

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 691**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2010 E 10777667 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2438917**

54 Título: **Preparación transdérmica**

30 Prioridad:

21.05.2009 JP 2009123429

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

27.10.2014

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es:

UCHIDA, NAOYUKI;
TAKAGI, YUKA y
TAKADA, YASUNORI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 513 691 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 transdérmica.

Campo técnico

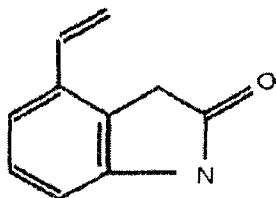
La presente invención se refiere a una preparación transdérmica.

5 **Técnica anterior**

El ropinirol se proporciona como preparaciones orales en forma de sales de adición de ácido clorhídrico y se usa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los documentos de patente 1 y 2 describen cada uno las invenciones que se refieren a los procedimientos de producción de ropinirol como principio activo y clorhidrato de ropinirol de alta pureza como principio activo. También, se dan a conocer preparaciones transdérmicas que contienen ropinirol en, por ejemplo, los documentos de patente 3 y 4. El documento de patente 5 describe que, en un sistema de administración de fármaco transdérmico, el cuerpo líquido y la forma básica de fármacos de bajo peso molecular muestran efectos plastificantes en exceso sobre un polímero.

Al mismo tiempo, a la 4-etilen-2(3H)-indolona que tiene la siguiente estructura molecular (nombre alternativo: 4-etilenil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. A continuación en el presente documento, este compuesto puede abreviarse como "4E-indolona") se le da el n.º CAS 120427-93-2, y se conoce como producto de descomposición del N-óxido de ropinirol.

[Fórmula química 1]

Lista de las citas20 Bibliografía de patentes

Documento de patente 1: WO2005/105741

Documento de patente 2: JP-A-59-112964

Documento de patente 3: JP-T-11-506462

Documento de patente 4: JP-T-2001-518058

25 Documento de patente 5: JP-A-2005-023088

Sumario de la invención

Problema técnico

Dado que las preparaciones transdérmicas se fijan a la piel y similares tras la aplicación, se requiere una pegajosidad adecuada, a la vez que es importante que tengan una propiedad de absorción transdérmica suficiente de compuestos fisiológicamente activos. Al mismo tiempo, la 4E-indolona que tiene la estructura molecular mencionada anteriormente se conoce como producto de descomposición de ropinirol, pero no se conoce su uso especial.

En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación transdérmica que tenga una pegajosidad adecuada y una propiedad de absorción transdérmica suficiente de compuestos fisiológicamente activos mediante la utilización eficaz de 4E-indolona.

Solución al problema

En vista de lo anterior, los presentes inventores llevaron a cabo una investigación intensa. Como resultado, encontraron que cuando la 4E-indolona estaba contenida en una capa adhesiva de una preparación transdérmica, la 4E-indolona ejercía una acción plastificante excelente sobre la capa adhesiva de la preparación transdérmica. También encontraron que incluso cuando la capa adhesiva mencionada anteriormente contenía ropinirol, la preparación transdérmica podía mantener una propiedad de absorción transdérmica suficiente de compuestos fisiológicamente activos. Basándose en los hallazgos anteriores, realizaron la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona una preparación transdérmica que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre el soporte, en la que la capa adhesiva comprende 4E-indolona y un compuesto fisiológicamente activo.

5 Como compuesto fisiológicamente activo, pueden aplicarse derivados de indol o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo. En este caso, se prefiere el ropinirol como derivado de indol y se prefiere el clorhidrato de ropinirol como la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Efectos ventajosos de la invención

10 En una preparación transdérmica, la plasticidad y la pegajosidad de una capa adhesiva se mejoran mediante la inclusión de 4E-indolona en la capa adhesiva, e incluso cuando la capa adhesiva contiene ropinirol, puede proporcionarse una preparación transdérmica que contiene 4E-indolona que puede mantener una propiedad de absorción transdérmica suficiente de compuestos fisiológicamente activos.

Descripción de realizaciones

15 La preparación transdérmica de la presente invención es una preparación transdérmica que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre el soporte, en la que la capa adhesiva comprende al menos un compuesto fisiológicamente activo, 4E-indolona y una base de adhesivo.

