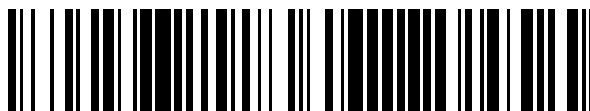


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 647**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.12.2006** **E 06835183 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014** **EP 2016939**

54 Título: **Preparación absorbible por vía transdérmica que comprende un agente contra la demencia**

30 Prioridad:

08.05.2006 US 798296 P

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

10.06.2014

73 Titular/es:

**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)
567, SANBONMATSU
HIGASHIKAGAWA-SHI, KAGAWA-KEN, JP**

72 Inventor/es:

ITO, TAKESHI

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 466 647 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

Preparación absorbible por vía transdérmica que comprende un agente contra la demencia

5 [REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS]

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional en Estados Unidos 60/798,296 presentada el 8 de mayo de 2006.

10 [ANTECEDENTES DE LA INVENCION]

CAMPO DE LA INVENCION

15 [0002] La presente invención se refiere a una preparación para absorción percutánea que permite la administración estable de un fármaco contra la demencia durante un periodo largo de tiempo.

TÉCNICA ANTERIOR

20 [0003] Recientemente, los pacientes con demencia con el tipo de Alzheimer se ha incrementado con el crecimiento de la población de la tercera edad, y el cuidado de los pacientes se ha convertido en un problema social serio. Por otro lado, se han desarrollado rápidamente fármacos contra la demencia y, por ejemplo, se ha utilizado ampliamente clorhidrato de donepezilo como remedio contra la enfermedad de Alzheimer que tiene un efecto inhibidor de la acetilcolinesterasa. Hasta ahora, estos fármacos contra la demencia se han administrado mayoritariamente por vía oral en forma de comprimidos. Los fármacos se administran a los pacientes en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, gránulos, así como a través de inyección, dosificación rectal, y similares, que se eligen de manera apropiada dependiendo de las enfermedades o la propiedad de los fármacos.

30 [0004] Sin embargo, a menudo es duro para un paciente con demencia en una fase avanzada tomar un fármaco contra la demencia. Por lo tanto, se cree que la administración transdérmica del fármaco contra la demencia es muy útil en la administración del fármaco de manera continua durante un periodo largo de tiempo, sin dificultades para tomar el fármaco.

35 [0005] Sin embargo, se considera en general que la escasa permeabilidad de un fármaco en la piel conduce a la dificultad de absorber el fármaco en una cantidad suficiente para ejercer un efecto en el cuerpo a través de la piel. Las preparaciones para absorción percutánea para fármacos contra la demencia se han examinado hasta ahora a efectos de superar la dificultad.

40 [0006] Por ejemplo, la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública No. 1998/315016 (JP 11-315016A) describe una pomada para la administración percutánea de un fármaco contra la demencia o un supositorio para la administración rectal del fármaco y se da a conocer que la capacidad de absorción percutánea del donepezilo aumenta con el uso de un material base que contiene un alcohol superior y un derivado éster del mismo.

45 [0007] Además, el documento WO 03/032960 describe una preparación para absorción percutánea para el tratamiento de la demencia, comprendiendo la preparación una composición adhesiva, conteniendo la composición adhesiva un principio activo dispersado en la misma, liberándose el principio activo a una velocidad farmacológicamente eficaz y siendo la velocidad de permeación del mismo a través de la piel de 1,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o más. Además, el ejemplo describe una preparación que contiene una composición adhesiva que comprende un clorhidrato de donepezilo como principio activo, un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno como polímero hidrofóbico y acetato de sodio como sal de ácido orgánico, y se considera que el tamaño de la preparación para una dosis individual para 24 horas es de 60 cm^2

55 [0008] Además, se requiere para una preparación para absorción percutánea que el fármaco como principio activo se mantenga sin deposición en la preparación y se coloque de manera estable sobre la piel. De este modo, la preparación para absorción percutánea y sus materiales se han examinado en consideración de la mejora de estas funciones.

60 [0009] Por ejemplo, la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública No. 1998/182439 (JP 10-182439A) describe un agente de adherencia y unión para sistemas de tratamiento de la piel o transdérmica, que comprende un copolímero de (met)acrilato que contiene un grupo de amino terciario o cuaternario, un polímero o copolímero de acrilato o (met)acrilato que contienen un grupo ácido, y un plastificante. El ejemplo de la publicación describe citrato de trietilo y citrato de acetiltriethyl como plastificante.

65 [0010] Además, el documento WO 02/38139 describe una preparación para absorción percutánea que comprende un polímero aminado, un fármaco en forma de una sal de adición de ácido, y un ácido carboxílico y/o una sal del mismo.

[0011] Además, la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública No. 1992/117323 (JP 04-117323A) describe una preparación para absorción percutánea que mantiene una capa adhesiva que contiene un fármaco en una capa de soporte, caracterizada porque la preparación para absorción percutánea contiene una cierta cantidad de un fármaco en forma de una sal de adición de ácido y un polímero que contiene una cierta cantidad de un nitrógeno básico y que no tiene pegajosidad a la piel a temperatura ordinaria.

[0012] El documento EP 1437130 describe composiciones de donepezilo para tratar la demencia que son eficaces durante periodos largos de tiempo sin alcanzar concentraciones en sangre que induzcan efectos secundarios.

[0013] Sin embargo, cuando el fármaco contra la demencia pretende administrarse a un paciente durante un periodo largo de tiempo, por ejemplo una semana aproximadamente, aún es difícil mantener de manera estable la preparación sobre la piel y liberar de manera continua el fármaco contra la demencia de la preparación. De este modo, se puede decir que aún es necesaria una preparación para absorción percutánea de un fármaco contra la demencia que presente tanto una capacidad de liberación del fármaco estable como una capacidad de adhesión a la piel adecuada para la administración del fármaco durante un periodo largo de tiempo.

[DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION]

[0014] Los presentes inventores han establecido en la presente una nueva preparación para absorción percutánea dispuesta tanto con una capacidad de liberación del fármaco estable como con una capacidad de adhesión a la piel adecuada para la administración de un fármaco durante un periodo largo de tiempo.

[0015] La presente invención se basa en dicha información.

