para mejorar o restablecer una o más funciones neurológicas. Así, estos ejercicios o tareas pueden incluir formas de terapia física para estimular el desarrollo de una función motora deteriorada; ejercicios o tareas para mejorar también aspectos de las funciones cognitivas, por ejemplo, memoria (tal como en el caso de amnesia), lectura, reconocimiento de objetos, entendimiento y respuesta a órdenes, y similares; y ejercicios o tareas diseñados para mejorar una combinación de funciones motoras y cognitivas, por ejemplo, hablar, escribir, la capacidad de hacer funcionar aparatos, etc. El objetivo de la neurorrehabilitación es mejorar o restablecer una o más funciones neurológicas que están deterioradas debido a una lesión cerebral en un individuo y, con ello, hacer avanzar al individuo hacia una creciente participación e independencia en el autocuidado, la movilidad y/o la ocupacionalidad. Debe entenderse que la neurorrehabilitación aplicada a un individuo en un estado alterado de conciencia puede verse limitada en gran medida a tareas que estimulen la emergencia hacia un estado de mayor conciencia, por ejemplo, la respuesta a órdenes sencillas, movimiento dirigido del ojo o del cuerpo, respuesta a diversos estímulos. Según la invención, en su forma más sencilla, la neurorrehabilitación de un individuo que presenta una lesión cerebral y que está en un estado alterado de la conciencia (por ejemplo, coma, etc.; véase el siguiente análisis) es un procedimiento que comprende administrar al individuo apomorfina, según se describe en la presente, y controlar al individuo para la emergencia a un estado de conciencia superior. Tras la emergencia a un estado de conciencia superior o normal (o de prelesión), el individuo después puede recibir apomorfina, según se describe en la presente, junto con un programa o régimen de neuroestimulación, tal como se describió anteriormente, diseñado para potenciar o restablecer una o más funciones neurológicas que sigan estando deterioradas después de que el individuo haya emergido a un estado de conciencia superior o normal.

Cualquiera de una diversidad de trastornos o afecciones puede conducir al deterioro de una o más funciones neurológicas de un individuo. Una lesión cerebral traumática (TBI) y el ictus están entre los acontecimientos que aparecen con más frecuencia y son más conocidos que pueden provocar una lesión cerebral y un deterioro asociado de una o más funciones neurológicas. Entre la diversidad de causas de TBI diagnosticadas cada año en EEUU y a lo largo del mundo están los accidentes de vehículos, tales como los que implican a un coche, una moto o una bicicleta, en los que un impacto en la cabeza provoca la pérdida de conciencia y el coma. Los pacientes con TBI pueden emerger parcialmente de un coma a un estado de conciencia algo superior (por ejemplo, estado cercano al coma, estado vegetativo, estado mínimamente consciente), pero casi nunca hasta el punto del estado de conciencia totalmente recuperado o, incluso si emergen a la conciencia total, casi nunca con un conjunto completo de funciones neurológicas normales (por ejemplo, capacidad de comunicación normal, capacidad motora, memoria, sentidos, etc.).

En la actualidad se emplea una diversidad de programas de rehabilitación para estimular el restablecimiento de diversas funciones neurológicas deterioradas por una lesión cerebral, por ejemplo, para pacientes con TBI e ictus. Los tratamientos de neurorrehabilitación según la invención pueden comprender administrar a un individuo que

presenta una lesión cerebral traumática apomorfinica y uno o más elementos de un programa de rehabilitación que se emplea en la técnica en la actualidad para mejorar o recuperar las funciones neurológicas.

Un "agente dopaminérgico" o "compuesto dopaminérgico", tal como se emplea en la presente, se refiere a un compuesto o una composición que estimula la neurotransmisión (señalización) a través del sistema dopaminérgico. La dopamina es el neurotransmisor de catecolamina predominante en el cerebro de los mamíferos. La neurotransmisión a través del sistema dopaminérgico puede producirse por la secreción de dopamina, la inhibición de la recaptación de dopamina, o aumentando las concentraciones sinápticas de dopamina. La dopamina está implicada en el control de una diversidad de funciones neurológicas que incluyen, pero no se limitan a la cognición (por ejemplo, memoria consciente), actividad motora (por ejemplo, movimiento), emoción, refuerzo positivo, ingestión de alimentos, y regulación neuroendocrina (Missale *et al.*, *Physiol. Rev.*, 78: 189-225 (1998)). El sistema dopaminérgico comprende al menos cinco subtipos de receptores de dopamina acoplados a proteína G (D1-D5) que se expresan ampliamente en células del sistema nervioso central y también en ciertas localizaciones en la periferia, tal como en los riñones, la vasculatura y la pituitaria (*Id.*).

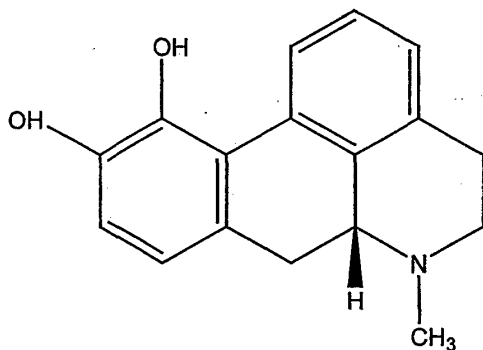
Las dos principales categorías de agentes dopaminérgicos son los agonistas del receptor de dopamina, que son compuestos que se unen a los receptores de dopamina y estimulan la señalización neural a través del sistema dopaminérgico, y los precursores de dopamina, que son compuestos que son metabolizados para producir el neurotransmisor activo dopamina que, a su vez, se une a los receptores de dopamina para provocar la transmisión de una señal neural. Se conoce una diversidad de agonistas del receptor de dopamina e incluyen, sin limitación, apomorfinica, bromocriptina, amantadina, pergolida, pramipexol, ropinirol, fenoldopamo, cabergolina, rotigotina, lisurida, talipexal, 7-OH DPAT, quinpirol, y SKF-38393 (*Id.*). Los agonistas de dopamina también se han caracterizado tradicionalmente como derivados del cornezuelo (ergot) (por ejemplo, bromocriptina, pergolida, lisurida, cabergolina) y no derivados del cornezuelo (por ejemplo, ropinirol, pramipexol) (véase, por ejemplo, Zafonte *et al.*, *J. Head Trauma Rehabil.*, 15:1179-1182 (2000)).

El precursor de dopamina más conocido y utilizado es la L-dopa (levodopa), que se ha empleado para tratar la enfermedad de Parkinson, una enfermedad que se caracteriza por una disminución en la cantidad de dopamina.

La "apomorfinica" es un potente agente dopaminérgico. Es un agonista del receptor de dopamina que se une directamente a los receptores de dopamina (en oposición a los agonistas metabólicos, tales como L-dopa) y se ha divulgado que tiene una afinidad particularmente alta por los receptores de dopamina de tipo D₂ (véase, por ejemplo, Missale *et al.*, *Physiol. Rev.*, 78:189-225 (1998)). La apomorfinica se une a ambos grupos de receptores de dopamina: el grupo de tipo D₁ (D₁ y D₅) y el grupo de tipo D₂ (D₂, D₃, D₄) de receptores. Los usos terapéuticos anteriores de la apomorfinica han incluido la inducción del vómito (agente emético), la reducción del número y la gravedad de las fases "off" (de desconexión a la levodopa) en ciertos pacientes con la enfermedad del Parkinson que son refractarios a la terapia dopaminérgica convencional (L-dopa), y para tratar la impotencia masculina (véanse, por ejemplo, las patentes de EEUU n.ºs 6.306.437 y 6.436.950).

Considerado uno de los más potentes agonistas de la dopamina en el arsenal de fármacos para tratar la enfermedad de Parkinson, se recomienda el uso de la apomorfinica con un paciente de la enfermedad de Parkinson después del descubrimiento clínico de que un paciente no ha respondido o debe retirarse de otros agentes que se emplean más ampliamente para tratar la enfermedad de Parkinson, en particular L-dopa, bromocriptina, amantadina u otros agentes (Colosimo *et al.*, *Clin. Neuropharmacol.*, 3:243-259 (1994); Missale *et al.*, *Physiol. Rev.*, 78:189-225 (1998)).