20 El soporte puede ser un material sobre el que puede laminarse una capa adhesiva, y puede usarse un material o bien elástico o bien no elástico. Como soporte, se prefiere uno preparado de un material que no se hinche debido a los componentes de la capa adhesiva. Específicamente, pueden usarse preferiblemente películas, membranas porosas, láminas de espuma, tela y similares formados por un material tal como poliéster (tal como poli(tereftalato de etileno), poli(naftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno)), poliolefina (tal como polietileno y polipropileno), caucho (tal como poliisopreno, polibutadieno y SIS), polímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliacrilonitrilo, nailon, poliuretano, derivados de celulosa y láminas metálicas (tal como aluminio).

25 El compuesto fisiológicamente activo es un compuesto que produce, cuando la preparación transdérmica de la presente invención se aplica a un ser humano, un efecto terapéutico y similares ejerciendo actividades fisiológicas mediante absorción transdérmica. Como compuesto fisiológicamente activo, se prefiere un compuesto fisiológicamente activo que tiene una estructura de indol.

30 Los ejemplos del compuesto fisiológicamente activo que tiene una estructura de indol incluyen derivados de indol tales como indometacina, etodolaco, sumatriptán, rizatriptán, ropinirol, ácido [3-[(2R)-[[[(2R)-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]amino]propil]-1H-indol-7-iloxil]acético, 3-(2-aminopropil)indol, pindolol y ramosetrón, y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de estos derivados de indol.

Aunque los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los derivados de indol incluyen sales de adición de ácido de derivados de indol con ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido mesílico y similares, no se impone ninguna limitación particular a los mismos.

35 Como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del derivado de indol, se prefiere particularmente el clorhidrato de ropinirol, que tiene una estructura molecular y características fisicoquímicas similares a la 4E-indolona.

La 4E-indolona está contenida en tal cantidad que no afecta adversamente al efecto terapéutico y similares de los compuestos fisiológicamente activos, y el contenido es preferiblemente del 0,001 al 4% en masa de la masa total de los componentes de la capa adhesiva.

40 La 4E-indolona puede ser una sal de adición de ácido de 4E-indolona con ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido mesílico y similares.

45 Aunque la base de adhesivo no está limitada particularmente siempre que sea una base de adhesivo que tenga propiedades de pegajosidad y liberación de fármaco excelentes, se usan preferiblemente bases de adhesivo acrílicas, bases de caucho, bases de adhesivo de silicona y similares. Entre éstas, particularmente, puede usarse preferiblemente un copolímero de éster de ácido (met)acrílico, que es un polímero que contiene un éster de ácido (met)acrílico como unidad monomérica, un copolímero de bloque de estireno que contiene un bloque de estireno como segmento duro, o una base de adhesivo que contiene la base de adhesivo de éster de ácido (met)acrílico mencionada anteriormente y el copolímero de bloque.

50 Aunque la base de adhesivo acrílica no está limitada particularmente siempre que sea un polímero que contenga como monómero al menos ácido acrílico o un (éster de) ácido (met)acrílico tal como, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de 2-etilhexilo o similares. Los ejemplos de los mismos incluyen copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo, copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/ácido acrílico, copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/acrilato de hidroxietilo, copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/acrilato de hidroxietilo/ácido acrílico y

copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo, entre los que, particularmente, se prefieren los copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo y los copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/ácido acrílico.

5 Los ejemplos de la base de caucho incluyen copolímeros de bloque de estireno, poliisopreno, polibutadieno, poli(acetato de vinilo), copolímeros de etileno-acetato de vinilo y caucho natural, y particularmente, pueden usarse preferiblemente copolímeros de bloque de estireno.

10 Los ejemplos del copolímero de bloque de estireno incluyen copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímeros de bloque de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS) y copolímeros de bloque de estireno-etileno-propileno-estireno (SEPS), y particularmente, se prefiere SIS.

También puede usarse una base de adhesivo en la que se mezclan una base de adhesivo acrílica tal como un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/ácido acrílico y un copolímero de bloque de estireno tal como SIS.