[0016] En el presente documento se describe una preparación para absorción percutánea de un fármaco básico contra la demencia utilizada como apósito para la piel, que comprende por lo menos una capa adherente, una membrana intermedia y una capa con reserva de fármaco secuencialmente desde la parte que se adhiere a la piel, en la que:

- dicha capa con reserva de fármaco comprende dicho fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo; un copolímero de (met)acrilato de metilo-(met)acrilato de butilo-(met)acrilato de dimetilaminoetilo; un alcohol de azúcar o un glicol; un citrato de alquilo C2-4 o un sebacato de alquilo C2-4; un éster de ácido graso C₇-C₁₉ de sorbitán; y un copolímero de ácido (met)acrílico-éster vinílico

- dicha membrana intermedia es una membrana microporosa que tiene poros que permiten la permeación del fármaco básico contra la demencia, y

- dicha capa adherente permite que la preparación para absorción percutánea se adhiera a la piel, es permeable al fármaco básico contra la demencia, y comprende un copolímero de ácido (met)acrílico-éster vinílico; un citrato de alquilo C2-4 o un sebacato de alquilo C2-4; y un éster de ácido graso C₇-C₁₉ de sorbitán, y en la que dicho fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo es clorhidrato de donepezilo.

[0017] De este modo, el objetivo de la presente invención es dar a conocer una nueva preparación para absorción percutánea dispuesta tanto con una capacidad de liberación del fármaco estable como con una capacidad de adhesión a la piel adecuada para la administración de un fármaco durante un periodo largo de tiempo

[0018] Y la preparación para absorción percutánea de un fármaco contra la demencia según la presente invención que se utiliza como apósito sobre la piel comprende por lo menos una capa adherente, una membrana intermedia y una capa con reserva de fármaco secuencialmente desde la parte que se adhiere a la piel, en la que dicha capa con reserva de fármaco comprende por lo menos un fármaco contra la demencia, un polímero aminado, un alcohol polihídrico, y uno o más ésteres de ácidos carboxílicos;

dicha membrana intermedia permite la permeación controlada del fármaco contra la demencia en la parte de la piel, dicha capa adherente permite que la preparación para absorción percutánea se adhiera a la piel y es permeable al fármaco contra la demencia.

[0019] Según la preparación para absorción percutánea de la presente invención, es posible librar de manera estable el fármaco contra la demencia de la preparación durante un periodo largo de tiempo y mantener de manera estable la preparación sobre la piel durante el periodo de administración del fármaco. De este modo, la preparación para absorción percutánea de la presente invención se puede utilizar de manera ventajosa para la administración continua del fármaco contra la demencia durante un periodo largo de tiempo.

[BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS]

[0020]

La figura 1 es una vista en sección que muestra una realización de la preparación para absorción percutánea según la presente invención.

La figura 2 es un gráfico que muestra el resultado de la prueba de permeación in vitro de la preparación para absorción percutánea según la presente invención a través de la piel humana.

La figura 3 es un gráfico que muestra la concentración del fármaco contra la demencia en plasma de conejo en una dosificación individual de la preparación para absorción percutánea según la presente invención.
La figura 4 es un gráfico que muestra la concentración del fármaco contra la demencia en plasma de perro en una dosificación individual de la preparación para absorción percutánea según la presente invención.

[DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION]

Definición

[0021] El término "alquilo" tal como se utiliza en el presente documento significa un alquilo lineal, ramificado o cíclico, preferiblemente un alquilo lineal.

[0022] Además, la expresión, tal como "C10" en un grupo o una parte de un grupo, significa que "el número total de carbonos es de 10" en el grupo o una parte del grupo. De este modo, "ácido sebácico ($\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$)" como ejemplo se incluye en el "ácido carboxílico C10".

Preparación para absorción percutánea

[0023] La preparación para absorción percutánea según la presente invención está compuesta, tal como se describe anteriormente, de una capa con reserva de fármaco que tiene una composición específica, una membrana intermedia y una capa adherente.

Capa con reserva de fármaco

[0024] La capa con reserva de fármaco de la presente invención comprende por lo menos un fármaco contra la demencia, un polímero aminado, un alcohol polihídrico y uno o más ésteres de ácido carboxílico. La capa con reserva de fármaco que tiene dicha composición puede mantener de manera estable el fármaco contra la demencia a dosis elevadas requeridas para su administración durante un periodo largo de tiempo. Además, según la capa con reserva de fármaco, es posible sostener una capacidad de liberación excelente del fármaco durante un periodo largo de tiempo. De este modo, la capa con reserva de fármaco se puede utilizar de manera ventajosa para la administración del fármaco contra la demencia durante un periodo largo de tiempo.

[0025] Según la realización preferida de la presente invención, se puede mejorar la velocidad de permeación a través de la piel (flujo) cuando el fármaco contra la demencia es un fármaco básico. Dicho efecto excelente que aún no se ha elucidado, se puede indicar como la razón del efecto de que el fármaco básico reaccione con el polímero aminado dando lugar a la desalación y la formación de una base libre ventajosa para la absorción percutánea del fármaco. Según la presente invención, el fármaco básico es clorhidrato de donepezilo.

[0026] Además, se puede conseguir un contenido del fármaco contra la demencia en la capa con reserva de fármaco en el intervalo del 0,5-50% en peso, preferiblemente en el intervalo del 10-40% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 15-35% en peso teniendo en cuenta la administración durante un periodo largo de tiempo. De este modo, la capa con reserva de fármaco capaz de contener el fármaco incluso a una dosis elevada es ventajosa para la producción de una preparación para absorción percutánea que tenga un tamaño adecuado para el uso práctico.

[0027] Además, el polímero aminado en la capa con reserva de fármaco es un copolímero que está preferiblemente compuesto de un (met)acrilato de dialquilaminoalquilo y una unidad de monómero seleccionada entre un (met)acrilato de alquilo, un (met)acrilato de hidroxialquilo y una combinación de los mismos. El copolímero es ventajoso para el mantenimiento estable del fármaco y la realización de un buen flujo del fármaco.

[0028] Además, el (met)acrilato de dialquilaminoalquilo es preferiblemente un (met)acrilato de dialquil C1-4 aminoalquilo C1-12, y más preferiblemente un (met)acrilato de dialquil C1-2 aminoalquilo C1-2. Más específicamente, el (met)acrilato de dialquilaminoalquilo incluye (met)acrilato de dimetilaminometilo, (met)acrilato de dietilaminometilo, (met)acrilato de dimetilaminoetilo, (met)acrilato de dimetilaminobutilo, (met)acrilato de dietilaminooctilo (met)acrilato, y similares.

[0029] Además, las unidades de monómero diferentes del (met)acrilato de dialquilaminoalquilo en el copolímero es un (met)acrilato de alquilo o un (met)acrilato de hidroxialquilo, más preferiblemente un (met)acrilato de alquilo C1-12 o un (met)acrilato de monohidroxialquilo C2-4, y más preferiblemente un (met)acrilato de alquilo C1-4 o un (met)acrilato de monohidroxialquilo C2-4. Más específicamente, la unidad de monómero incluye (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de dodecilo y similares.