La apomorfinica se describe, desde el punto de vista químico, como (R)-5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[de,g]quinolin-10,11-diol (peso molecular 267). El número de registro CAS del hidrocloreto de apomorfinica, anhidro, es 41372-20-7. La estructura química de la apomorfinica como un compuesto neutro puede representarse mediante la siguiente fórmula:



en la que solo se muestra el hidrógeno estereoquímicamente pertinente (en la posición 6a) para que la estructura sea más clara. El término "apomorfina", tal como se emplea en la presente, incluye no solo una forma de base libre neutra, como en la anterior estructura, sino también sus estereoisómeros individuales y mezclas racémicas, las formas de profármacos de la apomorfina (es decir, los compuestos que son metabolizados para producir apomorfina cuando se administran a un individuo), y cualquiera de una diversidad de formas salinas de la apomorfina, es decir, las formas de "sales de adición de ácidos" (o simplemente "sales de ácidos") de la apomorfina. El "ácido" de una forma de sal de adición de ácidos de la apomorfina puede ser inorgánico (por ejemplo, HCl) u orgánico (por ejemplo, ácido láctico, ácido acético). Preferiblemente, la apomorfina se emplea como la sal hidrocioruro de apomorfina. Estas formas de sales de ácidos de la apomorfina son particularmente útiles en composiciones líquidas (disoluciones, suspensiones) farmacéuticamente aceptables utilizadas para administrar apomorfina a un individuo. También se contempla el uso de equivalentes funcionales obvios de la anterior estructura, o de equivalentes químicamente modificados de la apomorfina.

La apomorfina puede formularse para la administración mediante una diversidad de vías, por ejemplo, por vía subcutánea, sublingual (véanse, por ejemplo, las patentes de EEUU n.ºs 5.770.606; 6.306.437), y nasal (véase, por ejemplo, la patente de EEUU n.º 6.436.950). Tal como se analiza a continuación, la administración parenteral de la apomorfina es particularmente útil en los procedimientos de la invención, aunque no se excluyen otras vías. El hidrocioruro de apomorfina en general es la forma de sal farmacéuticamente aceptable preferida para la administración de una cantidad eficaz de apomorfina a un individuo según la invención. No obstante, además de la forma de sal hidrocioruro de la apomorfina, pueden utilizarse otras formas de sales de ácidos de la apomorfina en la invención que incluyen, pero no se limitan a una sal hidrobromuro, una sal hidroyoduro, una sal bisulfato, una sal fosfato, una sal lactato, una sal tartrato, una sal maleato, una sal succinato, una sal citrato, una sal gluconato, una sal acetato, y similares.

Por "farmacéuticamente aceptable" se pretende significar un material que no es incompatible desde el punto de vista biológico, químico ni de cualquier otra forma con el metabolismo y la química corporal, y que tampoco afecta de forma adversa a la actividad deseada y eficaz de un agente dopaminérgico o cualquier otro componente en una composición que pueda administrarse a un individuo para tratar una función neurológica deteriorada según la invención.

"Consciencia" y "conciencia", a menos que se indique lo contrario, son sinónimos, y se refieren al estado cognitivo de una persona con respecto a sí misma y al entorno, coherentemente con el uso que les dan los expertos en la técnica de la neurología. La "conciencia" se ha definido, desde el punto de vista técnico, como un estado espontáneo de consciencia del ser y del entorno que comprende dos dimensiones, a saber, una "dimensión de vigilia" (por ejemplo, según se evidencia mediante un ciclo de sueño circadiano) y una "dimensión de consciencia" (véase, Ashwal, Brain & Develop., 25:535-545 (2003)). La consciencia normal (consciencia total) requiere excitación, que es una función del cerebro autónomo-vegetativo, independiente, favorecida por estímulos ascendentes, que emanan del tegumento pontino, el hipotálamo posterior y el tálamo, que activan mecanismos que inducen la vigilia. Las neuronas cerebrales corticales y las correspondientes proyecciones recíprocas hacia y desde los núcleos subcorticales mayores favorecen la consciencia. Se entiende que un individuo puede tener un ciclo de sueño-vigilia circadiano discernible, tal como en un estado vegetativo o mínimamente consciente, pero carecer de una consciencia normal de sí mismo y del entorno.

Los términos y expresiones "trastorno de un estado alterado de consciencia", "estado alterado de consciencia", "ACS", "conciencia gravemente alterada", "alteración grave en la consciencia", "estado de consciencia gravemente alterado" y "SACS", tal como se emplean en la presente (escritos o no en mayúsculas o minúsculas), son sinónimos y se refieren al amplio grupo de trastornos neurológicos principalmente cognitivos del cerebro que describen un estado deteriorado de la consciencia e incluyen cualquier grado de inconsciencia de un individuo, de modo que el individuo es incapaz de ser excitado y/o mantener un estado normal de consciencia del ser y/o del entorno a un nivel que permita al individuo, excepto por cualquier discapacidad física, cuidarse a sí mismo, es decir, actuar en un estado de consciencia normal.

Los trastornos de estados alterados de la consciencia comprenden los diagnosticados según los procedimientos y estándares neurológicos establecidos conocidos en la neurología clínica para evaluar el estado consciente de pacientes con lesión cerebral. Los trastornos de ACS, tal como se entienden en la presente, incluyen, pero no se limitan a los siguientes trastornos, listados desde un estado inferior a un estado superior (es decir, más emergente) de consciencia: coma, estado cercano al coma, estado vegetativo, estado vegetativo persistente (PVS), y estado mínimamente consciente (MCS). También se entiende que los trastornos de ACS relacionados con las composiciones para su uso descrito en la presente son los que están asociados con una lesión cerebral que es provocada por el acontecimiento patológico o perjudicial no deseado de la lesión cerebral traumática (TBI, por ejemplo, un traumatismo cefálico por una caída o un accidente de vehículo). En la presente también se describen composiciones para su uso en el tratamiento de un acontecimiento isquémico en un individuo (bloqueo del flujo sanguíneo normal en cualquier parte del individuo que da como resultado una lesión cerebral, por ejemplo, ictus),

un acontecimiento anóxico (falta de oxígeno al cerebro), un acontecimiento de oxígeno hipóxico (falta de oxígeno suficiente al cerebro), una lesión cerebral inducida por fármacos (por ejemplo, coma alcohólico, sobredosis de heroína, trastorno de enclaustramiento asociado a fármacos), y trastornos cerebrales congénitos o del desarrollo, tales como lisecefalia). Los trastornos de ACS tratados según la invención no incluyen los estados de conciencia que puedan resultar durante la hipnosis o alguna otra forma de sugestión subliminal que pueda utilizarse para lograr una modificación del comportamiento deseada.

La lesión cerebral traumática (TBI) y el ictus están entre las causas más frecuentes y ampliamente conocidas de lesión cerebral que a menudo producen un trastorno de ACS. La TBI incluye las formas penetrantes (por ejemplo, herida de bala) y no penetrantes (por ejemplo, un golpe en la cabeza) de traumatismo cerebral. Entre la diversidad de causas de los millones de casos de TBI diagnosticados cada año en EEUU y por todo el mundo, una de los más frecuentes es un accidente de vehículo, tales como los que implican a un coche, una moto, una bicicleta, en los que un impacto en la cabeza provoca la pérdida de conciencia y el coma. Dependiendo del grado del traumatismo, estos pacientes con TBI pueden emerger parcialmente de un coma hacia algún estado de conciencia superior (por ejemplo, estado cercano al coma, estado vegetativo, estado mínimamente consciente), pero casi nunca hasta el punto del estado de conciencia totalmente recuperado, y casi nunca con un conjunto completo de funciones neurológicas normales (por ejemplo, capacidad de comunicación normal, capacidad motora, memoria, sentidos, etc.).

En la técnica se distinguen habitualmente el “estado vegetativo” (VS) y “estado vegetativo persistente” (PVS) basándose en el desarrollo en el tiempo. Ambos VS y PVS son trastornos en los que se considera que el individuo está en un estado inconsciente que, no obstante, es más emergente con respecto a la consciencia que el coma, según evidencian diversas características, tales como la apertura de los ojos o un ciclo de sueño-vigilia circadiano discernible (véase, por ejemplo, Ashwal *et al.*, Brain Develop., 25:535-545 (2003)). El PVS generalmente es la denominación empleada cuando el individuo está en VS durante más de una semana (véase, por ejemplo, The Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State, N. Eng. J. Med., 330:1499-1508 (1994)).

