



(19)  **EESTI VABARIIK**  
PATENDIAMET

(11) **EE-EP 1 426 049 B1**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/381**  
**A61K 47/00**  
**A61P 25/16**

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI  
PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number:	<b>E000075</b>	(73) Patendiomanik:	
(11) Patendikirjelduse tõlke number:	<b>EE-EP 1 426 049 B1</b>	<b>Schwarz Pharma AG</b> <b>Alfred-Nobel-Strasse 10,</b> <b>40789 Monheim, DE</b>	
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev:	<b>02.12.2002</b>	(72) Leiutise autorid:	
(96) Euroopa patenditaotluse number:	<b>02026871.0</b>	<b>Hans-Michael Wolff</b> <b>40789 Monheim, DE</b>	
(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev:	<b>18.05.2005</b>	<b>Johanna Aaltje Bouwstra</b> <b>2992 GR Barendrecht, NL</b>	
(97) Euroopa patendi number:	<b>EP 1 426 049</b>	<b>Gai Ling Li</b> <b>2334 ES Leiden, GB</b>	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev:	<b>15.06.2005</b>	<b>Akhmad Kharis Nugroho</b> <b>2311 XM Leiden, NL</b>	
		(74) Patendivolinik:	
		<b>Piret Niidas</b> <b>OÜ LASVET</b> <b>Suurtüki 4a, 10133 Tallinn, EE</b>	

(54) **Rotigotiini iontoforeetiline kohaletoimetamine Parkinsoni tõve raviks**

## **Kirjeldus**

### Leiutise ala

[0001] Käesolev leiutis käsitleb Parkinsoni tõve sümptomite ravi või leevendamise efektiivset meetodit, milles kasutatakse dopamiinireseptori agonisti rotigotiini (INN) iontoforeetilist kohalettoimetamist.

### Tehnika tase

[0002] Arvatakse, et Parkinsoni tõbi on peamiselt põhjustatud dopaminergiliste neuronite degeneratsioonist mustaines. See omakorda põhjustab toonilise dopamiini sekretsiooni kadumist ja dopamiiniga seotud neuronaalse aktiivsuse modulatsiooni sabatuumas ning seega dopamiinivaegust teatavates ajupiirkondades. Lõpptulemusena põhjustab tekkiv neurotransmitterite atsetüülkoliini ja dopamiini tasakaalustamatus haigusega seotud sümptomeid. Kuigi tavaliselt vaadatakse Parkinsoni tõbe kui motoorse süsteemi haigust, peetakse seda nüüd keerulisemaks haiguseks, mis hõlmab nii mootorset kui ka mittemootorset süsteemi. Seda nõdrastavat haigust iseloomustavad olulised kliinilised tunnused, kaasa arvatud värisemine, liigutuste aeglus, jäikus, sundliigutused, kõndimishäired ja kõnehäired. Mõnedel patsientidel võib nende sümptomitega kaasneda ka dementsus. Autonoomse närvisüsteemi kaasatus võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni, äkkpunetamist, soojusregulatsiooni probleeme, kõhukinnisust ja kontrolli kadumist põie ning sulgurlihase üle. Parkinsoni tõvega võivad kaasneda ka psühholoogilised häired, nagu motivatsiooni kadumine ja depressioon.

[0003] Parkinsoni tõbi on peamiselt keskealiste ja vanemate haigus ning see tabab võrdselt nii mehi kui ka naisi. Parkinsoni tõve esinemise määr on kõrgeim üle 70-aastaste vanuserühmas, kus Parkinsoni tõbe esineb sellest elanikkonnast 1,5-2,5%. Keskmise haigestumise algus on vanusevahemikus 58 kuni 62 aastat ja enamikul patsientidest kujuneb Parkinsoni tõbi välja vanusevahemikus 50 kuni 79 aastat. Ainuüksi Ameerika Ühendriikides on umbes 800000 Parkinsoni tõvega inimest.

