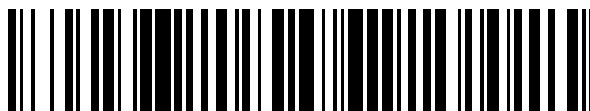


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 888**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/28 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2011** **E 11775069 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015** **EP 2564848**

54 Título: **Preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica**

30 Prioridad:

28.04.2010 JP 2010104120

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

09.10.2015

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

(100.0%)

**408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**AIDA, KAZUNOSUKE;
MICHINAKA, YASUNARI;
ATARASHI, KENJI y
TAKADA, YASUNORI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 547 888 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 que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica con irritación cutánea reducida, a un método de fabricación de la misma y a un método para reducir la irritación cutánea de una preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica.

10

Técnica anterior

El donepezilo es un inhibidor de acetilcolinesterasa, que se considera que es eficaz en el tratamiento farmacológico para la demencia de Alzheimer. Las preparaciones de donepezilo disponibles actualmente son
15 agentes administrados sólo por vía oral tales como gránulos finos y comprimidos que se disgregan por vía oral, que contienen clorhidrato de donepezilo. Sin embargo, en el caso de una preparación oral, no puede evitarse el metabolismo/la descomposición en el hígado, y pueden observarse efectos secundarios en el sistema digestivo y un aumento rápido y transitorio en el nivel sanguíneo.

20 Además, la mayoría de los pacientes con demencia de Alzheimer para quien se esperan los efectos terapéuticos de donepezilo, son ancianos. Por tanto, es difícil obtener biodisponibilidad constante mediante la administración oral debido a la reducción de la función del sistema digestivo, y además, también puede haber problemas de no cumplimiento. Además, la mayoría de los pacientes con síndrome de Down y trastorno de hiperactividad con déficit de atención, así como demencia de Alzheimer, para los que se esperan los efectos terapéuticos de
25 donepezilo, son niños. Por esta razón, los efectos secundarios de donepezilo pueden volverse graves, y también pueden surgir problemas de no cumplimiento como en el caso de los ancianos.

Con el fin de reducir los problemas mencionados anteriormente y los efectos secundarios mediante preparaciones orales, se han propuesto recientemente algunas preparaciones que contienen donepezilo
30 absorbibles por vía transdérmica como alternativas a las preparaciones orales. Sin embargo, puesto que la piel generalmente no permite que penetren fármacos, es difícil permitir que una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco se absorba desde la piel al interior del organismo, y por tanto también hay problemas de permeabilidad cutánea suficiente del fármaco para la preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica. Por tanto, en el documento de patente 1, se proponen preparaciones aplicadas por vía transdérmica que contienen,
35 además de donepezilo, un potenciador de la absorción transdérmica seleccionado de alcoholes superiores, ésteres de ácido láctico de alcoholes superiores, ésteres de ácidos grasos superiores y alcoholes inferiores, y ésteres de ácidos grasos que tienen 6-18 átomos de carbono y propilenglicol. Además, en el documento de patente 2 se describe que una preparación transdérmica que contiene donepezilo que comprende donepezilo cristalino de tipo B y/o sal del mismo en una cantidad del 9-50% en masa con respecto al peso total de agente
40 adhesivo tiene excelente permeabilidad cutánea.

Aunque se conoce bien que los esteroides con estructura principal esteroidea generalmente tienen efectos antiinflamatorios, por ejemplo, el documento de patente 3 describe que el colesterol no tiene actividad antiinflamatoria. Además, en el documento de patente 4 se describe que el colesterol es eficaz en la supresión

de la irritación cutánea de una preparación transdérmica tipo cinta (emplasto) que contiene bisfosfonato. También se conocen preparaciones de absorción percutánea que contienen clorhidrato de donepezilo a partir del documento de patente 5 que menciona una alta velocidad de permeación cutánea del medicamento para la preparación descrita. El documento de patente 6 también describe una preparación de absorción percutánea que comprende un fármaco antidemencia, que es preferiblemente donepezilo, en la que la preparación tiene una irritación cutánea inferior. En el documento de patente 7 se describe una preparación farmacéutica que contiene clorhidrato de azelastina como fármaco. Con el fin de reducir la irritación cutánea, sólo se usan en la preparación aditivos que se sabe que tienen baja irritación. El documento de patente 8 da a conocer como realización preferida la administración transdérmica de fluoxetina a niveles de irritación cutánea reducidos en la que la fluoxetina se coadministra con un corticosteroide. Además, en el documento de patente 9 se da a conocer un método para prevenir la dermatitis de contacto producida por un parche de clonidina transdérmico que incluye un pretratamiento del sitio de aplicación cutánea con un medicamento en pulverización aerosolizada que contiene dipropionato de beclometasona.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

Documento de patente 1: Patente estadounidense n.º 6.815.454B

Documento de patente 2: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2007-302582

Documento de patente 3: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 1992-501415

Documento de patente 4: Documento WO 2009/075258A

Documento de patente 5: EP 1437130A

Documento de patente 6: EP 2514416A

Documento de patente 7: EP 0958823A

Documento de patente 8: Patente estadounidense n.º 6.512.010B

Documento de patente 9: J. McChesney. The Western Journal of Medicine 1991, 154(6), pág., 736.