Un “estado mínimamente consciente” (MCS) es una denominación relativamente nueva para un estado alterado de la conciencia definido (véase, por ejemplo, Giacino *et al.*, Am. Acad. Neurol., 58:349-353 (2002); Ashwal *et al.*, Brain Develop., 25:535-545 (2003)). El MCS se considera en general el trastorno del estado alterado de conciencia más emergente que puede evaluarse actualmente mediante criterios clínicos (*Id.*).

El “coma” es un tipo de trastorno de estado gravemente alterado de la conciencia que se caracteriza por un estado de inconsciencia profundo, no excitable (es decir, por estímulos normales), no respondedor, sostenido y patológico, en el que los ojos están cerrados, y que se origina de una disfunción en el sistema activador reticular ascendente en el tallo encefálico o en ambos hemisferios cerebrales (véase, Ashwal, Brain & Develop., 25:535-545 (2003)). Se entiende que el coma indica el trastorno de ACS de menor consciencia y el estado más profundo de inconsciencia, excepto por la muerte, de un individuo que presenta una lesión cerebral. Entre las características notables, un individuo en coma no tiene un ciclo de sueño-vigilia circadiano discernible y carece de funciones auditivas, visuales, comunicativas y emocionales (véase, por ejemplo, Giacino *et al.*, Neurology, 58:349-352 (2002)). Desde el punto de vista temporal, el diagnóstico del coma habitualmente requiere que el periodo de inconsciencia persista durante al menos una hora para distinguir un coma de un síncope, concusión u otros estados de inconsciencia transitoria (*Id.*). Los individuos en coma están inconscientes porque carecen de las dimensiones de vigilia y consciencia (véase anteriormente).

Un “estado cercano al coma”, tal como se emplea en la presente, se refiere a un estado de conciencia bajo que, no obstante, se considera más emergente con respecto a la consciencia que el coma, pero menos que el estado vegetativo.

El “estado vegetativo”, “VS”, “estado vegetativo persistente” y “PVS” se refieren al trastorno de inconsciencia completa del ser y del entorno pero, por contraste con el coma, presenta ciclos de sueño-vigilia con conservación completa o parcial de las funciones autónomas hipotalámicas y del tallo encefálico. Por consiguiente, se considera que un estado vegetativo es un estado de consciencia más emergente que el coma. Los periodos de vigilia y sueño del estado vegetativo generalmente son irregulares. Además, cuando los ojos están abiertos, el individuo no muestra fijación visual o seguimiento visual sostenido, y también puede mostrar movimientos incoherentes de la cabeza, tronco y extremidades con respecto a diversos estímulos (véase, Ashwal, Brain & Develop., 25:535-545 (2003)).

Un “estado mínimamente consciente” o “MCS” es un trastorno de estado gravemente alterado de la conciencia que se ha definido en fechas recientes como un estado más emergente que el estado vegetativo (véase, Giacino *et al.*, Neurology, 58:349-353 (2002); Ashwal, Brain & Develop., 25:535-545 (2003)). Como estado relativamente recién definido, no todos los médicos han aceptado la legitimidad o la necesidad de esta categoría, y optan por grados dentro de las categorías más antiguas. No obstante, la distinción del estado vegetativo se basa en criterios que proporcionan pruebas de comportamiento definidas de una consciencia, aunque muy limitada, del ser o del entorno

basándose en una o más de cuatro clases de comportamientos, a saber, seguimiento de órdenes sencillas, respuesta de “sí/no” gestural o verbal (independientemente de que sea acertada), verbalización inteligible, y comportamientos “decididos” no reflexivos (Ashwal, Brain Develop., 25:535-545 (2003)). Una comunicación interactiva funcional y el uso de las extremidades se consideran indicaciones clave de una mayor emergencia del estado mínimamente consciente hacia la consciencia normal (*Id.*). Sin embargo, el hecho de que el “estado mínimamente consciente” *per se* se incorpore finalmente a la jerga del diagnóstico clínico de la neurología no resta valor ni afecta de otro modo a los procedimientos y las composiciones descritos en la presente para tratar una función neurológica deteriorada; los cambios en un estado o patrón de consciencia y/o cualquier otra función neurológica pueden evaluarse con facilidad mediante una diversidad de procedimientos y escalas empleadas en la neurología clínica (véase a continuación).

Las expresiones que se refieren a administrar o a la administración de un fármaco, compuesto o procedimiento “junto con” apomorfina, tal como se describe en la presente, se refieren a cualquier combinación de procedimientos, composiciones o procedimientos terapéuticos que incluyen la coadministración (es decir, juntos, por ejemplo, en una disolución, dispersión u otra mezcla), la administración concurrente (fundamentalmente al mismo tiempo), y la administración secuencial (antes o después) de un fármaco, otra composición o un procedimiento de rehabilitación (por ejemplo, una tarea o ejercicio para la función cognitiva y/o motora), además de la administración de la apomorfina según se describe en la presente. También se entiende que la administración de un fármaco u otra composición “junto con” apomorfina, según la invención, puede comprender utilizar la misma vía o una vía diferente para administrar apomorfina a un individuo.

Los términos y expresiones tales como “parenteral”, “por vía parenteral” y similares se refieren a vías o modos de administración de un compuesto o una composición a un individuo distintos que a través del canal alimentario. Los ejemplos de vías de administración parenterales incluyen, sin limitación, la vía subcutánea (s.c.), intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.), intraarterial (i.a.), intraperitoneal (i.p.), transdérmica (absorción a través de la piel o la capa dérmica), nasal o pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o nebulización para la absorción a través de la mucosa respiratoria o los pulmones), inyecciones directas o infusiones hacia cavidades corporales u órganos, así como mediante la implantación en el cuerpo o la conexión al cuerpo de cualquiera de una diversidad de dispositivos de administración de fármacos (por ejemplo, la implantación de una composición de liberación a lo largo del tiempo, un depot (dispositivo de liberación lenta), o un dispositivo que permite la liberación activa o pasiva de un compuesto o una composición al cuerpo).

Los términos y expresiones “entérico”, “por vía entérica”, “oral”, “por vía oral”, “no parenteral”, “por vía no parenteral” y similares se refieren a la administración de un compuesto o una composición a un individuo mediante una vía o modo a través del canal alimentario. Los ejemplos vías de administración entéricas incluyen, sin limitación, tragar formas sólidas o líquidas, sublingual (absorción bajo la lengua), tubos nasoyeyunales o de gastrostomía (hacia el estómago), administración intraduodenal, así como administración rectal (por ejemplo, supositorios para la liberación y la absorción de un compuesto o una composición en el tracto intestinal inferior del canal alimentario).

Los significados de otros términos y expresiones serán evidentes por el contexto de uso y, a menos que se indique lo contrario, son coherentes con los significados que entienden los expertos en la técnica de la neurología y la neurorrehabilitación.

Evaluación de la salud neurológica

La salud neurológica, que incluye el estado consciente y otras funciones neurológicas, de un individuo que presenta una lesión cerebral generalmente es evaluada y/o controlada por un neurólogo u otro profesional de la salud cualificado que emplea una o más escalas o protocolos de diagnóstico reconocidos y conocidos en la técnica. Se conocen procedimientos de examen neurológico rutinarios en la neurología clínica para evaluar la función motora (por ejemplo, movimiento corporal), función cognitiva (por ejemplo, conciencia, pensamiento, razonamiento, memoria, ritmo circadiano de vigilia-sueño) y funciones neurológicas “complejas” que presentan funciones motoras y cognitivas (por ejemplo, hablar, escribir, resolver problemas, capacidad de hacer funcionar aparatos). Entre estos protocolos existen diversas escalas que comprenden un conjunto definido de parámetros o tareas que son realizadas o administradas por un médico cualificado para evaluar el estado de consciencia de un individuo. Estas escalas para la conciencia son muy útiles para diagnosticar la salud neurológica, puesto que generalmente se deduce una evaluación de un patrón o estado de conciencia de un individuo basándose en la evaluación de una diversidad de funciones neurológicas, que incluyen no solo las funciones cognitivas (por ejemplo, memoria, ritmo circadiano), sino también las funciones motoras (por ejemplo, movimientos del cuerpo y de los ojos) y funciones más complejas que implican funciones cognitivas y motoras (por ejemplo, hablar, respuesta a órdenes). Estas escalas son particularmente eficaces para seguir la emergencia desde un estado de conciencia inferior hacia un estado superior más emergente, por ejemplo, del coma al PVS al MCS a la conciencia total. Además, algunas escalas también pueden permitir el discernimiento de los cambios en un patrón de conciencia y funciones neurológicas que pueden desarrollarse dentro de un trastorno de ACS concreto. Así, los actuales procedimientos de

5 escala pueden permitir al médico cualificado discernir incluso mejoras sutiles en la función neurológica en un individuo tratado según la invención. Por ejemplo, puede resultar deseable determinar que se está produciendo un progreso, aunque lento, dentro de un estado alterado de conciencia concreto, o que se está mejorando en una función, tal como la comunicación, aunque otra función neurológica, tal como la función motora, aún no se haya restablecido totalmente. Así, la observación de un cambio incluso en un patrón de conciencia puede resultar tan significativo como para indicar, en último término, un cambio hacia un estado superior (o inferior) de conciencia.