[0030] Además, el polímero aminado es preferiblemente un copolímero que está compuesto de un (met)acrilato de dialquil C1-2 aminoalquilo C1-2 y una unidad de monómero seleccionada entre un (met)acrilato de alquilo C1-4, un (met)acrilato de monohidroxialquilo C2-4 y una combinación de los mismos, más preferiblemente un copolímero de

(met)acrilato de metilo-(met)acrilato de butilo-(met)acrilato de dimetilaminoetilo, y más preferiblemente un copolímero de metacrilato de metilo-metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo. Dicho copolímero de metacrilato de metilo-metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo está disponible comercialmente, por ejemplo, como Eudragit® E100 (Degussa).

[0031] Además, las propiedades físicas, tales como la proporción molar de las unidades de monómero o pesos moleculares en el polímero aminado descrito anteriormente pueden ser controladas de manera apropiada por los expertos en la materia.

[0032] Además, el contenido del polímero aminado en la capa con reserva de fármaco se encuentra preferiblemente en el intervalo del 5-30% en peso, más preferiblemente del 10-25% en peso.

[0033] Además, el éster de ácido carboxílico en la capa con reserva de fármaco de la presente invención preferiblemente se selecciona entre un éster de un ácido carboxílico polivalente y un monohidroxi alcohol, un éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico, y una combinación de los mismos, y más preferiblemente una combinación de un éster de un ácido carboxílico polivalente y un monohidroxi alcohol y un éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico.

[0034] Se prefiere la adición del éster del ácido carboxílico polivalente y el monohidroxi alcohol descritos anteriormente a la capa con reserva de fármaco para controlar la plasticidad de la capa con reserva de fármaco.

[0035] El ácido carboxílico polivalente en el éster descrito anteriormente es preferiblemente divalente o trivalente. Además, el ácido carboxílico polivalente es preferiblemente de C6-10.

[0036] El monohidroxi alcohol en el éster descrito anteriormente es preferiblemente de C2-4.

[0037] Más específicamente, el éster del ácido carboxílico polivalente y el monohidroxi alcohol es preferiblemente un éster de citrato de alquilo y/o un éster de sebacato de alquilo, más preferiblemente un citrato de alquilo C2-4 y/o un sebacato de alquilo C2-4, más preferiblemente un citrato de trialquilo C2-4 y/o un sebacato de dialquilo C2-4, más preferiblemente citrato de trietilo y/o sebacato de dietilo.

[0038] Además, la adición del éster del ácido graso y el alcohol polihídrico descritos anteriormente a la capa con reserva de fármaco es ventajoso para el aumento de la absorción percutánea del fármaco.

[0039] Además, el éster del ácido graso y el alcohol polihídrico descritos anteriormente es preferiblemente por lo menos el seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de propilenglicol y un éster de ácido graso de glicerina, más preferiblemente un éster de ácido graso de sorbitán, más preferiblemente un éster de ácido graso C7-19 de sorbitán. Los ejemplos específicos de éster de ácido graso de sorbitán incluyen monolaurato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, trioleato de sorbitán y tristearato de sorbitán, preferiblemente monolaurato de sorbitán.

[0040] Además, el contenido del éster de ácido carboxílico en la capa con reserva de fármaco se encuentra preferiblemente en el intervalo del 3-20% en peso, más preferiblemente del 5-15% en peso.

[0041] Además, cuando se utiliza el éster del ácido carboxílico polivalente y el monohidroxi alcohol, el contenido del éster del ácido carboxílico polivalente y el monohidroxi alcohol en la capa con reserva de fármaco es preferiblemente del 3-15% en peso, más preferiblemente del 3-10% en peso.

[0042] Además, cuando se utiliza el éster del ácido graso y el alcohol polihídrico, el contenido del éster del ácido graso y el alcohol polihídrico en la capa con reserva de fármaco es preferiblemente del 1-10% en peso, más preferiblemente del 2-5% en peso.

[0043] Además, el alcohol polihídrico en la capa con reserva de fármaco es preferiblemente un alcohol de azúcar y/o un glicol, más preferiblemente por lo menos seleccionado del grupo que consiste en tritol, pentitol, hexitol y glicol. Más específicamente, el alcohol polihídrico se selecciona entre glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, d-sorbitol, xilitol, manitol, polietilenglicol, y una combinación de los mismos, más preferiblemente glicerina. La adición del alcohol polihídrico descrito anteriormente a la capa con reserva de fármaco es ventajosa para la mejora de la estabilidad del fármaco contra la demencia.

[0044] Además, el contenido del alcohol polihídrico en la capa con reserva de fármaco se encuentra preferiblemente en el intervalo del 1-10% en peso, más preferiblemente del 3-10% en peso.

[0045] La capa con reserva de fármaco de la presente invención contiene preferiblemente además un polímero acrílico teniendo en cuenta su estabilidad fisicoquímica.

[0046] El polímero acrílico no está particularmente limitado a menos que altere la liberación y mantenimiento del

fármaco, y preferiblemente incluye un copolímero de (met)acrilato-éster vinílico.

[0047] El (met)acrilato que es un componente del polímero acrílico incluye preferiblemente un (met)acrilato de alquilo, un (met)acrilato de monohidroxi alquilo o un (met)acrilato de epoxi alquilo, más preferiblemente un (met)acrilato de alquilo C₁₋₁₂, un (met)acrilato de monohidroxi alquilo C₂₋₄, o (met)acrilato de glicidilo. Más específicamente, el (met)acrilato incluye (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de hidroxietilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de dodecilo, (met)acrilato de glicidilo, y similares.

[0048] Además, el éster vinílico que es un componente del polímero acrílico incluye acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, crotonato de vinilo, caprato de vinilo, y similares, preferiblemente acetato de vinilo.

[0049] Más específicamente, el polímero acrílico descrito anteriormente es preferiblemente un copolímero compuesto de una unidad de monómero seleccionada entre un (met)acrilato de alquilo, un (met)acrilato de monohidroxi alquilo, un (met)acrilato de epoxi alquilo, y una combinación de los mismos, y acetato de vinilo, más preferiblemente un copolímero compuesto de una unidad de monómero seleccionada entre un (met)acrilato de alquilo C₁₋₁₂, un (met)acrilato de monohidroxi alquilo C₂₋₄, (met)acrilato de glicidilo, y una combinación de los mismos, y acetato de vinilo, más preferiblemente, un copolímero compuesto de una unidad de monómero seleccionada entre (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de hidroxietilo, (met)acrilato de glicidilo, y una combinación de los mismos, y acetato de vinilo, más preferiblemente, un copolímero compuesto de una unidad de monómero seleccionada entre acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de glicidilo, y acetato de vinilo. Los ejemplos específicos del polímero acrílico incluyen Duro-Tak[®] 387-2516, 87-2287, 87-4287 (National Starch & Chemical Co., Ltd.), y similares.