15 Como base de adhesivo de silicona, puede usarse una que se compone principalmente de poliorganosiloxano tal como polidimetilsiloxano y contiene un agente de pegajosidad tal como resina MQ.

La capa adhesiva puede contener otros componentes tales como agentes de desalinización, suavizantes, agentes de pegajosidad, promotores de la absorción o solubilizantes, estabilizadores y cargas, según sea necesario.

20 El agente de desalinización es una sustancia que elimina sales de los compuestos fisiológicamente activos en forma de sales de adición de ácido para generar compuestos fisiológicamente activos libres. Pueden usarse hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio y similares, y particularmente, se usa preferiblemente hidróxido de sodio.

La razón de combinación del agente de desalinización está preferiblemente dentro de un intervalo de 0,2 a 3 veces el número molar del ácido que va a añadirse a los compuestos fisiológicamente activos, y es más preferiblemente equimolar al ácido que va a añadirse a los compuestos fisiológicamente activos.

25 Los ejemplos del suavizante incluyen parafina líquida, aceite vegetal (tal como aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, talol y aceite de cacahuete), aceite animal (tal como escualano y escualeno), ácido graso, ésteres de ácido graso (tal como miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo o sebacato de isopropilo), cauchos líquidos (tales como polibuteno líquido y poliisopreno líquido), alcoholes alifáticos, glicoles (dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y dipropilenglicol), triacetina, citrato de trietilo y crotamitón. Entre ellos, particularmente, se prefieren parafina líquida, miristato de isopropilo y sebacato de dietilo porque pueden proporcionar una adhesión apropiada a la piel. Puede usarse una clase sola de estos suavizantes o pueden usarse dos o más clases de los mismos en combinación.

35 Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resinas de hidrocarburo saturado alicíclico, derivados de colofonia (tales como colofonia, ésteres de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, ésteres de glicerina de colofonia hidrogenada, ésteres de pentaeritritol de colofonia y ésteres de pentaeritritol de colofonia hidrogenada), resinas terpénicas, resinas de petróleo o resinas de ácido maleico. Entre ellas, particularmente, se prefieren resinas de hidrocarburo saturado alicíclico y ésteres de glicerina de colofonia hidrogenada. Puede usarse uno de estos agentes de pegajosidad solo o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

40 Los ejemplos del promotor de la absorción o solubilizante pueden incluir alcoholes alifáticos (tales como octildodecanol y alcohol isoestearílico), ácidos grasos (tales como ácido oleico y ácido cáprico), derivados de ácido graso (tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, laurato de propilenglicol y dietanolamida de ácido láurico), glicoles (tales como propilenglicol y polietilenglicol), N-alkuilpirrolidona y ácido acético.

45 Además, con el fin de inhibir la precipitación de cristales de fármaco, también pueden usarse polivinilpirrolidona, crosopovidona, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, poli(dietilaminoacetato de vinilacetato) y similares.

Puede usarse uno de estos promotores de la absorción o solubilizantes solo o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

50 En consideración a la permeabilidad suficiente del principio activo al interior de los tejidos, la estimulación local y similares de una preparación, la razón de combinación del promotor de la absorción es preferiblemente del 1 al 50% en masa, más preferiblemente del 3 al 15% en masa de la masa total de los componentes de la capa adhesiva.

Los ejemplos del estabilizador pueden incluir antioxidantes (tales como derivados de tocoferol, derivados de ácido ascórbico, derivados de ácido eritórbito, ácido nordihidroguayarático, derivados de ácido gálico, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, piro-sulfito de sodio y sulfito de sodio) y absorbedores de ultravioleta (tales

como derivados de imidazol, derivados de benzotriazol, derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de ácido cinámico, derivados de benzofenona, derivados de ácido cumárico y derivados de alcanfor).

- 5 Los ejemplos de la carga pueden incluir óxidos metálicos (tales como óxido de zinc y óxido de titanio), sales metálicas (tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio y estearato de zinc), compuestos de ácido silícico (tales como caolín, talco, bentonita, Aerosil, sílice acuosa, silicato de aluminio, silicato de magnesio y aluminometasilicato de magnesio) e hidróxidos metálicos (tales como hidróxido de aluminio).