10 Los ejemplos de escalas conocidas y validadas para evaluar la conciencia y otras funciones neurológicas incluyen, pero no se limitan a la escala de resultado de Glasgow, la escala de resultado de Glasgow extendida, la escala de Kennedy Johnson, la escala de clasificación de la discapacidad, la escala de coma-estado cercano al coma, la escala de Ranchos Amigos, y los protocolos de evaluación neurológica convencionales que proporcionan impresiones clínicas del cambio. No es infrecuente que una evaluación de la conciencia y la salud neurológica emplee más de una de estas escalas, dependiendo de la naturaleza de la lesión cerebral.

15 La escala de Kennedy Johnson Scale, también conocida como escala de recuperación del coma (Giacino *et al.*, JFK Coma Recovery Scale and Coma Intervention Program Treatment Procedures (Center for Head Injuries, JFK Johnson Rehabilitation Institute, Edison, Nueva Jersey, 1992); Giacino *et al.*, Arch. Phys. Med. Rehabil., 72: 897-901 (1991)), es un método estandarizado de evaluación para clasificar el nivel de respuesta neuroconductual después de una lesión cerebral grave. Está formado por 25 cuestiones que evalúan la presencia o la ausencia de señales neuroconductuales específicas que reflejan la integridad de la función cerebral. Se evalúan respuestas en las áreas de excitación/atención, función auditiva, función visual, función motora, capacidad motora/verbal, y comunicación. La escala de Kennedy Johnson produce seis puntuaciones de subescalas y una puntuación total. Una puntuación total entre 0 y 14 se interpreta como coma o estado vegetativo, y una puntuación entre 15 y 25 como conciencia emergente. Una desventaja de esta escala es que si un paciente es incapaz de mantener la excitación después de la estimulación, la evaluación debe detenerse.

25 La escala de puntuación de discapacidad (DRS; Rappaport *et al.*, Arch. Phys. Med. Rehabil., 63:118-123 (1982)) se desarrolló y ensayó originariamente con individuos adultos y jóvenes maduros con lesión cerebral traumática moderada y grave. Esta escala sigue a un individuo desde el coma hasta la reintegración en la comunidad. Diversas cuestiones en esta escala se ocupan del deterioro, la discapacidad, y la minusvalía. La DRS es una escala de 31 puntos que varía desde 0 (sin discapacidad) hasta 30 (muerte). Por consiguiente, la máxima puntuación que un paciente vivo puede obtener es 29 (estado vegetativo extremo), y de 1 a 28 representan diferentes grados de discapacidad. Una desventaja de esta escala es que es relativamente insensible en el extremo inferior de la escala (es decir, lesión cerebral traumática ligera). En particular, la escala no tiene la capacidad de reflejar los cambios muy sutiles, pero a veces significativos, en un individuo dentro de una ventana específica de recuperación.

35 La escala de coma/estado cercano al coma (CNC) fundamentalmente expande los niveles de la escala de puntuación de discapacidad (DRS) que incorpora las categorías de estado vegetativo y vegetativo extremo (es decir, las puntuaciones DRS entre 21 y 29 (véase, por ejemplo, O'Dell *et al.*, Neurorehabil., 6:45-55 (1996); Pilon *et al.*, Brain Injury, 10:421-437 (1996); Rappaport *et al.*, Arch. Phys. Med. Rehabil., 73:628-634 (1992); Talbot *et al.*, Brain Injury, 8:689-699 (1994)). La escala CNC tiene cinco niveles: sin coma, cercano al coma, coma moderado, coma marcado, y coma extremo.

40 La escala de resultado de Glasgow (GOS; véase Jennet y Bond, Lancet, 1:480-484 (1975)) es otra escala que se emplea ampliamente para evaluar el daño cerebral grave. Otra modificación de la escala de resultado de Glasgow, a saber, la escala de resultado de Glasgow extendida (GOS-E) (Wilson *et al.*, J. Neurotrauma, 15:573-85 (1998)), también es útil para la evaluación de la conciencia y otras funciones neurológicas en individuos que presentan un trastorno de ACS.

45 Por supuesto, el resultado más deseado del uso del tratamiento, según se describe en la presente, en un individuo que presenta una lesión cerebral traumática con un trastorno de ACS es la emergencia total hacia la conciencia funcional normal, con el restablecimiento de todas las funciones neurológicas al menos al nivel que existía antes de la lesión cerebral.

Uso de agentes dopaminérgicos de alta potencia

50 La potencia dopaminérgica de un compuesto puede evaluarse basándose en la afinidad por la unión a uno o más receptores de dopamina o cualquier ensayo que permita la medición de la capacidad de un compuesto para estimular la señalización a través del sistema dopaminérgico (Missale *et al.*, Physiol. Rev., 78:189-225 (1998)). La potencia dopaminérgica también puede indicarse mediante la observación del efecto de un compuesto sobre el cerebro, por ejemplo, por dosis unitaria.

55 La presente invención proporciona composiciones para su uso para tratar la función neurológica deteriorada en un individuo que presenta una lesión cerebral traumática, que comprende administrar al individuo un agente

dopaminérgico de alta potencia. La apomorfina se clasifica como un agonista de dopamina de alta potencia (Colosimo *et al.*, Clin. Neuropharmacol., 3:243-259 (1994)) y, por tanto, es útil en las composiciones para su uso en la invención. El anterior uso terapéutico de la apomorfina como agente emético para inducir el vómito resulta coherente con el potente efecto farmacológico de la apomorfina sobre los quimiorreceptores medulares. En fechas más recientes, se ha recomendado el uso de la apomorfina para tratar la impotencia masculina (véanse, por ejemplo, las patentes de EEUU n.ºs 6.306.437 y 6.436.950) y para la distonía (véase, por ejemplo, Colosimo *et al.*, Clin. Neuropharmacol., 17:243-259 (1994)). El uso más habitual para la apomorfina continúa siendo como sustitutivo de la L-dopa para tratar la enfermedad de Parkinson, o como tratamiento para las fluctuaciones motoras graves en pacientes con enfermedad de Parkinson que se han sometido a una terapia con L-dopa crónica (Colosimo *et al.*, Clin. Neuropharmacol., 17:243-259 (1994)).

Además de su capacidad para unirse al conjunto de los principales receptores de dopamina, la apomorfina posee propiedades farmacológicas que distinguen a este potente agonista de dopamina de otros compuestos para su uso según la invención. De particular importancia en la presente es el hecho de que la apomorfina puede prepararse de forma conveniente y fácil, y administrarse a un individuo por vía parenteral. La apomorfina tiene una baja biodisponibilidad oral porque sobrepasa en gran medida el metabolismo hepático, pero se equilibra con rapidez entre la sangre y los tejidos debido a su alta lipofiliidad. Por contraste con su baja biodisponibilidad mediante la administración oral, la apomorfina se absorbe rápida y completamente cuando se administra por vía parenteral. Así, la apomorfina tiene un inicio de la acción relativamente rápido cuando se administra por vía parenteral, y se sabe que tiene una menor incidencia de efectos psicológicos que otros agentes dopaminérgicos (Lees *et al.*, Fund. Clin. Pharmacol., 7(3-4):121-128 (1993)).