[0050] Además, las propiedades físicas, tales como la proporción molar de las unidades de monómero o los pesos moleculares del polímero aminado descrito anteriormente se pueden controlar de manera apropiada por los expertos en la materia.

[0051] Cuando se añade el polímero acrílico a la capa con reserva de fármaco, el contenido del polímero acrílico se encuentra preferiblemente en el intervalo del 5-60% en peso, más preferiblemente del 15-50% en peso.

[0052] La capa con reserva de fármaco de la presente invención se puede formar de manera apropiada siempre que los constituyentes se utilicen en las cantidades descritas anteriormente.

[0053] Además, según la realización preferida de la presente invención, la capa con reserva de fármaco comprende un fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo, un polímero aminado, un alcohol polihídrico, un éster del ácido carboxílico polivalente y el monohidroxi alcohol, un éster del ácido graso y el alcohol polihídrico, y un polímero acrílico.

[0054] Además, según la realización más preferida de la presente invención, la capa con reserva de fármaco comprende un fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo, un copolímero de (met)acrilato de metilo-(met)acrilato de butilo-(met)acrilato de dimetilaminoetilo; un alcohol de azúcar y/o un glicol; un citrato de alquilo C₂₋₄ y/o un sebacato de alquilo C₂₋₄; un éster de ácido graso de sorbitán; y un copolímero de (met)acrilato-éster vinílico.

[0055] Además, según la realización más preferida de la presente invención, la capa con reserva de fármaco comprende un fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo, un copolímero de (met)acrilato de metilo-(met)acrilato de butilo-(met)acrilato de dimetilaminoetilo; un alcohol de azúcar y/o un glicol; un citrato de alquilo C₂₋₄ y/o un sebacato de alquilo C₂₋₄; un éster de ácido graso C₇₋₁₉ de sorbitán; y un copolímero compuesto de una unidad de monómero seleccionada entre un (met)acrilato de alquilo, un (met)acrilato de monohidroxi alquilo, un (met)acrilato de epoxi alquilo y una combinación de los mismos, y un acetato de vinilo.

[0056] Además, según la realización más preferida de la presente invención, la capa con reserva de fármaco comprende un fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo; un copolímero de metacrilato de metilo-metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo; por lo menos un alcohol polihídrico seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, d-sorbitol, xilitol, manitol y polietilenglicol; un citrato de alquilo (C₂₋₄) y/o un sebacato de alquilo (C₂₋₄); éster de ácido graso C₇₋₁₉ de sorbitán; y un copolímero compuesto de una unidad de monómero que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de hidroxietilo y metacrilato de glicidilo y acetato de vinilo.

[0057] Además, el grosor de la capa con reserva de fármaco según la presente invención se determina de manera apropiada por los expertos en la materia teniendo en cuenta factores, tales como la cantidad el fármaco, y se puede producir en el intervalo de 50-150 μm. Además, la capa con reserva de fármaco descrita anteriormente se puede aplicar directamente a la piel de un paciente, y dicha realización también está incluida en la presente invención.

Membrana intermedia

[0058] La membrana intermedia de la presente invención se coloca en la parte de la piel de la capa con reserva de fármaco. Teniendo en cuenta el tratamiento eficaz de la demencia y la reducción del efecto secundario del fármaco, es deseable mantener la concentración en sangre del fármaco contra la demencia en un intervalo apropiado y, de este modo, se prefiere mantener la variación del flujo de la preparación para absorción percutánea en un cierto intervalo. La membrana intermedia de la presente invención se utiliza de manera ventajosa para controlar el flujo de una preparación para absorción percutánea en un cierto intervalo y obtener un perfil de liberación adecuada del fármaco.

[0059] La membrana intermedia de la presente invención no está particularmente limitada siempre que se pueda controlar la liberación del fármaco contra la demencia a la capa adherente, y es preferiblemente una membrana microporosa que tiene poros que permiten la permeación del fármaco contra la demencia. En este caso, la liberación del fármaco mediante la membrana está controlada por la migración del fármaco a través de los poros.

[0060] El material de la membrana intermedia se puede seleccionar entre cualquier material poroso que permita la permeación del fármaco contra la demencia, y preferiblemente el seleccionado del grupo que consiste en polipropileno, polietileno, poliacrilonitrilo, politetrafluoroetileno, polidimetilsiloxano y metacrilato de polimetilo, más preferiblemente polipropileno.

[0061] La porosidad, el tamaño de poro y grosor de la membrana intermedia se pueden determinar de manera apropiada teniendo en cuenta las propiedades fisicoquímicas, tales como el peso molecular del fármaco contra la demencia, el flujo requerido, y similares, y se puede hacer que la membrana intermedia tenga, por ejemplo, una porosidad en el intervalo de aproximadamente el 10-85%, un tamaño de poro en el intervalo de aproximadamente 0,03-0,25 μm x μm , un grosor en el intervalo de aproximadamente 20-50 μm .

[0062] En este sentido, la membrana intermedia, que puede ser una única capa, también puede ser una multicapa que tiene múltiples membranas microporosas laminadas, y la presente invención también incluye dicha realización.

Capa adherente

[0063] La capa adherente de la presente invención se coloca sobre la parte de la piel de la membrana intermedia. De este modo, la capa con reserva con fármaco y la capa adherente se colocan por separado en la preparación para absorción percutánea según la presente invención, lo que permite que la adhesión de la capa adherente se incremente de forma notable y es ventajoso para la administración del fármaco contra la demencia durante un periodo largo de tiempo.

[0064] El material constituyente de la capa adherente de la presente invención no está particularmente limitado, siempre que permita la permeación del fármaco contra la demencia y puede hacer que la preparación para absorción percutánea se una a la piel, y es preferiblemente un polímero acrílico. La adición del polímero acrílico a la capa adherente es ventajosa para la mejora de la adhesión de la capa adherente. Además, el polímero acrílico incluye preferiblemente el mismo que el polímero acrílico en la capa con reserva de fármaco.

[0065] Adicionalmente, el contenido del polímero acrílico en la capa adherente se encuentra preferiblemente en el intervalo del 70-100% en peso, más preferiblemente del 80-95% en peso.

[0066] Además, la capa adherente comprende además un éster de ácido carboxílico. El éster de ácido carboxílico es preferiblemente el mismo que el polímero acrílico en la capa con la reserva de fármaco, que se selecciona entre un éster de un ácido carboxílico polivalente y un monohidroxi alcohol, un éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico, y una combinación de los mismos.