[0004] Parkinsoni tõve varast mootorset vaegust võib märgata mustaine dopamiini vabastavate rakkude degeneratsiooni algastmel. See neuronaalne degeneratsioon põhjustab häireid dopaminergilises juhtetees, mis ühendab mustaine juttkehaga. Kui haigus progres-

seerub, võivad kujuneda välja raskesti ravitavad motoorsed, autonoomsed ja vaimsed abnormsused, mis vihvavad juttkehas retseptori toimemehhanismide degeneratsiooni progresseerumisele.

[0005] Parkinsoni tõve kliiniline diagnoos põhineb iseloomulike füüsiliste tunnuste esinemisel. On teada, et haigus on hiiliva alguse, aeglase progresseerumise ja muutuva kliinilise avaldumisega. Tundemärgid viitavad, et juttkeha dopamiinisaldus langeb enne sümptomite avaldumist 20%ni võrreldes sama vanadel kontrollpatsientidel leituga.

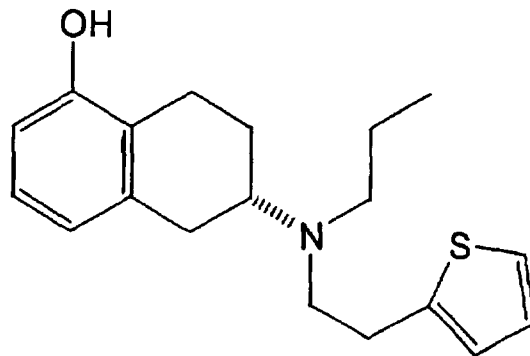
[0006] Parkinsoni tõbe on muu hulgas püütud ravida L-dopaga (levodopaga), mis on siiani Parkinsoni tõve ravis kullastandardiks. Levodopa läbib vere-aju barjääri kui dopamiini eelühend ja muudetakse seejärel ajus dopamiiniks. L-dopa parandab Parkinsoni tõve sümptomeid, kuid võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Peale selle kaldub ravim kaotama efektiivsust pärast esimest kahte kuni kolme raviaastat. Pärast viit kuni kuut aastat säilib paranemine vaid 25-50% patsientidest.

[0007] Lisaks on käesoleval ajal kasutatavate Parkinsoni tõve ravide oluliseks puuduseks lõpptulemusena avalduv "kõikumise sündroom", mis põhjustab "kõik-või-mitte-midagi" seisundid, mida iseloomustavad vahelduvad sundliigutustega "rohkema" ja vaegliikuvuse või liikumatusesega "vähema" liikuvuse perioodid. Patsientidel, kellel avalduvad ennustamatud või korrapäratud "rohkema-vähema" ilmingud peroraalse Parkinsoni tõve vastase ravi puhul, on ennustatv soodus vastus L-dopa ja teiste dopamiini agonistide i.v. manustamisele, mis viitab sellele, et "rohkema-vähema" ilmingu eest on vastutav ravimi kontsentratsiooni kõikumine plasmas. "Rohkema-vähema" kõikumise sagedust on püütud parandada ka dopamiinireseptori agonistide apomorfiini ja lisuriidi pideva infusiooniga. See manustamisviis on siiski ebamugav. Seetõttu on soodsad ja varem soovitatud teised konstantsemat plasma taset tagavad manustamisviisid nagu paikne manustamine.

[0008] Nagu on mainitud ülalpool, hõlmab üks lähenemisviis Parkinsoni tõve ravile dopamiinireseptori agonistide kasutamist. Dopamiinireseptori agonistid (mõnikord viidatakse ka neile kui dopamiini agonistidele) on ained, mis, olles struktuurilt dopamiinist erinevad, seonduvad dopamiinireseptorite erinevate alatüüpidega ja vallandavad dopamiini omaga võrreldava toime. Et vähendada kõrvaltoimeid, on eelistatav, kui ained seonduvad selektiivselt dopamiinireseptorite alatüübiga, näiteks D<sub>2</sub>-retseptoritega.