La preparación transdérmica de la presente invención puede tener un revestimiento desprendible para cubrir y proteger la capa adhesiva.

- 10 Como revestimiento desprendible, puede usarse una película de, por ejemplo, poliéster (tal como poli(tereftalato de etileno), poli(naftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno)) y poliolefina (tal como polietileno y polipropileno), papel y similares, y se prefiere una que se haya sometido a tratamiento de desprendimiento recubriendo un lado en contacto con la capa adhesiva con silicona, Teflon (marca comercial registrada) y similares, y particularmente, se usa preferiblemente una película de poli(tereftalato de etileno) tratada con silicona.
- 15 Aunque el método de producción de la preparación transdérmica de la presente invención no está limitado particularmente, por ejemplo, una preparación transdérmica puede obtenerse fundiendo cada componente de la capa adhesiva, tal como el compuesto fisiológicamente activo, 4E-indolona y la base de adhesivo, con calor y aplicando el producto fundido a un revestimiento desprendible o un soporte para formar una capa adhesiva, y luego fijando la capa adhesiva así obtenida a un revestimiento desprendible o un soporte.
- 20 Además, una preparación transdérmica puede obtenerse disolviendo cada componente de la composición de la capa adhesiva, tal como el compuesto fisiológicamente activo, 4E-indolona y la base de adhesivo, en un disolvente orgánico (tal como tolueno, hexano, heptano y acetato de etilo) y similares dando una disolución, y tras aplicarla a un revestimiento desprendible, eliminando el componente de disolvente mediante secado para formar una capa adhesiva, y luego fijando un soporte a la capa adhesiva así obtenida.
- 25 Aunque el método de acondicionamiento de la preparación transdérmica de la presente invención no está limitado particularmente, se acondiciona preferiblemente en una bolsa laminada de aluminio que se compone de un material laminado de película de múltiples capas en el que una capa sellante se compone de poliacrilonitrilo.

Ejemplos

(Ejemplos y ejemplo comparativo)

- 30 Según las composiciones mostradas en la tabla 1, se prepararon preparaciones transdérmicas mediante los siguientes procedimientos.
- Se mezclaron una disolución mixta de clorhidrato de ropinirol, 4E-indolona, hidróxido de sodio, parafina líquida y tolueno (disolvente), y una disolución mixta preparada por separado de SIS, resina de hidrocarburo alicíclico y tolueno (disolvente), hasta homogeneidad dando un líquido de aplicación.
- 35 Se extendió el líquido de aplicación así preparado sobre una película de poli(tereftalato de etileno) que se había sometido a tratamiento de desprendimiento, y se expuso el producto resultante a un viento caliente para eliminar el componente de disolvente para formar una capa adhesiva, y posteriormente, se cubrió la capa adhesiva resultante con un soporte que se componía de una película de poli(tereftalato de etileno) dando un material laminado, y se cortó apropiadamente el material laminado así obtenido dando preparaciones transdérmicas, que se acondicionaron en un material de acondicionamiento laminado de aluminio.
- 40

[Tabla 1]

Componente (% en masa)	Ejemplo comparativo	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Clorhidrato de ropinirol	5,00	4,99	4,98
4E-indolona	-	0,01	0,02
Hidróxido de sodio	0,5	0,5	0,5
Parafina líquida	21,6	21,6	21,6
SIS	27,0	27,0	27,0
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	45,9	45,9	45,9

(Prueba de evaluación)

- 45 Con respecto a cada una de las preparaciones transdérmicas producidas en los ejemplos y el ejemplo comparativo, se evaluaron la plasticidad y la pegajosidad mediante una prueba organoléptica y una prueba de pegajosidad mediante cabezal, respectivamente, y se evaluó la propiedad de absorción transdérmica del compuesto

fisiológicamente activo mediante una prueba de penetración en la piel.

<Método de la prueba organoléptica>

Evaluación de la plasticidad: se evaluó la plasticidad de la capa adhesiva usando la propiedad física del adhesivo como índice (pegajosidad al pulgar).