[0067] El contenido del éster de ácido carboxílico en la capa adherente se encuentra preferiblemente en el intervalo del 5-30% en peso, más preferiblemente del 5-20% en peso. Cuando se utiliza el éster de un ácido carboxílico polivalente y un monohidroxi alcohol, el contenido del éster en la capa adherente se encuentra preferiblemente en el intervalo del 3-15% en peso, más preferiblemente del 3-10% en peso. Además, cuando se utiliza el éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico, el contenido del éster en la capa adherente se encuentra preferiblemente en el intervalo del 1-10% en peso, más preferiblemente del 2-5% en peso.

[0068] La capa adherente de la presente invención se puede formar mediante la combinación apropiada de los constituyentes y las cantidades de los mismos descritos anteriormente, siempre que se utilicen estos constituyentes y las cantidades de los mismos en la capa adherente.

[0069] Según la realización preferida de la presente invención, la capa adherente comprende un copolímero de (met)acrilato y éster vinílico; un éster de citrato de alquilo y/o un éster de sebacato de alquilo; y un éster de ácido graso de sorbitán.

[0070] Además, según la realización más preferida de la presente invención, la capa adherente comprende un copolímero compuesto de una unidad de monómero seleccionada entre un (met)acrilato de alquilo C_{1-12} , un

(met)acrilato de monohidroxi alquilo C2-4, un (met)acrilato de glicidilo, y una combinación de los mismos y acetato de vinilo; un citrato de alquilo C2-4 y/o un sebacato de alquilo C2-4; y un éster de ácido graso C7-19 de sorbitán.

[0071] Además, según la realización más preferida de la presente invención, la capa adherente comprende un copolímero compuesto de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de glicidilo y acetato de vinilo; un citrato de alquilo (C2-4) y/o un sebacato de alquilo (C2-4); y un éster de ácido graso C7-19 de sorbitán.

[0072] Además, el grosor de la capa adherente de la presente invención se determina de manera apropiada por los expertos en la materia y se puede encontrar en el intervalo de 50-100 μm .

Combinación de capas y membrana/flujo

[0073] La preparación para absorción percutánea según la presente invención es un laminado de la capa con reserva de fármaco, la membrana intermedia y la capa adherente descritas anteriormente. La combinación específica de la capa con reserva de fármaco, la membrana intermedia y la capa adherente y la cantidad de los constituyentes respectivos se seleccionan de manera apropiada por los expertos en la materia.

[0074] Además, según la realización más preferida de la presente invención, en la preparación para absorción percutánea,

la capa con reserva de fármaco comprende un fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo, un polímero aminado, un alcohol polihídrico, un éster de un ácido carboxílico polivalente y un monohidroxi alcohol, un éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico, y un polímero acrílico,

la membrana intermedia es una membrana microporosa que tiene poros que permiten la permeación del fármaco contra la demencia, y

la capa adherente comprende un polímero acrílico, un éster de un ácido carboxílico polivalente y un monohidroxi alcohol y un éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico.

[0075] Además, según la presente invención, en la preparación para absorción percutánea, la capa con reserva de fármaco comprende el fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo; un copolímero de (met)acrilato de metilo-(met)acrilato de butilo-(met)acrilato de dimetilaminoetilo; un alcohol de azúcar y/o un glicol; un citrato de alquilo C2-4 y/o un sebacato de alquilo C2-4; un éster de ácido graso C7-19 de sorbitán; y un copolímero de ácido (met)acrílico-éster vinílico,

la membrana intermedia es una membrana microporosa que tiene poros que permiten la permeación del fármaco contra la demencia, y

la capa adherente comprende un copolímero de ácido (met)acrílico-éster vinílico; un citrato de alquilo C2-4 y/o un sebacato de alquilo C2-4; y un éster de ácido graso C7-19 de sorbitán.

[0076] También es posible colocar una capa de soporte elástica o no elástica en una cara de la capa con reserva de fármaco en la preparación para absorción percutánea según la presente invención. La capa de soporte se puede seleccionar entre, pero sin limitación, por ejemplo, tejido tejido, tejido no tejido, PET (tereftalato de polietileno), poliuretano, poliéster, polietileno, acetato de polivinilo, aluminio, y similares, o un material compuesto de los mismos.

[0077] Se puede colocar un revestimiento conocido sobre la superficie adhesiva entre la capa adherente y la piel, y el revestimiento se separa en la utilización de la preparación.

[0078] El área de aplicación de la preparación para absorción percutánea se controla de manera apropiada dependiendo de factores, tales como la cantidad o el flujo del fármaco, la condición del paciente y se puede realizar en el intervalo de aproximadamente 5-100 cm^2 .

[0079] También es posible en la preparación para absorción percutánea según la presente invención controlar de manera apropiada el flujo del fármaco contra la demencia dependiendo de las cantidades del fármaco y otros constituyentes, así como de los tipos de membrana intermedia, y similares. Sin embargo, teniendo en cuenta la administración del fármaco contra la demencia durante un periodo largo de tiempo, el flujo máximo del fármaco contra la demencia en la preparación para absorción percutánea se encuentra preferiblemente en el intervalo de 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ o más, más preferiblemente 3-6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Además, se prefiere que el flujo máximo se muestre a las 48 horas y posteriormente después de la adherencia, más preferiblemente a las 72-120 horas después de la adherencia. Además, el flujo del fármaco contra la demencia en el punto de las 168 horas después de la adherencia es preferiblemente del 70% o más del flujo máximo del fármaco contra la demencia después de la adherencia, más preferiblemente del 70-90%.

Método de preparación

[0080] Como método para preparar la preparación para absorción percutánea según la presente invención, se recubre en primer lugar con el revestimiento la solución de masa adhesiva obtenida mediante la mezcla de los

materiales constituyentes de la capa con reserva de fármaco. A continuación, la solución de masa adhesiva se seca a una temperatura de aproximadamente 70-80°C para obtener la capa con reserva de fármaco, sobre la que se lamina una capa de soporte. A continuación, se recubre una solución de masa adhesiva que está compuesta de los materiales que comprenden la capa adherente con un revestimiento y se seca a una temperatura de aproximadamente 70-80°C, sobre la que la membrana intermedia de fármaco se lamina adicionalmente. A continuación, se separa el revestimiento en la capa con reserva de fármaco, y la capa con reserva de fármaco se puede laminar sobre la superficie opuesta a la capa adherente en la membrana intermedia de fármaco para producir la preparación para absorción percutánea según la presente invención.

[0081] A la solución de masa adhesiva utilizada para la preparación de la capa con reserva de fármaco y la capa adherente se puede añadir de manera apropiada un disolvente orgánico además de los materiales constituyentes de la solución. El disolvente orgánico incluye, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, n-hexano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol, y similares.

Método terapéutico

[0082] Según la preparación para absorción percutánea de la presente invención, la administración percutánea de mantenimiento del fármaco contra la demencia se puede producir de manera estable, y es posible tratar de manera eficaz la demencia incluso en un paciente con síntomas avanzados. De este modo, según otra realización de la presente invención, un método para tratar la demencia que comprende adherir sobre la piel de un ser vivo la preparación para absorción percutánea.