Sumario de la invención

Problema técnico

Sin embargo, los inventores han encontrado que las preparaciones que contienen donepezilo absorbibles por vía transdérmica convencionales podrían provocar irritación cutánea tal como prurito, enrojecimiento, exantema, dolor, eczema y dermatitis en la piel tópica en la que se aplicó la preparación. Por tanto, para reducir la irritación cutánea, los inventores disminuyeron el contenido de donepezilo en la preparación transdérmica, y encontraron

que puede reducirse la irritación cutánea, pero no puede garantizarse la velocidad de permeabilidad cutánea de donepezilo (cantidad absorbida en el plazo de un tiempo dado) necesaria para el tratamiento.

Por tanto, el objeto de una realización de la presente invención es proporcionar una preparación transdérmica que contiene uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene una baja irritación cutánea así como una velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo.

Solución al problema

Como resultado de estudios extensos e intensivos para resolver los problemas mencionados anteriormente, los inventores han encontrado que una preparación transdérmica que contiene donepezilo y un agente de reducción de la irritación cutánea tiene una baja irritación cutánea así como una velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo, habiendo completado de ese modo la presente invención.

Una realización de la presente invención es proporcionar una preparación transdérmica que comprende uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente de reducción de la irritación cutánea. Según la preparación transdérmica, es posible proporcionar una preparación transdérmica que comprende uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene una velocidad de permeabilidad cutánea de fármaco necesaria para el tratamiento, así como una irritación cutánea reducida inducida por el fármaco, cuando se aplica a la piel.

El agente de reducción de la irritación cutánea puede ser uno o más compuestos de colesterol seleccionados de colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol. El derivado de colesterol es un acilcolesterol que es un compuesto de éster en el que un ácido graso se une a la parte del grupo hidroxilo, y el análogo de colesterol se selecciona de sitosterol, estigmasterol, fucosterol, espinasterol, campesterol, brasicasterol y ergosterol. De ese modo puede lograrse una velocidad de permeabilidad cutánea de donepezilo superior y puede reducirse adicionalmente la irritación cutánea.

El contenido del agente de reducción de la irritación cutánea puede ser del 0,5-5% en masa en relación con la cantidad total de la preparación transdérmica.

Efectos ventajosos

Según la presente invención, es posible proporcionar una preparación transdérmica que comprende uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene baja irritación cutánea así como una velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo. La presente invención también puede proporcionar un método de fabricación de una preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica con irritación cutánea reducida, y un método para reducir la irritación cutánea de una preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 ilustra un gráfico que muestra los resultados del experimento 1.

[Figura 2] La figura 2 ilustra un gráfico que muestra los resultados del experimento 3.

Descripción de las realizaciones

5

Una realización de la presente invención proporciona una preparación transdérmica que comprende, al menos, uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente de reducción de la irritación cutánea.

- 10 Se considera que el donepezilo (nombre de la IUPAC: 2-[(1-bencil-4-piperidinil)metil]-5,6-dimetoxiindan-1-ona) aumenta la cantidad de acetilcolina en el cerebro y activa el sistema nervioso colinérgico del cerebro, inhibiendo de manera reversible la acetilcolinesterasa que es una enzima que degrada acetilcolina. El donepezilo es un fármaco aplicado para inhibir el avance de la demencia de Alzheimer. Los fármacos que van a usarse pueden ser donepezilo libre, o una sal de donepezilo farmacéuticamente aceptable, o dos o más combinaciones de ellos. Las
- 15 sales farmacéuticamente aceptables no están limitadas particularmente y pueden ser sales inorgánicas o sales orgánicas. Las sales inorgánicas pueden incluir clorhidrato, bromato y silicato, y particularmente es preferible el clorhidrato. Las sales orgánicas pueden incluir acetato, citrato, fumarato y maleato, y particularmente es preferible el acetato.
- 20 En la preparación transdérmica, el contenido del uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz, y aunque el contenido varía según el tipo de la preparación transdérmica, generalmente el contenido puede ser del 4-50% en masa, del 5-30% en masa, además del 6-15% en masa en relación con la cantidad total de la preparación transdérmica. Mediante este contenido puede reducirse la irritación cutánea provocada por donepezilo en la
- 25 preparación transdérmica, y al mismo tiempo puede lograrse velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo. Debe observarse que "cantidad total de la preparación transdérmica" en el presente documento significa la masa total de la parte que contiene fármaco. En el caso de formas de dosificación tales como pomadas, cremas, geles, cremas gelificadas, linimentos y lociones, la cantidad total significa la masa total, en el caso de formas de dosificación tales como cataplasmas, emplastos y parches de tipo depósito, significa la masa
- 30 de la parte excluyendo el soporte, y en el caso de formas de dosificación tales como pulverizaciones y aerosoles, significa la masa de la parte excluyendo la parte del recipiente.