5 <Método de la prueba de pegajosidad mediante cabezal>

Evaluación de la pegajosidad: con respecto a la pegajosidad de la capa adhesiva, se cortó cada preparación en cuadrados de 1 cm y sirvió como muestra, y se midió el valor de intensidad de la adhesión (gf) usando un aparato de prueba de pegajosidad mediante cabezal (fabricado por Rigaku Kogyo) según un método de prueba de pegajosidad mediante cabezal tal como se define en la norma ASTM D2979 en las condiciones de una velocidad de contacto de 10 1 mm/s, un tiempo de contacto de 1 segundo, una carga de 20 g, con un cabezal compuesto por baquelita que tenía un diámetro de 5 mmφ y un velocidad de desprendimiento de 1 mm/s.

<Método de la prueba de penetración en la piel>

15 Evaluación de la propiedad de absorción transdérmica: se evaluó la propiedad de absorción transdérmica de los compuestos fisiológicamente activos mediante una prueba de penetración en la piel usando piel de ratón sin pelo *in vitro*.

20 En la prueba, en primer lugar, se desprendió la piel del lomo de un ratón sin pelo y se colocó en una célula de flujo continuo de Franz de 5 cm² con su lado dérmico orientado hacia el lado de la capa del receptor, haciendo circular a la vez agua caliente de 32°C alrededor de la periferia exterior de la célula. Se fijó la muestra al lado del estrato córneo de la piel mencionada anteriormente, y se permitió que una solución salina tamponada con fosfato (PBS) de pH 7,4 fluyera en la capa del receptor, y se recogió la disolución en la capa del receptor cada dos horas hasta 24 horas.

25 Se cuantificó la concentración de los compuestos fisiológicamente activos en cada disolución recogida mediante cromatografía de líquidos de alta resolución para obtener la cantidad de compuestos fisiológicamente activos que penetraron a través de la piel por tiempo de recogida, mediante lo cual se obtuvo la tasa de penetración máxima (µg/cm²/h) de los compuestos fisiológicamente activos.

Además, se obtuvo la tasa de utilización (%) calculando la cantidad acumulativa de compuestos fisiológicamente activos que penetraron a través de la piel hasta 24 horas y dividiendo el valor resultante entre la cantidad de compuestos fisiológicamente activos añadidos a preparaciones transdérmicas de 5 cm².

<Resultados de la evaluación>

30 Como resultado de la prueba organoléptica, en los ejemplos en los que la capa adhesiva contenía 4E-indolona, las preparaciones transdérmicas mostraron buena plasticidad, mientras que en el ejemplo comparativo en el que no contenía 4E-indolona, la preparación transdérmica no mostró plasticidad preferible.

35 Posteriormente, los resultados de la evaluación de la propiedad de pegajosidad y absorción transdérmica se muestran en la tabla 2. Según la prueba de pegajosidad mediante cabezal, en los ejemplos en los que la capa adhesiva contenía 4E-indolona, las preparaciones transdérmicas mostraron una buena pegajosidad, mientras que en el ejemplo comparativo en el que no contenía 4E-indolona, la preparación transdérmica no mostró una pegajosidad preferible.

Como resultado, con respecto a la propiedad física del adhesivo, los ejemplos 1 y 2 eran superiores al ejemplo comparativo.

40 Además, según la prueba de penetración en la piel, se encontró que incluso cuando la capa adhesiva contenía 4E-indolona, se mantuvo una propiedad de absorción transdérmica suficiente de los compuestos fisiológicamente activos, es decir, la tasa de penetración máxima y la tasa de utilización.

[Tabla 2]

	Pegajosidad	Propiedad de absorción transdérmica	
	Intensidad de la adhesión (gf)	Tasa de penetración máxima (µg/cm ² /h)	Tasa de utilización (%)
Ejemplo comparativo	190	50,3	67,8
Ejemplo 1	201	51,4	68,4
Ejemplo 2	214	47,1	65,3

REIVINDICACIONES

1. Preparación transdérmica que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre el soporte, en la que la capa adhesiva contiene 4-etilen-2(3H)-indolona y un compuesto fisiológicamente activo.
- 5 2. Preparación transdérmica según la reivindicación 1, en la que el compuesto fisiológicamente activo es un derivado de indol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Preparación transdérmica según la reivindicación 2, en la que el derivado de indol es ropinirol y la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es clorhidrato de ropinirol.