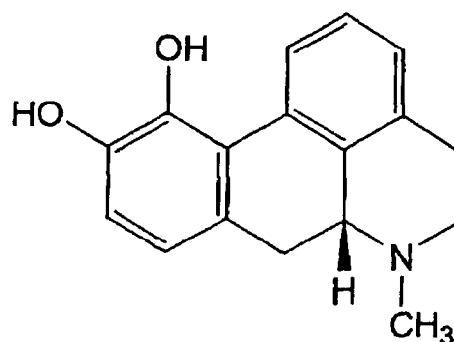
[0009] Üheks dopamiinireseptori agonistiks, mida on kasutatud Parkinsoni tõve sümptomite raviks, on rotigotiin. Seda on peamiselt testitud vesinikkloriidi kujul. Rotigotiin on

allpool toodud struktuuriga ühendi (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propüül-[2-(2-tienüül)etüül]-amino]-1-naftalenooli rahvusvaheline mittekaubandulik põhinimetus (INN).



[0010] Varasemast ajast on tuntud rotigotiini manustamine passiivsete transdermaalsete ravisüsteemidega (TTS). Selliseid passiivseid transdermaalseid ravisüsteeme rotigotiini manustamiseks on kirjeldatud näiteks patenditaotlustes WO 94/07468 ja WO 99/49852. Nende passiivsete transdermaalsete ravisüsteemidega saadud rotigotiini nahast läbimine ei ole siiski tingimata piisav kõikide patsientide jaoks.

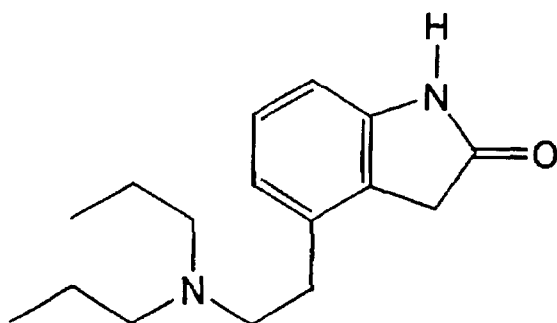
[0011] Teine dopamiini agonist, mida on kasutatud Parkinsoni tõve ravis, on *R*-apomorfiin. *R*-apomorfiin on allpool toodud struktuuriga ühendi (*R*)-5,6,6a,7-tetrahydro-6-metüül-4H-dibensokinoliin-11,12-diooli rahvusvaheline mittekaubandulik põhinimetus (INN).



[0012] Varem on kirjeldatud mitmeid katseid töötada välja *R*-apomorfiini iontoforeetilise manustamise süsteemi (vaata näiteks R. van der Geest, M. Danhof, H. E. Boddé, "Ionophoretic Delivery of Apomorphine: *In Vitro* Optimization and Validation", Pharm. Res., (1997), 14, 1797-1802; M. Danhof, R. van der Geest, T. van Laar, H. E. Boddé, "An

Integrated Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Approach to Optimization of R-Apomorphic Delivery in Parkinson's Disease", *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1998), 33, 253-263). Hoolimata nendest katsetest saadi siiski vaid terapeutilise kontsentratsioonivahemiku 1,4-10,7 ng/ml madalamale otsale vastavad kontsentratsioonid.

[0013] Järgmiseks dopamiini antagonistiks on ropiniroolvesinikkloriid. Ropinirool on allpool toodud struktuuriga ühendi 4-[(2-dipropüülamino)etüül]-1,3-dihüdro-2H-indool-2-ooni INN.



[0014] Kuigi ropinirooli iontoforeetilist manustamist peeti võimalikuks, oli võimalik saada vaid terapeutilise kontsentratsioonivahemiku madalamale otsale vastavaid läbiminekuid (vaata A. Luzardo-Alvarez, M. B. Delgado-Charro, J. Blanco-Méndez, "Ionophoretic Delivery of Ropinirole Hydrochloride: Effect of Current Density and Vehicle Formulation", *Pharm. Res.*, (2001), 18 (12), 1714-1720).