[0083] La cantidad del fármaco contra la demencia se determina de manera apropiada por los expertos en la materia dependiendo del tipo de fármaco, los síntomas de los pacientes, los periodos de dosificación, los tamaños de las preparaciones, y similares.

[0084] Además, el periodo de aplicación se puede establecer en un periodo largo incluso en el caso de una dosificación única, preferiblemente durante 3-7 días, más preferiblemente aproximadamente 7 días.

[0085] Además, el ser vivo descrito anteriormente incluye, por ejemplo, conejo, perro o humano, preferiblemente humano.

[Ejemplos]

Ejemplo 1

Preparación de una capa con reserva de fármaco

[0086] Se disolvió Eudragit® E100 (35,3 g) en 45,9 g de acetato de etilo. A esta solución se añadieron 50 g de clorhidrato de donepezilo, 20 g de citrato de trietilo, 20 g de glicerina y 10 g de monolaurato de sorbitán, y se agitó la mezcla. A continuación, se añadieron 152,1 g de un polímero acrílico (Duro-Tak® 387-2516, National Starch & Chemical Co., Ltd.) (contenido de sólidos: 42,5%) a la solución para producir una solución de masa adhesiva. La solución de masa adhesiva recubrió un revestimiento de tereftalato de polietileno, de manera que el recubrimiento después del secado tenía un grosor de 100 µm. A continuación, la solución de masa adhesiva sobre el revestimiento se secó a 70°C durante 15 minutos para formar una capa con reserva de fármaco que tenía el grosor deseado. Además, la capa con reserva de fármaco se laminó sobre una capa de soporte (Scotchpak® 9732, 3M).

Preparación de una capa adherente y una preparación para absorción percutánea

[0087] Se mezclaron mediante agitación citrato de trietilo (12 g), monolaurato de sorbitán (6 g), y un polímero acrílico (Duro-Tak® 387-2516, National Starch & Chemical) (239,9 g; contenido de sólidos: 42,5%). La solución de masa adhesiva obtenida recubrió un revestimiento de tereftalato de polietileno, de manera que el recubrimiento después del secado tenía un grosor de 50 µm. A continuación, la solución de masa adhesiva sobre el revestimiento se secó a 70°C durante 10 minutos para formar una capa adherente que tenía el grosor deseado. Se laminó una membrana de polipropileno microporosa (Celgard® 2400, Celgard Inc.) sobre la capa adherente. Se separó el revestimiento de la capa con reserva de fármaco y se laminó sobre una superficie opuesta a la capa adherente en la membrana de polipropileno microporosa para producir la preparación para absorción percutánea mostrada en la sección de la figura 1.

[0088] En la figura 1, la preparación para absorción percutánea -1- está compuesta de la capa de soporte -2-, la capa con reserva de fármaco -3-, la membrana intermedia -4-, y la capa adherente -5-. Además, el revestimiento -6- está situado sobre una superficie de la cara de la piel de la capa adherente -5-.

Ejemplo 2

[0089] Se obtuvo una preparación para absorción percutánea de una manera similar a la del ejemplo 1 con la

utilización de sebacato de dietilo en lugar de citrato de trietilo.

Ejemplo 3

5 Preparación de una capa con reserva de fármaco

[0090] Se formó una capa con reserva de fármaco de una manera similar a la del ejemplo 1, a excepción de que se utilizó un material laminado de tejido tejido y PET como capa de soporte y se laminó la capa con reserva de fármaco sobre la cara de PET de la capa de soporte.

10

Preparación de una capa adherente y una preparación para absorción percutánea

[0091] Se mezclaron mediante agitación citrato de trietilo (12 g), monolaurato de sorbitán (6 g), un polímero acrílico (Duro-Tak[®] 87-2287, National Starch & Chemical) (201,98 g; contenido de sólido: 50.5%), y acetato de etilo (46,69 g). La solución de masa adhesiva obtenida recubrió un revestimiento de tereftalato de polietileno, de manera que el recubrimiento después del secado tenía un grosor de 50 µm. A continuación, la solución de masa adhesiva sobre el revestimiento se secó a 70°C durante 10 minutos para formar una capa adherente que tenía el grosor deseado. Se laminó una membrana de polipropileno microporosa (Celgard[®] 2400, Celgard Inc.) sobre la capa adherente.

[0092] El revestimiento de la capa con reserva de fármaco se separó posteriormente y se laminó sobre la superficie opuesta a la capa adherente en la membrana de polipropileno microporosa para producir la preparación para absorción percutánea.

Prueba 1

25

Prueba de permeación de la piel humana in vitro

[0093] La preparación para absorción percutánea (área de aplicación: 4,5 cm²) obtenida en el ejemplo 1 ó 2 se adhirió en la cara de la capa córnea en la piel humana, y se circuló a través de la misma una celda por donde pasaba flujo (5 cm²) que tenía agua caliente de manera que la superficie de la piel se mantuvo a aproximadamente 32°C. Se utilizó una solución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4) como solución receptora, de la cual se tomó una parte a una velocidad de 5 ml/hora cada 2 horas hasta 168 horas después de adherir la preparación. La cantidad del fármaco en la solución se muestra se determinó mediante HPLC para estimar la velocidad de permeación por hora y para determinar el flujo promedio por unidad de área (µg/cm²/h). En este sentido, cada estimación del flujo es un valor promedio cada dos horas. De este modo, el flujo en el punto de 168 horas después de la adherencia (J_{168}) significa el promedio del flujo a las 166-168 horas después de la adherencia.

[0094] Como resultado de la prueba de permeación de piel humana, el flujo promedio (µg/cm²/h; n=3) cambió tal como se muestra en la figura 2. Además, cuando se utilizó la preparación en el ejemplo 1 ó 2, el flujo promedio en el punto de 168 horas después de la adherencia (J_{168} : µg/cm²/h), y el flujo en el punto de 168 horas después de la adherencia/flujo máximo ($J_{168}/J_{\max}$; %) fueron tal como se muestra en la tabla 1.

[Tabla 1]

	Tiempo para llegar al flujo máximo (h)	Flujo máximo ($J_{\max}$: µg/cm ² /h)	Flujo a las 168 horas después de la adherencia (J_{168} : µg/cm ² /h)	$J_{168}/J_{\max}$ (%)
Ejemplo 1	79	3,92	3,10	79,08
Ejemplo 2	73	4,06	3,24	79,80

45

Ejemplo de prueba 2

Prueba in vivo para medir la concentración de fármaco en sangre de conejo

[0095] Se adhirió una lámina de la preparación para absorción percutánea (35 cm²) en el ejemplo 1 ó 2 sobre la espalda de conejos (macho, 10 semanas, n=6), la cual se había rasurado, y se separó a las 168 horas después de la adherencia. Se tomaron muestras de sangre a los tiempos de 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 170, 172, 174 y 176 horas después de la adherencia. La concentración en plasma de donepezilo obtenida se midió mediante LC/MS/MS.