Además, la administración parenteral de apomorfina y, en realidad, de otros agonistas de dopamina, está particularmente bien adaptada para tratar a un individuo con lesión cerebral que puede no estar totalmente consciente (por ejemplo, en un coma u otro trastorno de ACS), porque la administración parenteral generalmente no requiere la participación o la cooperación activa del individuo con lesión cerebral. Incluso si ha emergido parcial o totalmente a un estado normal de conciencia, este individuo todavía puede carecer de la suficiente función neurológica como para recibir con facilidad medicaciones orales sin intervención mecánica (por ejemplo, tubos de gastrostomía o nesoyeyunales). Por consiguiente, los beneficios de la administración parenteral de un agonista de dopamina, tal como apomorfina, que pueden formularse de esta manera, son los más preferidos para tratar a individuos con lesión cerebral. La administración parenteral de un agonista de dopamina a un individuo con lesión cerebral puede ser proporcionada, de modo conveniente, rutinario y preciso, por un cuidador sanitario utilizando cualquiera de una diversidad de procedimientos y dispositivos clínicos, por ejemplo, utilizando un dispositivo de jeringa para una única inyección o inyecciones múltiples, o utilizando una bomba o dispositivo que proporcione una infusión continua y controlada del fármaco hacia el individuo con lesión cerebral. Si el individuo con lesión cerebral muestra un progreso en la recuperación o el restablecimiento de una o más funciones neurológicas deterioradas (por ejemplo, por la emergencia hacia un estado de conciencia superior o, más preferiblemente, normal o prelesión), la administración parenteral de un agonista de dopamina puede continuar, incluso junto con un programa de neurorrehabilitación cada vez más exigente de tareas o ejercicios cognitivos y motores. Un cuidador sanitario cualificado debe realizar evaluaciones neurológicas clínicas habituales del individuo para determinar o concluir si es probable o no que la posterior administración de un agonista de dopamina, con o sin un programa de neurorrehabilitación continuado, proporcione mayores progresos en el restablecimiento de una función neurológica deteriorada. Estas evaluaciones para continuar, detener o modificar un régimen terapéutico para individuos con lesión cerebral son realizadas habitualmente por personas que están cualificadas para la neurología clínica y la neurorrehabilitación.

Tal como se analiza con más detalle a continuación, la apomorfina se administra preferiblemente a un individuo a través de la vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, tal como a través de la pared abdominal en un área de alto flujo capilar. Cuando se administra por vía subcutánea, las semividas plasmáticas de la apomorfina son de aproximadamente 15 minutos y 70 minutos, que se ajustan a un modelo de biodistribución de dos compartimentos (Nicolle, Fund. Clin. Pharmacol., 7:245-252 (1993)). La sal hidrocloreuro de apomorfina es una forma particularmente útil para preparar disoluciones farmacéuticamente aceptables de apomorfina para la administración parenteral a un individuo según la invención.

La apomorfina se absorbe rápida y completamente desde los tejidos subcutáneos y es eliminada con rapidez. Los efectos de la apomorfina se observan después de cinco minutos tras la administración subcutánea en embolada. En el paciente de ACS, esta activación y desactivación rápida permite una mejor definición para una aparición más exacta de la estimulación y la duración de la estimulación, que puede ser ventajosa por muchas razones, en especial para inducir o mantener un ritmo circadiano en un paciente con ACS. Otros tipos de agentes que tienen una semivida más larga continuarán actuando sobre el SNC después de terminar la infusión y se solaparán con la porción de sueño del ciclo circadiano.

Composiciones y procedimientos terapéuticos

5 Puesto que no existen modelos animales reconocidos para el coma ni para cualquier otro trastorno de un estado alterado de conciencia, el uso y el resultado de las composiciones y procedimientos terapéuticos para tratar una función neurológica deteriorada asociada con una lesión cerebral, que incluyen los descritos en la presente, se basan generalmente en estudios clínicos reales de pacientes humanos. A menudo, estos estudios son capaces de evaluar uno o solo unos pocos pacientes que presentan lesiones cerebrales. Por consiguiente, los nuevos usos terapéuticos para fármacos regulados y aprobados, tales como la apomorfina, son desarrollados lentamente y con gran interés por parte de los expertos en la técnica de la neurología clínica y la neurorrehabilitación. Estos datos que ahora están surgiendo apoyan el uso de las composiciones descritas en la presente (véanse los ejemplos, a

10 La presente invención proporciona composiciones y procedimientos para su uso para tratar una función neurológica deteriorada en un individuo que presenta una lesión cerebral traumática, que comprenden la administración al individuo de apomorfina.

15 Una dosis preferida de apomorfina que se administra a un individuo está en el intervalo de 30 a 200 mg de apomorfina diarios (mg/día), y más preferiblemente en el intervalo de 48 a 128 mg/día. La dosificación diaria puede lograrse mediante una única inyección, múltiples inyecciones o una inyección continua o infusión de apomorfina a un individuo. Un régimen preferido para administrar apomorfina a un individuo según la invención es la administración de apomorfina a una velocidad de 4 a 8 mg por hora durante 12 a 16 horas diarias. En un aspecto preferido, la apomorfina se administra de una manera tal que induce e imita un patrón circadiano normal en un individuo que lo necesite, proporcionando la administración de apomorfina estimulación solo durante las horas de vigilia.

20 Las preparaciones disponibles en el mercado de apomorfina se proporcionan generalmente a una concentración de 10 mg/ml. Sin embargo, la administración subcutánea de apomorfina a una concentración de 10 mg/ml no es óptima, porque puede producirse la formación de nódulos (paniculitis) en el sitio de la inyección. Por consiguiente, la concentración de una formulación de apomorfina administrada mediante inyección o infusión a un individuo es preferiblemente menor que 10 mg/ml, por ejemplo, 5 mg/ml.

25 La dosificación para un individuo concreto (paciente) que presenta una lesión cerebral traumática será determinada por el neurólogo encargado u otros cuidador sanitario cualificado tomando en cuenta una diversidad de parámetros clínicos que caracterizan al paciente, por ejemplo, estado de conciencia, condición neurológica global, otras lesiones, condición cardiovascular, edad, género, peso, posibles factores genéticos, y similares. También se entiende que los expertos en la técnica son conscientes de que las dosis de compuestos farmacológicamente activos, tales como apomorfina, pueden expresarse no solo en términos de masa (por ejemplo, mg) de fármaco administrada por día, sino también en otras unidades que incluyen, pero no se limitan a mg por kilogramo (kg) de masa corporal, mg por superficie específica, mg por unidad de volumen de la formulación, y similares. Tal como se emplea en la presente, el análisis de la dosificación en términos de mg/día se refiere a mg por paciente por día, y se basa en el patrón de uso común de un paciente humano masculino de 70 kg. De forma similar, el análisis de la dosificación en términos de mg de compuesto por kg de peso corporal (masa) supone un ser humano masculino de 70 kg. Por tanto, se entiende que, cuando se trata a un individuo con un peso mayor o menor que 70 kg, una dosis puede modificarse de forma apropiada según los ajustes farmacológicos convencionales. Así, los diversos ejemplos de dosis descritas en la presente pueden ser convertidos con facilidad por los expertos en la técnica en diversas otras unidades de dosificación (y viceversa) requeridas para tratar individuos específicos con formulaciones farmacéuticamente aceptables concretas.

30 La presente invención proporciona un procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento de la función neurológica deteriorada de un individuo que presenta una lesión cerebral traumática, que comprende el uso de apomorfina para preparar dicho medicamento. El medicamento se emplea según la invención para tratar una función neurológica deteriorada. Además de los medios convencionales o tradicionales para administrar apomorfina a un individuo (por ejemplo, jeringas, bombas, pastillas, píldoras), también puede emplearse una serie de tecnologías recientemente desarrolladas o emergentes en los procedimientos para tratar una función neurológica deteriorada según la invención. Por ejemplo, diversas formulaciones sólidas de liberación retrasada o lenta de un compuesto deseado pueden proporcionar la administración del compuesto a un individuo a lo largo de un periodo de tiempo especificado. Además de las bombas de accionamiento mecánico o eléctrico convencionales, puede lograrse una infusión continua de un compuesto a un individuo utilizando una bomba osmótica o pasiva implantable que contenga un compuesto o compuestos deseados, y que es tragada o implantada a un individuo para liberar una cantidad definida del compuesto o compuestos en el cuerpo del individuo. Otros sistemas de administración de fármacos útiles en los procedimientos de la invención pueden comprender una tecnología con base molecular o una nanotecnología que permita encapsular o secuestrar de otra forma a una, unas pocas o varias moléculas individuales de un compuesto deseado, para la liberación en un sitio y/o momento concretos después de ser

implantadas, inyectadas, inhaladas o ingeridas por un individuo. Un ejemplo de una tecnología con base molecular que puede emplearse para administrar compuestos según la invención son los buckminsterfulerenos C60, C70, C76 y/o C80. Los fulerenos u otras estructuras moleculares pueden secuestrar con eficacia (sin limitación en cuanto al mecanismo) una o varias moléculas individuales de un compuesto deseado y permitir la liberación de estas moléculas en un individuo en uno o varios momentos a lo largo de un periodo de dosificación deseado.