[0015] Paljud patsiendid vajavad ravimit kontsentratsioonis, mis on tunduvalt suurem kui saadakse apomorfiini või ropinirooli iontoforeetilise kohaletõimetamisega.

[0016] Võttes arvesse Parkinsoni tõve sümptomite laia ulatust ja nende erinevat tõsidust on tungiv vajadus meetodi järele, mis võimaldaks reguleerida rotigotiini nahast läbiminekut ja samal ajal võimaldaks Parkinsoni tõvega patsientidel dopamiinireseptorite püsivat stimuleerimist. Eelistatavalt peaks selline süsteem võimaldama ka rotigotiini suuremat läbiminekut kui saadakse passiivsete transdermaalste kohaletõimetamissüsteemidega.

[0017] Võttes arvesse heidutavaid kogemusi apomorfiini iontoforeetilise kohaletõimetamisega oli üllatav, et rotigotiini iontoforeetiline kohaletõimetamine suutis tagada rotigotiini plasmatasemed, mis ei olnud mitte ainult kõrgemad kui tavaliste passiivsete difusioonisüsteemidega saadud, vaid olid ka tegelikult vahemikus, mis võimaldasid farmatseutiliselt efektiivsete ravimiannuste kohaletõimetamist. Leiutise kasutamisega saadud

tulemused võimaldavad põhjendatult loota, et Parkinsoni tõve efektiivne ravi on võimalik. Tuleks aru saada, et leiutise ulatuses tähendab mõiste “ravi” pigem Parkinsoni tõve sümptomite ravi või leevendamist kui täielikule tervenemisele viivat haiguse põhjuse ravi.

### Leiutise kokkuvõte

[0018] Leiutises esitatakse kompositsiooni, mis sisaldab rotigotiini ja vähemalt ühte kloriidsoola kontsentratsiooniga 1-140 mmol/l, kompositsiooni pH on 4-6,5, kasutamine iontoforeetilise seadise valmistamiseks Parkinsoni tõve raviks.

[0019] Iontoforees on mitmesuguste ionide sisestamine nahasse elektrivoolu abil. Võrreldes passiivse transdermaalse kohaletoimetamisega pakub iontoforees mitmeid eeliseid, mis on kasulikud Parkinsoni tõve raviks:

- see võimaldab elektrivoolu reguleerides programmeerida ravimi nahast läbimineku vajalikule terapeutilisele tasemele ja
- see võimaldab ravimi manustamise kiiret alustamist või lõpetamist, kui vaja, siis lihtsalt iontoforeetilise kohaletoimetamissüsteemi sisse- või väljalülitamisega.

[0020] Kuna ravimi iontoforeetiline nahast läbimineku on mõjustatud mitmetest parameetritest, on optimaalse läbimineku saavutamiseks oluline optimeerida need parameetrid eraldi.

[0021] Üllatavalt leiti, et kasutades iontoforeetilise seadise doonorkambris kompositsiooni, mille pH oli 4-6,5 ja mis sisaldas rotigotiini ning vähemalt ühte kloriidsoola kontsentratsiooniga 1-140 mmol/l, saavutati terapeutilise kontsentratsioonivahemikku sobiv ravimi nahast läbimineku.

[0022] Vähendades doonorkambris elektrolüüdi kontsentratsiooni oli madala voolutiheduse juures võimalik saavutada ravimi soovitud iontoforeetiline läbimineku või suurendada transdermaalset annust pinnaühiku kohta.

[0023] Rotigotiini iontoforeetilise kohaletoimetamise võimalikkuse hindamiseks läbiviidud uuringute jooksul leiti, et rotigotiini lahustuvus vähenes pH suurenedes. Üllatavalt leiti siiski, et raviks oluline tase saavutati pH vahemikus 4-6,5 väga madalate rotigotiini kontsentratsioonidega.