55

[0096] La variación del promedio de la concentración en plasma medida de donepezilo fue tal como se observa en la figura 3. La concentración en plasma de donepezilo se mantuvo en un nivel de 10 ng/ml o más durante un periodo de 24-168 horas después de la adherencia.

Ejemplo de prueba 3

Prueba in vivo para medir la concentración de fármaco en sangre de perro

- 5 **[0097]** Se adhirió una lámina de la preparación para absorción percutánea (35 cm²) en el ejemplo 3 sobre el abdomen de perros (macho, beagle, n=6), el cual se había rasurado, y se separó a las 168 horas después de la adherencia. Se tomaron muestras de sangre a los tiempos de 2, 4, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 y 168 y se midió la concentración en plasma de donepezilo obtenida mediante LC/MS/MS.
- 10 **[0098]** Además, se administró individualmente una preparación oral (comprimidos Aricept®, Eisai Co., Ltd., 2 comprimidos x 5 mg) por vía oral con 10 ml de agua a perros (macho, beagle, n=8) que habían estado en ayunas durante 24 horas. Se tomaron muestras de sangre a los tiempos de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración y se midieron las concentraciones en plasma de donepezilo obtenidas mediante LC/MS/MS.
- 15 **[0099]** Con respecto a la preparación para absorción percutánea en el ejemplo 3 y la preparación oral descrita anteriormente, la variación de la concentración en plasma de donepezilo (promedio ± SD) fue tal como se muestra en la figura 4. La concentración en plasma de donepezilo se mantuvo en un nivel de 1,0 ng/ml o más durante un período de 48-168 horas después de la adherencia.

REIVINDICACIONES

1. Preparación para absorción percutánea de un fármaco básico contra la demencia utilizada como apósito para la piel, que comprende, por lo menos una capa adherente, una membrana de intercambio, y una capa con reserva de fármaco secuencialmente desde la parte que se adhiere a la piel, en la que:
 - 5 - dicha capa con reserva de fármaco comprende dicho fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo; un copolímero de (met)acrilato de metilo-(met)acrilato de butilo-(met)acrilato de dimetilaminoetilo; un alcohol de azúcar o un glicol; un citrato de alquilo C2-4 o un sebacato de alquilo C2-4; un éster de ácido graso C₇-C₁₉ de sorbitán; y un copolímero de ácido (met)acrílico-éster vinílico
 - 10 - dicha membrana intermedia es una membrana microporosa que tiene poros que permiten la permeación del fármaco básico contra la demencia, y
 - dicha capa adherente permite que la preparación para absorción percutánea se adhiera a la piel, es permeable al fármaco básico contra la demencia, y comprende un copolímero de ácido (met)acrílico-éster vinílico; un citrato de alquilo C2-4 o un sebacato de alquilo C2-4; y un éster de ácido graso C₇-C₁₉ de sorbitán, y,
 - 15 en la que dicho fármaco básico contra la demencia o una sal del mismo es clorhidrato de donepezilo.
2. Preparación para absorción percutánea, según la reivindicación 1, en la que la velocidad de permeación cutánea máxima de dicho fármaco básico contra la demencia después de la adherencia es 3 µg/cm²/h o más.
- 20 3. Preparación para absorción percutánea, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que la velocidad de permeación cutánea de dicho fármaco básico contra la demencia en el punto de 168 horas después de la adherencia es del 70% o más de la velocidad de permeación cutánea máxima del fármaco básico contra la demencia después de la adherencia.