La neurorehabilitación según la invención puede comprender la administración de apomorfina a un individuo que presenta una lesión cerebral traumática, junto con un protocolo o régimen de neuroestimulación que esté diseñado para restablecer o mejorar una función neurológica deteriorada. Estos protocolos o regímenes pueden incluir, sin limitación, protocolos de tipo físico/sensorial, regímenes de estimulación eléctrica y/o magnética, y/o regímenes de estimulación basados en fármacos. Preferiblemente, la apomorfina se administra antes o simultáneamente con la aplicación de un programa al individuo o haciendo que el individuo realice o intente realizar un ejercicio o tarea diseñado para mejorar o restablecer una función neurológica del individuo. Los programas o protocolos de estimulación física/sensorial son particularmente útiles en la invención, y pueden incluir cualquiera de los procedimientos conocidos empleados en la neurología clínica y la neurorehabilitación para estimular una respuesta de uno o más de los cinco sentidos. Estos procedimientos pueden incluir aplicar, sin limitación, uno o más estímulos sensoriales, tales como luz, color, una escena visual (por ejemplo, una foto), temperatura caliente o fría, estimulación táctil (por ejemplo, tocar una superficie), un olor, un sabor, un sonido (por ejemplo, la voz de un miembro de la familia), y similares.

Además, ahora están disponibles diversos procedimientos que proporcionan estimulación eléctrica o magnética al cerebro. Estos procedimientos, que pueden utilizarse junto con la administración de apomorfina, según se describe en la presente, incluyen, pero no se limitan a la estimulación del nervio vago, estimulación del nervio craneal mediante ondas de pulsos eléctricos, neuromodulación utilizando un estímulo eléctrico pulsado, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal (TMS), estimulación cerebral profunda (DBS) y similares.

Aunque no se pretenda quedar ligado a cualquier mecanismo particular, el uso de las composiciones de la invención para tratar una función neurológica deteriorada asociada con una lesión cerebral traumática en un individuo pretende aumentar, de la forma más eficaz y rápida posible, la transmisión neural a través del sistema dopaminérgico para lograr uno o más cambios o criterios de valoración definitivos y observables, tal como la emergencia de un estado de conciencia inferior a otro superior, la emergencia total de la inconsciencia hacia la conciencia normal y/o de prelesión, y/o el restablecimiento de cualquier función neurológica deteriorada asociada con una lesión cerebral en el individuo. En particular, los procedimientos y las composiciones de la invención que comprenden la apomorfina no se emplean como terapias crónicas, tal como se emplean en la actualidad para sustituir la disminución progresiva en el nivel de dopamina que caracteriza a enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson. Preferiblemente, un régimen de apomorfina, tal como se describe en la presente, se aplica continuamente a un individuo durante no más de 18 a 24 meses, más preferiblemente durante no más de 12 a 18 meses, más preferiblemente durante no más de 6 a 12 meses, y lo más preferiblemente durante 6 a 24 semanas. El agente dopaminérgico se administra dentro de los parámetros analizados en la presente hasta que se logre una mejora en la función neurológica o la vuelta a un estado de conciencia normal de prelesión. También es posible que un cuidador sanitario elija aplicar los procedimientos y las composiciones, según se describe en la presente, más de una vez a un individuo concreto, por ejemplo, después de un hiato en la terapia.

Como alternativa, el régimen de dosificación puede diseñarse con un resultado emergente concreto en mente. Por ejemplo, una característica importante de los pacientes en coma es la ausencia de pruebas de ritmo circadiano. El restablecimiento del ritmo circadiano también es un criterio de valoración inicial deseado en la recuperación del coma. Por consiguiente, resulta deseable disponer que el régimen de tratamiento de los pacientes en coma tenga una duración diaria que se corresponda con las aproximadamente 16 horas de vigilia de un ciclo de sueño/vigilia diario normal. Esto, combinado con el hecho de los pacientes en coma son incapaces, en muchos casos, de tomar medicación por vía oral, hace que sea muy ventajoso recetar una medicación continua durante aproximadamente 16 horas para inducir un ritmo circadiano. Un régimen de dosis de 12 a 16 horas conduce con frecuencia al restablecimiento del ritmo circadiano de un paciente en coma.

La apomorfina descrita en la presente también puede administrarse de modo ventajoso a un individuo junto con cualquiera de una diversidad de otros compuestos que pueden proporcionar una o más actividades farmacológicas beneficiosas adicionales. Estos otros compuestos pueden incluir, pero no se limitan a un compuesto antiemético, otro compuesto dopaminérgico, un inhibidor de la actividad L-aminoácido aromático (L-dopa) descarboxilasa, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y sus combinaciones. Por ejemplo, algunas de las mejoras realizadas a lo largo de los años para la utilización de L-dopa (levodopa) u otros agentes dopaminérgicos en regímenes de tratamiento crónicos para la enfermedad de Parkinson también pueden aplicarse en los procedimientos y las composiciones de la invención. Los inhibidores de la L-aminoácido aromático descarboxilasa (también denominada L-dopa descarboxilasa) y/o de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) se han empleado para disminuir la degradación de la L-dopa extracerebral. Así, estos inhibidores de las actividades enzimáticas que

- 5 pueden degradar la L-dopa también pueden proporcionar un beneficio adicional al reducir los efectos secundarios agudos de la L-dopa, tales como las náuseas y el vómito. Los ejemplos de estos inhibidores útiles de la actividad L-aminoácido aromático descarboxilasa incluyen carbidopa y benserazida. Los inhibidores de COMT útiles incluyen entacapona y tolcapona. Otros agentes antieméticos que pueden administrarse junto con la apomorfina según la invención incluyen, sin limitación, proclorperizina, hidrocloreuro de trimetilbenzamida, clomeprazina, proclorpemazina, y sus combinaciones.
- 10 Tal como se indicó anteriormente, además de la apomorfina, también puede incluirse una diversidad de otros agonistas de dopamina en las composiciones descritas en la presente. Estos agonistas de dopamina incluyen, por ejemplo, bromocriptina, amantadina, pergolida, pramipexol, ropinirol, fenoldopamo, cabergolina, rotigotina, lisurida, talipexal, 7-OH DPAT, quinpirol, y SKF-38393, todos los cuales han demostrado exhibir un perfil farmacológico para la unión a uno o más de los principales receptores de dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, y/o D₅, para estimular la señalización dopaminérgica (véase, por ejemplo, Missale *et al.*, *Physiol. Rev.*, 78:189-225 (1998)). Estos agonistas de dopamina son agentes dopaminérgicos menos potentes que la apomorfina. Las composiciones y los procedimientos descritos en la presente que comprenden apomorfina también pueden comprender uno o más de estos otros agonistas de dopamina, que pueden proporcionar una actividad terapéutica adicional, por ejemplo, debido a un perfil de unión al receptor de dopamina diferente, a la potenciación de la emergencia hacia la consciencia total y/o al restablecimiento o la mejora de una función o funciones neurológicas perdidas como resultado de una lesión cerebral traumática.
- 15 El uso de las composiciones de la invención para tratar una función neurológica deteriorada asociada con una lesión cerebral traumática en un individuo también puede comprender la administración al individuo de apomorfina, según se describe en la presente, junto con uno o más estimulantes del sistema nervioso central, tales como metilfenidato, pemolina, cafeína, anfetaminas, modafinilo, y sus combinaciones.
- 20 La invención para su uso en tratar una función neurológica deteriorada en un individuo que presenta una lesión cerebral traumática también puede comprender administrar una combinación de apomorfina y L-dopa al individuo. En estos casos, la L-dopa y la apomorfina generalmente se administran mediante vías de administración distintas, por ejemplo, la apomorfina por vía parenteral, y la L-dopa por vía oral. Además, cuando se administra en combinación con la apomorfina, la L-dopa puede administrarse a una dosis que es menor que la utilizada (es decir, < 1000 mg/día) para los tratamiento de una función neurológica deteriorada que emplean L-dopa como monoterapia. Estas combinaciones pueden proporcionar una respuesta clínica aditiva o sinérgica.
- 25 La manipulación de diversas formas de dosificación y técnicas para administrar los compuestos para su uso según la invención está dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas que comprenden agentes dopaminérgicos y otros compuestos.
- 30 Más en general, las composiciones útiles en la invención pueden formularse para la administración a un individuo según textos y protocolos farmacéuticos convencionales (por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Alfonso R. Gennaro, ed. (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990)). Así, además de la apomorfina, las composiciones útiles en la invención también pueden comprender cualquiera de una serie de diversos tampones farmacéuticamente aceptables (vehículos), excipientes o adyuvantes que pueden proporcionar una o más propiedades farmacológicas beneficiosas, que incluyen, pero no se limitan a una administración más eficaz o menos dolorosa a un individuo, un transporte más eficaz del agente o agentes dopaminérgicos hacia el sistema nervioso central y/o una conservación más larga de la composición (por ejemplo, conservantes para potenciar la caducidad, agentes reductores). Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir, sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humana, sustancias tamponantes, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, bifosfato de disodio, bifosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina anhidra. También se contemplan particularmente las composiciones de apomorfina que contienen agentes reductores, tales como metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y ascorbato de sodio.
- 35 Las composiciones según la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una disolución acuosa inyectable estéril o una suspensión oleaginoso. Las suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (por ejemplo, un detergente aniónico). Una preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butandiol.
- 40 Las disoluciones tampón acuosas farmacéuticamente aceptables que pueden emplearse para la administración parenteral de un compuesto o una composición, según se describen en la presente, incluyen, sin limitación, agua estéril, disolución salina fisiológica, disolución salina bacteriostática (por ejemplo, disolución salina que contiene
- 45
- 50
- 55