- [0024] Tagamaks optimaalset inimese marrasknahast läbiminekut oli samuti vaja tagada doonorfaasis elektroodil toimuvaks reaktsiooniks piisav  $\text{Cl}^-$ -ioonide kontsentratsioon. Kuid elektroodil toimuvaks reaktsiooniks vajalik kloriidsoolade lisamine vähendas rotigotiini lahustuvust. Seega osutus optimaalseks kloriidsoolade kontsentratsioon 1-140 mmol/l, eelistatavalt 50-100 mmol/l, veel eelistavamalt 60-80 mmol/l.
- [0025] Rotigotiini kontsentratsiooni võib muuta vastavalt patsiendi vajadustele ja Parkinsoni tõve ravis ravitoime saamiseks vajalikule ravimi nahast läbimineku. Ravi optimaalseks teostamiseks on see eelistatavalt vähemalt 0,5 mg/ml, eelistavamalt 0,5-3 mg/ml.
- [0026] Leiutisekohases kompositsioonis võib kasutada kõiki farmatseutiliselt vastuvõetavaid kloriidsooli. Leiutise eelistatava teostuse kohaselt valitakse kloriidsool NaCl, trietüülammooniumkloriidi ja tributüülammooniumkloriidi hulgast. Eriti eelistatavad on trietüülammooniumkloriid ja tributüülammooniumkloriid, sest nendega saadakse rotigotiini suurem läbimineku.
- [0027] Leiutise eriti eelistatava teostuse kohaselt sisaldab iontoforeetilise seadise doonorfaasina kasutatav kompositsioon rotigotiini kontsentratsioonis 0,5-3 mg/ml ja vähemalt kas trietüülammooniumkloriidi või tributüülammooniumkloriidi kontsentratsioonis 60-80 mmol/l, doonorfaasi pH on 4,5-5,5.
- [0028] Teise eripära kohaselt esitatakse leiutises iontoforeetilise seadise kasutamine ravimi valmistamiseks Parkinsoni tõve raviks, mille kohaselt iontoforeetiline seadis, mis sisaldab kompositsiooni rotigotiinist ja vähemalt ühest kloriidsoolast kontsentratsioonis 1-140 mmol/l, kompositsiooni pH on 4-6,5, pannakse seda vajava patsiendi nahale.
- [0029] Leiutise kohaselt võib kasutada mistahes tavalist iontoforeetilist seadist. Selliseid iontoforeetilisi seadiseid kirjeldatakse näiteks publikatsioonis V. Nair, O. Pillai, R. Poduri, R. Panchagnula, "Transdermal Iontophoresis. Part I: Basic Principles and Considerations", *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, (1999), 21 (2), 139-151.
- [0030] Iontoforeesi jooksul kasutatavat voolutihedust võib muuta vastavalt patsiendi vajadustele ja see sõltub iontoforeetilisest seadisest ning kasutatavast kompositsioonist. Sobiva voolutiheduse võib määrata raviarst. Tavaliselt on sobiv voolutihedus eelistatavalt vahemikus 200-500  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

Näide 1

[0031] Rotigotiini *in vitro* iontoforeetilise manustamise uuringud viidi läbi kolmekambrilises läbivooluga difusioonirakkudes, nagu on kirjeldanud R. van der Geest jt (R. van der Geest, M. Danhof, H. E. Boddé, "Validation and Testing of a New Iontophoretic Continuous Flow Through Transport Cell", J. Control. Release, (1998), 51, 85-19). Aktseptorkambri mõlemal küljel oli inimese marrasknahk (SC). Kaitsemembraanina kasutati 5000 Da väljalõikega dialüüsिमembraani. Väliskambrite maht oli umbes 2 ml, samal ajal kui aktseptorkambri maht oli 0,54 ml. Kahes väliskambris olid elektronide tekitamiseks hõbeplaat (anood) või hõbe/hõbekloriidelektrood (katood). Doonorfaas koosnes rotigotiinilahusest, mis oli puhverdatud 5 mM tsitraatpuhvriga (2,1 mM naatriumtsitraatdihüdraati ja 2,9 mM sidrunhapat).