Las reacciones inmunitarias de células epidérmicas se estudian de diversas maneras como uno de los mecanismos que provocan irritación cutánea por fármacos. Las células epidérmicas desempeñan un papel

35 fundamental en la inmunidad cutánea liberando, al exterior de las células, muchas sustancias proinflamatorias tales como citocina, quimiocina, mediador inflamatorio y factor de crecimiento celular, y expresando receptor de citocina, factor de adhesión y clase II del MHC sobre las células ("Handbook of Cutaneous Immunity" publicado por CHUGAI IGAKUSHA).

40 Por ejemplo, las sustancias proinflamatorias liberadas por células epidérmicas incluyen interleucina (IL)-1 α , IL-10, IL-12, IL-18, TNF- α , GM-CSF, IL-6, IL-7, IL-15, TGF- α , anfirregulina, HB-EGF, bFGF, VEGF, PDGF, SCF, IFN- β , IFN- γ , TGF- β , MIP-3 α , IP-9, IP-10, Mig, IL-8, GRO α , RANTES, MCP-1, TARC, prostaglandina, leucotrieno, sustancia P, especies reactivas de oxígeno y óxido de nitrógeno, y cubren un intervalo considerablemente amplio e interaccionan de manera intrincada entre sí para modular la reacción inmunitaria.

Por tanto, "reducción en la irritación cutánea (irritación cutánea reducida)" en el presente documento significa producción disminuida de un denominado mediador de la irritación cutánea inducido por el fármaco, tal como prostaglandina E2 (PGE2), IL-1 α , IL-6 e IL-8, en una prueba *in vitro* usando células epidérmicas, y/o reducción en la irritación cutánea inducida por el fármaco *in vivo*, tal como eritema cutáneo/formación de hinchazón y costra. La irritación cutánea puede evaluarse mediante, por ejemplo, un índice de irritación primaria (PII) cutánea tal como se menciona a continuación.

Como agente de reducción de la irritación cutánea, pueden usarse, por ejemplo, hidróxido de aluminio, óxido de titanio, éster de ácido graso de sacarosa, edetato, éster de ácido graso de poliglicerilo, glicósido de hidroquinona, pantetina, ácido tranexámico, lecitina, y agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Los inventores han encontrado que los compuestos de esteroles tales como colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol son particularmente preferibles como agente de reducción de la irritación cutánea para donepezilo.

El colesterol es un (3 β)-colest-5-en-3-ol y se conoce como componente esencial en una membrana celular de un animal superior. El derivado de colesterol significa un derivado de colesterol natural o sintético y se ejemplifica mediante un acilcolesterol que es un compuesto de éster en el que un ácido graso se une a la parte del grupo hidroxilo. Además, el análogo de colesterol significa un análogo de colesterol natural o sintético y se ejemplifica mediante fitoesteres derivados de células vegetales tales como sitosterol, estigmasterol, fucosterol, espinasterol, campesterol y brasicasterol, y un ergosterol derivado de hongos, etc.

La totalidad de colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol se clasifican en esteroides, y, entre ellos, pertenecen a un subgrupo denominado esteroles (alcohol esteroide). La preparación transdérmica puede comprender uno cualquiera de o una combinación de dos o más de estos compuestos de esteroles. Puesto que estos compuestos de esteroles tienen efectos de reducción de la irritación cutánea inducida por donepezilo, puede reducirse la irritación cutánea inducida por donepezilo añadiendo estos compuestos.

El contenido del agente de reducción de la irritación cutánea varía según el tipo de la preparación transdérmica, y puede ser habitualmente del 0,1-30% en masa, del 0,3-10% en masa, del 0,5-5% en masa, y adicionalmente del 0,5-3% en masa en relación con la cantidad total de la preparación transdérmica. En el caso del 0,1% en masa o menos, no pueden obtenerse efectos de reducción de la irritación cutánea suficientes, y en el caso del 30% en masa o más, no puede obtenerse adhesividad de la preparación transdérmica suficiente.

Es preferible que la preparación transdérmica comprenda además un potenciador de la absorción transdérmica. Los potenciadores de la absorción transdérmica que pueden usarse pueden ser cualquiera de los compuestos en los que se han reconocido de manera convencional los efectos de promover la absorción transdérmica en pieles. Ejemplos de tales agentes promotores puede ser ácidos grasos que tienen 6-20 átomos de carbono, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, amidas, éteres, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres y éteres de ácidos orgánicos aromáticos (estos compuestos pueden ser saturados o insaturados, y pueden ser circulares, lineales o ramificados), ésteres de ácido láctico, ésteres de ácido acético, compuestos de monoterpeneo, compuestos de sesquiterpeneo, azona, derivados de azona, pirodiodecano, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano (serie Span), compuestos a base de polisorbato (serie Tween), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, compuestos a base de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (serie HCO), polioxietilenglicol éteres, ésteres de ácidos

grasos de sacarosa y aceites vegetales, etc.