alcohol bencílico aproximadamente al 0,9%), disolución salina tamponada con fosfato, disolución de Hank, disolución de Ringer-lactato y similares. Además, se han empleado de modo convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio suspensor para su uso para administrar composiciones. Para este objetivo puede utilizarse cualquier aceite no volátil suave, que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles para la preparación de inyectables, así como los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxiethyladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un dispersante o diluyente de alcohol de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral pueden incluir, pero no se limitan a cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos, píldoras, disoluciones acuosas, suspensiones oleaginosas, jarabes, o elixires. En el caso de los comprimidos para un uso oral, los vehículos que se emplean habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También pueden añadirse agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Las cápsulas, comprimidos, píldoras y comprimidos oblongos también pueden formularse para una liberación retrasada o sostenida. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Para la aplicación tópica, una composición de la invención puede formularse con un ungüento, gel, crema o loción adecuados que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, petróleo líquido, vaselina, propilenglicol, compuesto de polioxiethylene-polioxi-propileno, cera emulgente y agua. Pueden estar presentes uno o más emolientes para potenciar la penetración a través de la piel. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. La administración tópica también puede lograrse mediante parches transdérmicos o dispositivos similares.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando diversos ingredientes farmacológicamente activos deseados (por ejemplo, un agente o agentes dopaminérgicos, un inhibidor o inhibidores de enzimas, un agente o agentes antieméticos, etc.) con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en el espacio rectal para liberar los componentes activos que pueden ser absorbidos a través de la pared intestinal. Estos materiales incluyen, pero no se limitan a mantequilla de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía nasal, en cuyo caso la absorción del agente o agentes dopaminérgicos puede producirse a través de las membranas mucosas de la nariz, o mediante inhalación o nebulización hacia los pulmones (véase, por ejemplo, la patente de EEUU n.º 6.436.950). Estas vías de administración generalmente requieren que la composición se proporcione en forma de un polvo, disolución o suspensión líquida, que después se mezcla con un gas (por ejemplo, aire, oxígeno, nitrógeno, etc., o sus combinaciones) para generar un aerosol o una suspensión de gotitas o partículas. Estas composiciones se preparan según técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden envasarse en una diversidad de formas apropiadas para la forma de dosificación y vía de administración. Estas incluyen, pero no se limitan a viales, botellas, latas, paquetes, ampollas, cajas, recipientes flexibles, inhaladores y nebulizadores. Estas composiciones pueden envasarse para una única administración o para administraciones múltiples desde el mismo recipiente. Pueden proporcionarse kits de una o más dosis que contienen la composición en forma de polvo seco o liofilizada, así como un diluyente apropiado, que pueden combinarse un poco antes de la administración. La composición farmacéutica también puede envasarse en jeringas prerrellenas de un solo uso o en cartuchos para su uso en inyectores automáticos, inyectores de chorro sin aguja y bombas automáticas que pueden fijarse al individuo. Otros kits proporcionados por la invención pueden comprender apomorfina en combinación con un sistema de transporte apropiado. Estos sistemas de transporte pueden incluir, sin limitación, bombas externas, bombas implantables, dispositivos de administración dosimétrica y similares.

También pueden utilizarse diversos agentes antimicrobianos en las composiciones de la invención para evitar la degradación y la contaminación. Los agentes antimicrobianos que se emplean habitualmente incluyen fenol, alcohol bencílico, meta-cresol, metilparabeno, propilparabeno, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, y EDTA. Estos agentes están presentes a unas concentraciones que evitan el crecimiento de bacterias, hongos y similares, pero que no son tóxicas cuando se administran al individuo previsto.

En coherencia con las buenas prácticas de fabricación que se emplean en la actualidad en la industria farmacéutica

5 y son muy conocidas por los expertos en la técnica, todos los componentes que se ponen en contacto o que comprenden el agente farmacéutico (agente dopaminérgico) deben ser estériles y se deben ensayar periódicamente para la esterilidad según las normas de la industria. Los procedimientos para la esterilización incluyen ultrafiltración, autoclave, calentamiento en seco y en húmedo, exposición a gases, tales como óxido de etileno, exposición a líquidos, tales como agentes oxidantes, que incluyen hipoclorito de sodio (lejía), exposición a una radiación electromagnética de alta energía, tal como luz ultravioleta, rayos X o rayos gamma, y exposición a radiación ionizante. La elección del procedimiento de esterilización será realizada por el expertos en la técnica con el objetivo de realizar la esterilización más eficaz que no altere significativamente la actividad farmacológica deseada del agente dopaminérgico y los otros componentes de una composición prevista para la administración a un individuo. La ultrafiltración es un procedimiento de esterilización particularmente útil para composiciones farmacéuticas que son disoluciones o suspensiones acuosas.

Para ilustrar mejor la invención se proporciona el siguiente ejemplo no limitante.

Ejemplos

15 **Ejemplo: Tratamiento mediante apomorfina administrada por vía subcutánea de pacientes en un estado alterado de la conciencia después de una lesión cerebral traumática**

Se trataron pacientes que no habían recuperado totalmente la conciencia después de una TBI grave como sigue:

Para poder acceder al tratamiento, los sujetos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Los pacientes habían permanecido en un estado vegetativo persistente (PVS) o un estado mínimamente consciente (MCS) durante al menos un mes después de la lesión.
- 20 2. Los pacientes habían alcanzado un estado clínico estabilizado (por ejemplo, afebril, estabilidad de equilibrio hemodinámico e interno).
3. Los pacientes presentaban una puntuación de la escala de puntuación de discapacidad (DRS) entre 21 y 29 (estado vegetativo y estado vegetativo extremo), o los pacientes presentaban una puntuación de coma-estado cercano al coma (CNC) entre 10 y 20 puntos (puntuación de las cuestiones en total).
- 25 Antes de iniciar la administración de apomorfina, los pacientes con ACS recibieron un pretratamiento con domperidona (o un agente antiemético equivalente, por ejemplo, el agente antiemético COMPAZINE® o TIGAN®) como profilaxis contra las náuseas y la emesis a lo largo de 24 a 48 horas antes de la primera dosis de apomorfina.

30 La apomorfina se administra por vía subcutánea a través de una aguja conectada a una bomba especializada durante al menos 12 horas y no más de 16 horas diarias. La apomorfina se prepara y se administra en una disolución a una concentración de 5-10 mg/ml. La dosis inicial de apomorfina en el día 1 es 2 mg/hora, y aumenta en 2 mg/hora diarios hasta que la dosis alcanza 8 mg/hora en el día 4. Si es necesario, la dosis de apomorfina se reduce, según se indica.

35 El tratamiento se inicia en cuanto el paciente está en un entorno de rehabilitación, o su equivalente, y ha recibido el pretratamiento antiemético. Se prescribe el régimen de dosificación diario durante 6 a 24 semanas, pero puede extenderse hasta 2 años si hay mejora observable.