[0032] Kasutades seda seadist, doonorkambri pH väärtust 5, voolutihedust 500  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , aktseptorkambri pH väärtust 7,4, temperatuuri 20 °C ja NaCl kontsentratsiooni doonorkambri 70 mmol/l, mõõdeti rotigotiini nahast läbimineki ravimi erinevate kontsentratsioonide puhul doonorfaasis.

Rotigotiini kontsentratsioon (mg/ml) (doonorlahus)	Rotigotiini kontsentratsioon (mM) (doonorlahus)	Rotigotiini nahast läbimineki (nmol/cm <sup>2</sup> /h)
0,5	1,4	22,9
1,0	2,8	30,2
1,4	3,98	53,2

Näide 2

[0033] Kasutades sarnast meetodit kui näites 1 ja rotigotiini kontsentratsiooni 1,4 mg/ml (3,98 mM), doonorkambri pH väärtust 5, voolutihedust 500  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , aktseptorkambri pH väärtust 7,4 ja temperatuuri 20 °C, kuid asendades NaCl trietüülammooniumkloriidi (TEACl) või tributüülammooniumkloriidiga (TBACl), hinnati erinevate kationide mõju ravimi nahast läbiminekiule. Kloriidsoolade kontsentratsioon doonorlahuses oli 70 mmol/l.



Kaasioonide allikas	Rotigotiini nahast läbimine (nmol/cm <sup>2</sup> /h)
NaCl	53,2
TEACl	72,8
TBACl	62,0

### Näide 3

[0034] Kasutades sarnast meetodit ja samasuguseid parameetreid kui näites 2 hinnati erinevate kloriidsoolade puhul pH vähendamise mõju aktseptorkambris väärtuselt 7,4 väärtusele 6,2. Kloriidsoolade kontsentratsioon doonorlahuses oli 70 mmol/l.

Kaasioonide allikas	Rotigotiini nahast läbimine (nmol/cm <sup>2</sup> /h)
NaCl	58,9
TEACl	43,2
TBACl	76,5

**Patendinõudlus**

1. Iontoforeetilise seadise, mis sisaldab rotigotiini ja vähemalt ühte farmatseutiliselt vastuvõetavat kloriidsoola kontsentratsioonis 1-140 mmol/l, kompositsiooni pH on 4-6,5, kasutamine ravimi valmistamiseks Parkinsoni tõve raviks.
2. Kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1, mille kohaselt rotigotiini kontsentratsioon on vähemalt 0,5 mg/ml.
3. Kasutamine vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 või 2, mille kohaselt rotigotiini kontsentratsioon on 0,5-3 mg/ml.
4. Kasutamine vastavalt mistahes ühele nõudluspunktidest 1-3, mille kohaselt kloriidsool valitakse NaCl, trietüülammooniumkloriidi või tributüülammooniumkloriidi hulgast.
5. Kasutamine vastavalt nõudluspunktile 4, mille kohaselt kloriidsoolaks on trietüülammooniumkloriid või tributüülammooniumkloriid.
6. Kasutamine vastavalt mistahes ühele nõudluspunktidest 1-5, mille kohaselt kloriidsoola kontsentratsioon on 60-80 mmol/l.
7. Kasutamine vastavalt mistahes ühele nõudluspunktidest 1-6, mille kohaselt kompositsiooni kasutatakse iontoforeetilise seadise doonorfaasis.
8. Kasutamine vastavalt mistahes ühele nõudluspunktidest 1-7, mille kohaselt kompositsioon iontoforeetilise seadise doonorfaasis sisaldab rotigotiini kontsentratsioonis 0,5-3 mg/ml ja vähemalt kas trietüülammooniumkloriidi või tributüülammooniumkloriidi kontsentratsioonis 60-80 mmol/l, kusjuures doonorfaasi pH on 4,5-5,5.