Específicamente, los ejemplos pueden incluir ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol oleico, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurato de hexilo, dietanolamida de ácido láurico, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, etilenglicol del ácido salicílico, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, polioxietilen lauril éter, HCO-60, pirotiodecano y aceite de oliva. Sobre todo son particularmente preferibles alcohol oleico, alcohol láurico, alcohol isoestearílico, dietanolamida de ácido láurico, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de polietilenglicol, polioxietilen lauril éter y pirotiodecano. Entre ellos es preferible un ácido graso que tiene 6-20 átomos de carbono y es particularmente preferible el ácido oleico. Pueden mezclarse dos o más tipos de tales potenciadores de la absorción transdérmica para su uso.

Al añadir potenciadores de la absorción transdérmica es posible lograr una velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo. Cuando se añade ácido oleico como el potenciador de la absorción transdérmica, el contenido de ácido oleico habitualmente puede ser del 0,1-20% en masa, el 0,5-15% en masa, el 5-10% en masa, y adicionalmente el 6-8% en masa en relación con la cantidad total de la preparación transdérmica.

En la preparación transdérmica, una razón en masa de los fármacos con respecto a los compuestos de esteroide puede ser de 20:1-1:10, 10:1-1:5, y adicionalmente 5:1-1:1. Estas razones en masa hacen posible reducir la irritación cutánea sin afectar a la velocidad de permeabilidad cutánea de donepezilo. Además, cuando se añade ácido oleico como potenciador de la absorción transdérmica, una razón en masa de los fármacos con respecto a ácido oleico puede ser de 1:10-5:1, 1:5-3:1, y adicionalmente 1:2-2:1. Estas razones en masa hacen posible lograr una velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo mientras se suprime la irritación cutánea.

Aunque la forma de dosificación de la preparación transdérmica no está limitada particularmente, la forma puede ser pomada, crema, gel, crema gelificada, linimento y loción, pulverización, aerosol, cataplasma, emplasto, parche de tipo depósito, etc. Sobre todo, en vista de la capacidad de adherencia y absorción, son preferibles el emplasto y la pomada, que son formas de dosificación sustancialmente libres de humedad. Sin embargo, es aceptable que la composición que contiene fármaco tenga sólo el 1% en masa o menos de agua (humedad) derivada de sus materiales de partida o entorno de fabricación.

Como realización de la preparación transdérmica, a continuación se explicará un emplasto. El emplasto comprende un soporte, y una capa de fármaco laminada sobre al menos un lado del soporte. La capa de fármaco comprende uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente de reducción de la irritación cutánea y una base adhesiva. El agente de reducción de la irritación cutánea es preferiblemente uno o más compuestos de esteroide seleccionados de colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol. Y la capa de fármaco puede contener además un potenciador de la absorción transdérmica como ácido oleico.

Es preferible que la capa de fármaco del emplasto esté sustancialmente libre de humedad. “Sustancialmente libre de humedad” significa que la capa de fármaco está compuesta por materiales no acuosos. Sin embargo, es aceptable que la capa de fármaco contenga sólo el 1% en masa o menos de agua (humedad) derivada de sus materiales de partida o entorno de fabricación.

La base adhesiva se ejemplifica mediante una base adhesiva acrílica, una base adhesiva de caucho y una base adhesiva de silicona, etc. Como base adhesiva acrílica, un polímero individual o un copolímero de un éster de (met)acrilato de alquilo que tiene un grupo alquilo de 4-18 átomos de carbono, o un copolímero del éster de (met)acrilato de alquilo mencionado anteriormente y otro monómero funcional. Debe observarse que (met)acrilato significa acrilato o metacrilato.

Específicamente, como base adhesiva, puede usarse un adhesivo tal como un copolímero de ácido acrílico/éster de acrilato de octilo, una disolución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/vinilpirrolidona, un copolímero de éster de ácido acrílico/acetato de vinilo, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo, una emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo, y un polímero acrílico contenido en una disolución de alcanolamina de resina acrílica, que se enumeran en el Dictionary of Pharmaceutical Excipients, 2000 (editado por International Pharmaceutical Excipients Council, Japón) como adhesivos, serie de adhesivo acrílico DURO-TAK (Henkel), serie Eudragit (Evonik Industries) y similares.

La base adhesiva acrílica no está limitada particularmente siempre que contenga un copolímero que comprenda al menos uno de derivado de ácido (met)acrílico representado por acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de 2-etilhexilo y similares, y sobre todo es preferible un copolímero que comprenda el 50% o más de acrilato de 2-etilhexilo.

La base adhesiva de caucho incluye copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), caucho de isopreno, poliisobutileno (PIB), copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), caucho de estireno-butadieno (SBR), polisiloxano y similares, sobre todo son preferibles SIS, PIB y polisiloxanos y son particularmente preferibles SIS y PIB.