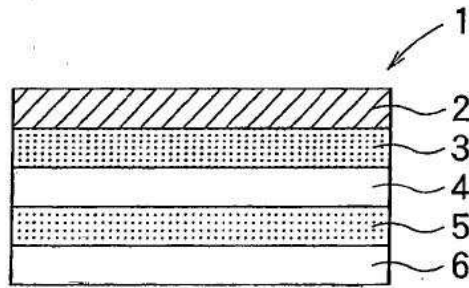


Figura 1

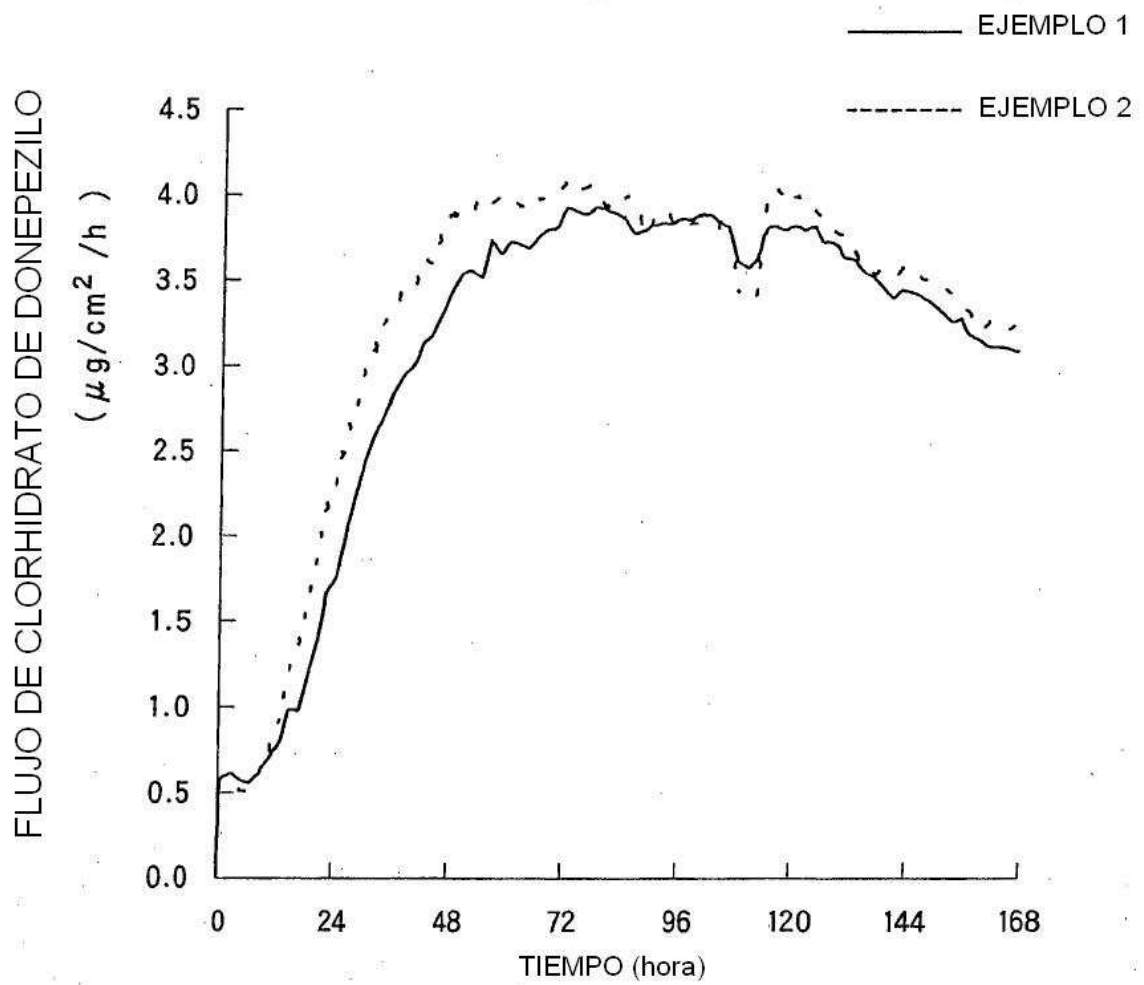


Figura 2

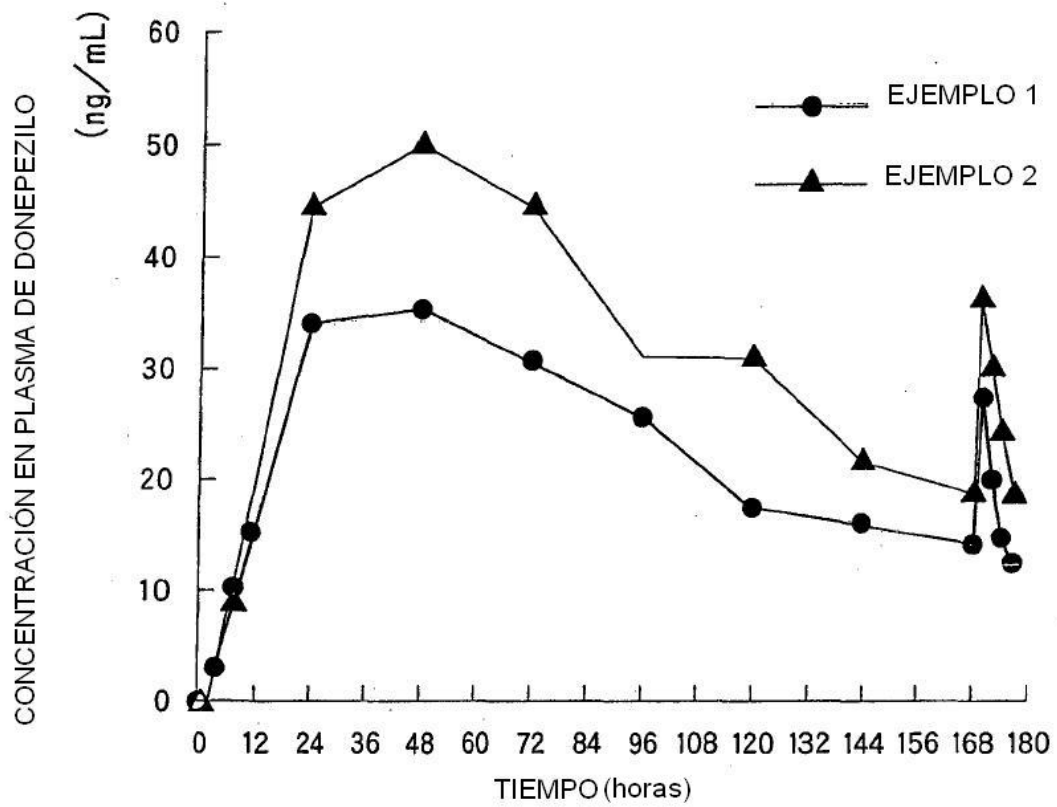


Figura 3

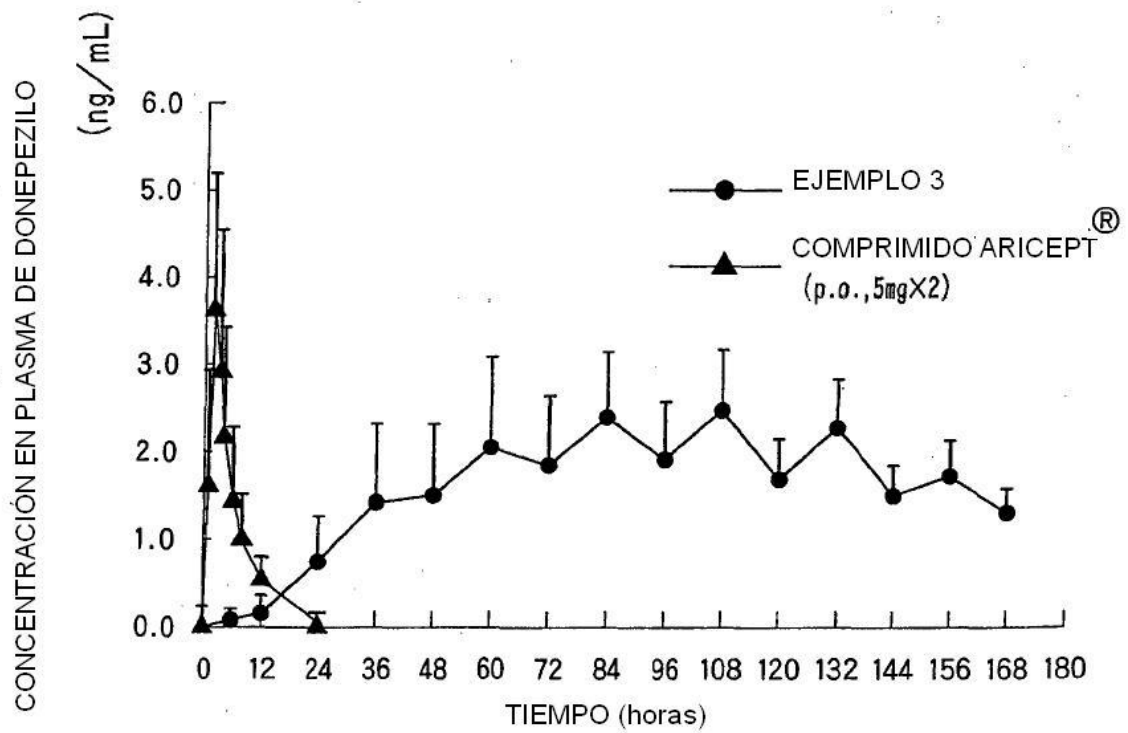


Figura 4