Durante la exposición a la apomofina, todos los pacientes pueden recibir un programa estandarizado de estimulación sensorial (o un régimen terapéutico equivalente) una o dos veces diarias durante hasta cinco días semanales.

Después de este tratamiento, se espera que los pacientes muestren una mejora en la puntuación de coma.

40

REIVINDICACIONES

- 1.- El uso de la apomorfina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una función neurológica deteriorada que se origina de una lesión cerebral traumática (TBI).
- 5 2.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha apomorfina es para la administración parenteral o la administración entérica a lo largo del canal alimentario.
- 3.- El uso según la reivindicación 2, en el que dicha administración parenteral se selecciona del grupo que consiste en administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración transdérmica, administración nasal, y administración por inhalación.
- 10 4.- El uso según la reivindicación 2, en el que dicha apomorfina es para la administración parenteral en una única dosis utilizando un dispositivo de jeringa, o en una infusión continua utilizando una bomba.
- 5.- El uso según la reivindicación 2, en el que dicha administración entérica se selecciona del grupo que consiste en administración oral, administración sublingual, administración al estómago mediante un tubo, y administración rectal.
- 15 6.- El uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende también la administración de un agente dopaminérgico adicional seleccionado del grupo que consiste en L-dopa, bromocriptina, amantadina, pergolida, pramipexol, ropinirol, fenoldopamo, cabergolina, rotigotina, lisurida, talipexal, 7-OH DPAT, quinpirol, SKF-38393, y sus combinaciones.
- 7.- El uso según la reivindicación 6, en el que dicho agente dopaminérgico adicional es L-dopa.
- 8.- El uso según la reivindicación 7, en el que dicha L-dopa se administra a una dosis menor que 1000 mg/día.
- 9.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha apomorfina es un único estereoisómero.
- 20 10.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha apomorfina es una mezcla racémica de estereoisómeros.
- 11.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha apomorfina es una sal de ácido.
- 12.- El uso según la reivindicación 11, en el que dicho ácido se selecciona del grupo que consiste en HCl, HBr, ácido acético, y ácido láctico.
- 13.- El uso según la reivindicación 11, en el que dicha apomorfina es hidrocloruro de apomorfina.
- 25 14.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha apomorfina es para la administración en una cantidad de 12 a 200 mg/día.
- 15.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha apomorfina es para la administración en una cantidad de 48 a 128 mg/día.
- 30 16.- El uso según la reivindicación 14, en el que dicha cantidad de apomorfina es para la administración durante un periodo de 12 a 16 horas/día.
- 17.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicho medicamento está en forma de un kit que comprende apomorfina en uno o más recipientes adaptados para su uso en una bomba para la infusión continua de dicha apomorfina, e instrucciones para administrar la apomorfina mediante una infusión continua con una bomba.
- 35 18.- El uso según la reivindicación 17, en el que el kit comprende también dicha bomba para administrar dicha apomorfina en dichos uno o más recipientes.
- 19.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha función neurológica deteriorada es una función cognitiva deteriorada, una función motora deteriorada, o una combinación de funciones cognitivas y motoras deterioradas.
- 20.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha función neurológica deteriorada es un estado alterado de la conciencia (ACS) o amnesia.
- 40 21.- El uso según la reivindicación 20, en el que dicho estado alterado de la conciencia es un trastorno de ACS.
- 22.- El uso según la reivindicación 21, en el que dicho trastorno de ACS se selecciona del grupo que consiste en coma, estado cercano al coma, estado vegetativo, estado vegetativo persistente, y estado mínimamente consciente.
- 23.- El uso según la reivindicación 21, en el que dicho tratamiento comprende administrar dicho medicamento en una cantidad y durante un periodo de tiempo suficiente para estimular una mejora en un patrón de conciencia

dentro de un estado alterado de la conciencia, o un cambio desde un estado de conciencia inferior a otro superior.

- 5 24.- El uso según la reivindicación 23, en el que dicha mejora viene indicada por una mejora en una función neurológica seleccionada del grupo que consiste en el ritmo circadiano, apertura de los ojos, movimientos dirigidos del ojo, movimientos dirigidos del cuerpo, respuesta a órdenes verbales, capacidad de comunicación, respuesta a estímulos sensoriales, y sus combinaciones.
- 25.- El uso según la reivindicación 23, en el que dicha mejora es un cambio desde un estado de conciencia inferior a otro superior.
- 26.- El uso según la reivindicación 25, en el que dicho estado de conciencia superior es el estado de conciencia total.
- 10 27.- El uso según la reivindicación 23, en el que dicha mejora en un patrón o estado de conciencia se determina utilizando un protocolo seleccionado del grupo que consiste en la escala de resultado de Glasgow, la escala de resultado de Glasgow extendida (GOS-E), la escala de Kennedy Johnson, la escala de puntuación de discapacidad, la escala de coma-estado cercano al coma, la escala de Rancho Amigos, las impresiones clínicas de cambio, y sus combinaciones.
- 15 28.- El uso según la reivindicación 1, en el que dicha TBI es el resultado de una caída sobre una superficie o un accidente de vehículo.
- 29.- El uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende la administración de dicho medicamento durante un periodo de tiempo suficiente para estimular una mejora en la independencia funcional del individuo.
- 20 30.- El uso según la reivindicación 29, en el que dicha mejora en la independencia funcional de dicho individuo viene indicada por una capacidad de comunicación mejorada, una capacidad motora mejorada, una capacidad mejorada para el autocuidado diario, y sus combinaciones.
- 31.- El uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende también la administración de un agente dopaminérgico adicional.
- 25 32.- El uso según la reivindicación 31, en el que dicho agente dopaminérgico adicional se selecciona del grupo que consiste en un agonista de dopamina, un inhibidor del transporte de dopamina, un inhibidor del metabolismo de dopamina, un precursor de dopamina, y sus combinaciones.
- 33.- El uso según la reivindicación 31, en el que dicho agente dopaminérgico adicional es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.
- 30 34.- El uso según la reivindicación 31, en el que dicho agente dopaminérgico adicional se administra por vía parenteral o entérica.
- 35.- El uso según la reivindicación 34, en el que dicha vía entérica es mediante un tubo nasoyeyunal o un tubo de gastrostomía.
- 36.- El uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende la administración de dicho medicamento junto con un agente antiemético.
- 35 37.- El uso según la reivindicación 36, en el que dicho medicamento se coadministra, se administra de modo concurrente, o se administra de modo secuencial con dicho agente antiemético.
- 38.- El uso según la reivindicación 37, en el que dicho medicamento se administra de modo secuencial después de la administración de dicho agente antiemético.
- 40 39.- El uso según la reivindicación 36, en el que dicho agente antiemético se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de dopamina periférico, un agente de fenotiazina, un agente de benzamida, un antagonista de serotonina, un antagonista de histamina, un depresor parasimpático, y un agente de meclizina.
- 40.- El uso según la reivindicación 36, en el que dicho agente antiemético se selecciona del grupo que consiste en domperidona, proclorperizina, hidrocloreuro de trimetilbenzamida, clormeprazina, proclorpemazina, y sus combinaciones.
- 45 41.- El uso según la reivindicación 40, en el que dicho agente antiemético es domperidona.
- 42.- El uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende administrar dicho medicamento junto con un estimulante del sistema nervioso central seleccionado del grupo que consiste en pemolina, cafeína, anfetaminas,

modafinilo, y sus combinaciones.

43.- El uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende administrar dicho medicamento en combinación con la aplicación a dicho individuo de al menos un estímulo sensorial.

5 44.- El uso según la reivindicación 43, en el que dicho estímulo sensorial se selecciona del grupo que consiste en luz, color, una escena visual, temperatura caliente, temperatura fría, estimulación táctil, un olor, un sabor, un sonido, y sus combinaciones.

10 45.- El uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende administrar dicho medicamento junto con un procedimiento para proporcionar estimulación eléctrica y/o magnética al cerebro, seleccionándose dicho procedimiento del grupo que consiste en la estimulación del nervio vago, estimulación del nervio craneal mediante ondas de pulsos eléctricos, neuromodulación utilizando un estímulo eléctrico pulsado, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal (TMS), estimulación cerebral profunda (DBS), y sus combinaciones.

46.- El uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende administrar dicho medicamento junto con hacer que dicho individuo realice o intente realizaar una tarea o ejercicio para restablecer una función neurológica deteriorada.

15