Como base adhesiva de silicona, se usan compuestos que tienen un componente principal de un poliorganosiloxano o un polidimetilsiloxano.

Pueden mezclarse dos o más de las bases adhesivas mencionadas anteriormente para su uso, y un contenido de la base adhesiva puede ser habitualmente del 5-90% en masa, el 10-70% en masa, y adicionalmente el 10-50% en masa en relación con la cantidad total, considerando la formación de la capa de fármaco y una velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo.

La capa de fármaco puede contener además un plastificante. El plastificante se ejemplifica mediante aceites a base de petróleo tales como aceite de proceso parafínico, aceite de proceso nafténico y aceite de proceso aromático; escualano; escualeno; aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de bogol y aceite de cacahuete; aceite de silicona; ésteres de ácido dibásico tales como dibutilftalato y dioctilftalato; cauchos líquidos tales como caucho de isopreno líquido y polibuteno; ésteres de

ácidos grasos líquidos tales como miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo y sebacato de diisopropilo; dietilenglicol; polietilenglicol; salicilato de glicol; propilenglicol; dipropilenglicol; triacetina; citrato de trietilo; crotamitón y similares. Entre ellos son preferibles parafina líquida, polibuteno líquido, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo y laurato de hexilo, y son particularmente preferibles polibuteno líquido, miristato de isopropilo y parafina líquida. Pueden mezclarse dos o más de estos plastificantes para su uso.

Un contenido del plastificante puede ser habitualmente del 10-70% en masa, el 10-60% en masa, y adicionalmente el 10-50% en masa en relación con la cantidad total considerando la velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo y la conservación de adhesión por cizalladura suficiente como preparación transdérmica.

Además, la capa de fármaco puede contener una resina fijadora. La resina fijadora incluye una colofonia, un éster de glicerol de la colofonia, una colofonia hidrogenada, un derivado de colofonia tal como un éster de glicerol de la colofonia hidrogenada y un éster de pentaeritritol de la colofonia, una resina de hidrocarburo saturado alicíclico tal como ARKON P100 (nombre comercial; Arakawa Chemical Industries, Ltd.), una resina de hidrocarburo alifático tal como QUINTONE B170 (nombre comercial; ZEON CORPORATION, Japón), una resina de terpeno tal como Clearon P-125 (nombre comercial; YASUHARA CHEMICAL CO., LTD.), una resina de ácido maleico, etc. Entre ellas son particularmente preferibles el éster de glicerol de la colofonia hidrogenada, la resina de hidrocarburo saturado alicíclico, la resina de hidrocarburo alifático y la resina de terpeno.

Un contenido de la resina fijadora puede ser habitualmente del 5-70% en masa, el 5-60% en masa, adicionalmente el 10-50% en masa en relación con la cantidad total, considerando la capacidad de adhesión suficiente como preparación transdérmica y la irritación cutánea cuando se despegla la preparación transdérmica.

El soporte no está limitado particularmente siempre que sea adecuado para dar soporte a la capa de fármaco, y pueda usarse soporte con estiramiento o sin estiramiento. Pueden usarse películas u hojas de polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de acetato de etilenvinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon, poliuretano y similares, y sus cuerpos laminados, materiales porosos, espumas, materiales textiles y materiales textiles no tejidos, sus productos laminados y similares. En la capa de fármaco del emplasto, puede laminarse el lado opuesto al lado que está en contacto con el soporte con un revestimiento de liberación que se despegla para su uso antes de aplicarse a una zona afectada. Como revestimiento de liberación, pueden usarse polietileno, polipropileno, poliéster, poli(tereftalato de etileno) y sus materiales sometidos a tratamiento de liberación con silicona, y hoja de liberación, etc.

Posteriormente, se explicará un método de fabricación del emplasto. En el caso del emplasto que usa una base adhesiva acrílica, se disuelven o dispersan un fármaco, ácido oleico si es necesario, un compuesto de esteroles y una base adhesiva en un disolvente, y el líquido de dispersión o disolución resultante o bien se aplica directamente sobre la superficie de un soporte y se seca para formar una capa de fármaco con un espesor de 30-200 μm , o bien el líquido de dispersión o disolución mencionado anteriormente en primer lugar se aplica sobre una hoja o una película sometida a tratamiento de liberación y se seca para formar una capa adhesiva y después se transfiere la capa adhesiva obtenida a un soporte mediante compresión. A continuación, se recubre el lado opuesto al lado que está en contacto con el soporte en la capa de fármaco con un revestimiento de liberación, y al cortarse en el tamaño apropiado, se obtiene un emplasto. Debe observarse que el orden en el que se añade cada componente en el método de fabricación mencionado anteriormente es meramente un ejemplo, y no se

limita al orden mencionado. El disolvente que va a usarse en este método de fabricación no está limitado particularmente siempre que sea un disolvente orgánico compatible con todos los componentes de combinación tales como la base adhesiva y los fármacos, y como disolvente, por ejemplo, pueden usarse hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno.

En el caso del emplasto que usa una base adhesiva de caucho, se mezclan una base adhesiva, un plastificante si es necesario y un agente de pegajosidad mientras se calienta usando una máquina de mezclado tal como una amasadora y una mezcladora. Posteriormente, se añaden el fármaco, ácido oleico si es necesario, y un compuesto de esteroles y se dispersan de manera uniforme, el líquido obtenido o bien se extiende directamente sobre un soporte, o en primer lugar se extiende sobre una hoja o una película sometida a tratamiento de liberación y entonces se transfiere a un soporte mediante compresión. A continuación, se recubre el lado opuesto al lado que está en contacto con el soporte en la capa de fármaco con un revestimiento de liberación, y al cortarse en el tamaño apropiado, se obtiene un emplasto. Debe observarse que el orden en el que se añade cada componente en el método de fabricación mencionado anteriormente es meramente un ejemplo, y no se limita al orden mencionado.

La preparación transdérmica que tiene las construcciones mencionadas anteriormente puede fabricarse mediante cualquiera de los métodos conocidos tradicionalmente. Por ejemplo, la base adhesiva que contiene donepezilo se funde mediante calentamiento y se aplica sobre una hoja de liberación o un soporte, entonces se pega con un soporte o una hoja de liberación para obtener la preparación. Además, la preparación puede obtenerse disolviendo el componente de base adhesiva que contiene donepezilo en un disolvente tal como tolueno, hexano o acetato de etilo, y extendiendo el líquido obtenido sobre una hoja de liberación o un soporte, secando para eliminar los disolventes y laminando con un soporte o una hoja de liberación.

Como otra realización, a continuación se explicará una pomada de la preparación transdérmica. La pomada contiene uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente de reducción de la irritación cutánea. Como agente de reducción de la irritación cutánea son preferibles uno o más compuestos de esteroles seleccionados de colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol. Además, puede contenerse adicionalmente un potenciador de la absorción transdérmica tal como ácido oleico.

Es preferible que la pomada esté sustancialmente libre de humedad. "Sustancialmente libre de humedad" significa que la pomada está compuesta por materiales no acuosos. Sin embargo, es aceptable que la pomada contenga sólo el 1% en masa o menos de agua (humedad) derivada de sus materiales de partida o entorno de fabricación.

La pomada contiene ácidos grasos superiores tales como ácido mirístico o sus ésteres, ceras tales como esperma de ballena, tensioactivos tales como polioxietileno, hidrocarburos tales como una vaselina hidrófila, además del fármaco, ácido oleico si es necesario, y un compuesto de esteroles. La pomada puede fabricarse añadiendo el 5-15% en masa de un ácido graso superior o su éster, el 1-10% en masa de un tensioactivo, el 0,1-30% en masa del fármaco, el 0,1-30% en masa del compuesto de esteroles, el 4-10% en masa de ceras y el 50-90% en masa de hidrocarburos basados en la cantidad total, calentándolos hasta que los componentes completos en la disolución se vuelvan transparentes, mezclándolos de manera uniforme usando una homo-

mezcladora, y enfriándolos hasta temperatura ambiente mientras se agita.

A estas preparaciones transdérmicas, pueden añadirse diversos aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo estabilizadores, antioxidantes, perfumes, cargas y potenciadores de la absorción transdérmica dentro de intervalos que no afecten al objeto de la presente invención.

Además, otra realización de la presente invención proporciona un método de fabricación de la preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica que permite la reducción en la irritación cutánea, y un método para reducir la irritación cutánea de una preparación transdérmica, que comprende una etapa de añadir uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente de reducción de la irritación cutánea a la preparación transdérmica.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará más específicamente mostrando ejemplos, pero no se limita a estos ejemplos, y son posibles diversas modificaciones sin apartarse de las ideas técnicas de la invención.

(Ejemplos de fabricación)

Se prepararon preparaciones que contienen donepezilo absorbibles por vía transdérmica. Se mezclaron materiales en las cantidades descritas en la tabla 1 para proporcionar un líquido de aplicación. Se extendió el líquido de aplicación sobre una película de poli(tereftalato de etileno) sometida a tratamiento de liberación, y se eliminó el disolvente secando con aire caliente para proporcionar una capa de fármaco, sobre la cual se laminó un soporte (Sand matte PET, Teijin Dupont Films Japan Limited). Entonces, tras haber cortado de manera apropiada, se obtuvieron preparaciones que contienen donepezilo absorbibles por vía transdérmica en los ejemplos 1-9 y el ejemplo comparativo 1. Debe observarse que las razones en la tabla 1 se refieren a la cantidad total (% en masa) de la preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica.

[Tabla 1]

	EJEMPLO 1	EJEMPLO 2	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4	EJEMPLO 5	EJEMPLO 6	EJEMPLO 7	EJEMPLO 8	EJEMPLO 9	EJEMPLO COMPARATIVO 1
Base adhesiva acrílica	30	25	-	-	-	-	-	-	-	-
Duro-Tak 387-2516										
Duro-Tak 387-2287	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-
SIS	-	-	-	15	15	15	15	15	15	15
PIB	-	-	-	5	5	5	5	5	5	5
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	25	29,5	27	-	35,5	32	35	32	30	37
Éster de colofonia hidrogenada	-	-	-	35	-	-	-	-	-	-
Parafina líquida	27	27	22	27	30	32	30	32	32	30
Ácido oleico	5	5	5	-	6	5	6	6	5	5
Miristato de isopropilo	-	5	-	5	-	-	-	-	-	-
Lauril éter de polioxietileno	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-
Colesterol	5	0,5	3	5	0,5	3	1	2	5	-

Cloridrato de donepezilo	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(Experimento 1) Prueba de permeabilidad cutánea en un ratón sin pelo

Se extrajo piel de un ratón sin pelo del costado del cuerpo, se aplicaron las preparaciones que contienen donepezilo absorbibles por vía transdérmica (aproximadamente 3 cm²) en el ejemplo 6 y el ejemplo comparativo 1 en el lado de la capa córnea, y se colocó la piel sobre una celda de flujo continuo, en la cual se hizo circular agua caliente (37°C) alrededor de la circunferencia externa, con el lado de la dermis orientado hacia el lado receptor. A través del uso de una solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4) en la capa receptora, se llevó a cabo la toma de muestras a una velocidad de flujo de aproximadamente 5 ml/h cada 3 horas para la preparación transdérmica en el ejemplo 6, o cada 2 horas para la preparación transdérmica en el ejemplo comparativo 1, hasta 24 horas. Se midió de manera precisa el volumen de flujo de la disolución de receptor resultante, y se midió la concentración de fármaco de donepezilo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución, y entonces se calculó la velocidad de permeabilidad cutánea de donepezilo por hora. Se muestran los resultados en la figura 1. La preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica en el ejemplo 6 presentó una velocidad de permeabilidad cutánea mayor que la del ejemplo comparativo 1.

(Experimento 2) Disminución de la producción en el mediador de la irritación cutánea mediante colesterol en células epidérmicas humanas

Se usó un modelo de cultivo epidérmico tridimensional humano en el que se cultivaron en múltiples capas de células epidérmicas normales humanas (LabCyte EPI-MODEL, Japan Tissue Engineering Co., Ltd.). LabCyte es una piel cultivada en Transwell. Para el experimento, se usó LabCyte con Transwell.

Se usó un colesterol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como un artículo de prueba. Se usó clorhidrato de donepezilo como fármaco. Se usó aceite de oliva (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como vehículo.

Se realizaron pruebas mediante la siguiente composición de grupos.

* Grupo solo con fármaco: Un grupo con adición de 4x10⁻⁴ M de clorhidrato de donepezilo solo dispersado en un vehículo, como disolución de prueba.

* Grupo con adición de colesterol: Un grupo con adición de 4x10⁻⁴ M de clorhidrato de donepezilo y el 1% en masa de colesterol que se dispersó en un vehículo, como disolución de prueba.

Se añadieron las disoluciones de prueba de cada grupo a las células, se recogió el cultivo tras incubarse durante 48 horas, y se midieron las cantidades de producción de mediadores de la irritación cutánea. Se midieron PGE2, IL-1α, IL-6 e IL-8 como mediadores de la irritación cutánea. Se midieron los mediadores de la irritación cutánea usando un kit de ELISA disponible comercialmente (R&D Systems, Inc.). Se calculó la cantidad de producción relativa del mediador de la irritación cutánea en el grupo con adición de colesterol tal como se muestra a continuación, cuando se ajustó la cantidad de producción de los mediadores de la irritación cutánea en el grupo solo con fármaco a 100.

Cantidad de producción relativa = (cantidad de producción del mediador en el grupo con adición de colesterol)/(cantidad de producción del mediador en el grupo solo con fármaco) x 100

Los resultados se muestran en la tabla 2. Según la tabla 2, el colesterol presentó efectos de disminución de las cantidades de producción de mediadores de la irritación cutánea mediante clorhidrato de donepezilo.

[Tabla 2]

5

FÁRMACO	CANTIDAD DE PRODUCCIÓN RELATIVA DE MEDIADOR DE LA IRRITACIÓN CUTÁNEA CUANDO SE AJUSTA LA CANTIDAD DE PRODUCCIÓN DE MEDIADOR DE LA IRRITACIÓN CUTÁNEA EN EL GRUPO SOLO CON ADICIÓN DE FÁRMACO A 100			
	PGE2	IL-1 α	IL-6	IL-8
Clorhidrato de donepezilo	33	0	85	59

(Experimento 3) Prueba de irritación cutánea primaria en un conejo

Se unieron las preparaciones que contienen donepezilo absorbibles por vía transdérmica que tenían un tamaño de 2 cm x 2 cm en los ejemplos 5-9 y el ejemplo comparativo 1 a una piel dorsal afeitada de conejo. Se despegó la preparación 24 horas tras la unión, se observó de manera macroscópica la formación de eritema cutáneo, costra e hinchazón durante 1 hora y 48 horas tras despegarse, y se puntuaron basándose en el patrón de evaluación de Draize *et al.* mostrado en la tabla 3 y entonces se calculó el índice de irritación primaria (PII) cutánea. Los resultados se muestran en la figura 2. Se disminuyó el PII de la preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica con la adición de colesterol, y cuando el contenido de colesterol oscilaba entre el 0,5-5% en masa, el PII de la preparación disminuyó de manera suficiente en comparación con el ejemplo comparativo 1 sin colesterol.

[Tabla 3]

20

ERITEMA CUTÁNEO Y FORMACIÓN DE COSTRA	PUNTUACIÓN
Sin eritema cutáneo	0
Eritema cutáneo ligero (apenas visible)	1
Claro eritema cutáneo	2
Eritema cutáneo de moderado a grave	3
De eritema cutáneo grave (rojo como remolacha) a ligera formación de costra (profundamente invasivo)	4

FORMACIÓN DE HINCHAZÓN	PUNTUACIÓN
Sin hinchazón	0
Hinchazón ligera (apenas visible)	1
Hinchazón leve (margen claramente visible por prominencia diferenciada)	2
Hinchazón moderada (aproximadamente 1 mm de prominencia)	3
Hinchazón grave (aproximadamente 1 mm de prominencia y extendida sobre un intervalo de exposición)	4

Aplicabilidad industrial

Según una realización de la presente invención, puede proporcionarse la preparación transdérmica que comprende uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene baja irritación cutánea así como una velocidad de permeabilidad cutánea suficiente de donepezilo. Según otra realización de la presente invención, pueden proporcionarse un método de fabricación de una preparación que contiene donepezilo absorbible por vía transdérmica con irritación cutánea reducida y un método para reducir la irritación cutánea de una preparación transdérmica, que comprende una etapa de añadir uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente de reducción de la irritación cutánea a la preparación transdérmica.

REIVINDICACIONES

1. Preparación transdérmica que comprende uno o más fármacos seleccionados de donepezilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente de reducción de la irritación cutánea que
5 comprende uno o más compuestos de esterol seleccionados de colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol,

en la que el derivado de colesterol es un acilcolesterol que es un compuesto de éster en el que un ácido
graso se une a la parte del grupo hidroxilo, y en la que el análogo de colesterol se selecciona del grupo
10 que consiste en sitosterol, estigmasterol, fucosterol, espinasterol, campesterol, brasicasterol y ergosterol.
2. Preparación transdérmica según la reivindicación 1, en la que el contenido del agente de reducción de la
irritación cutánea es del 0,5-5% en masa en relación con la cantidad total de la preparación
15 transdérmica.

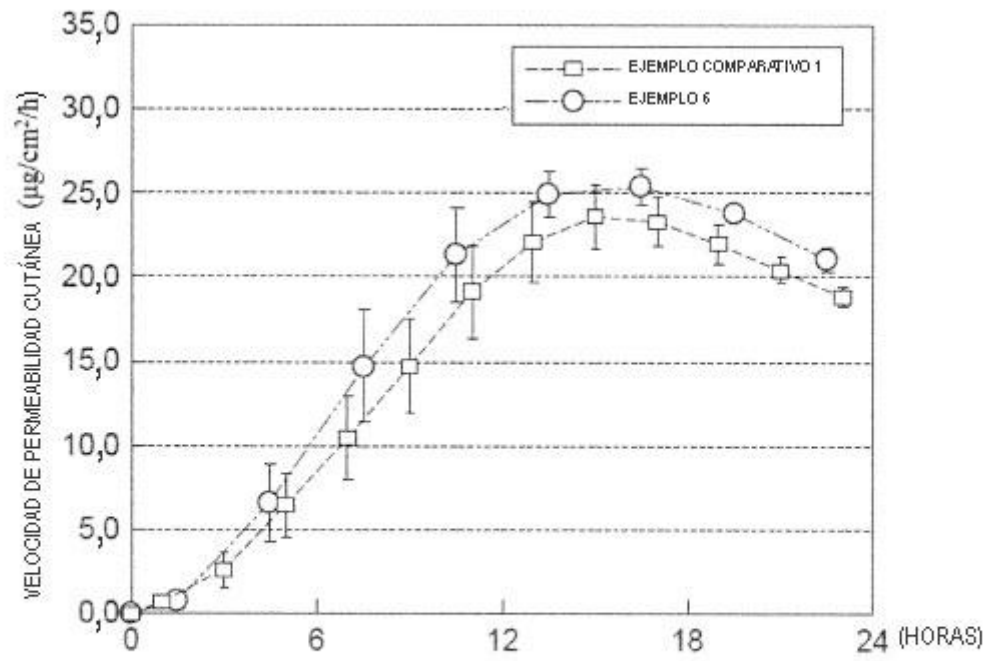
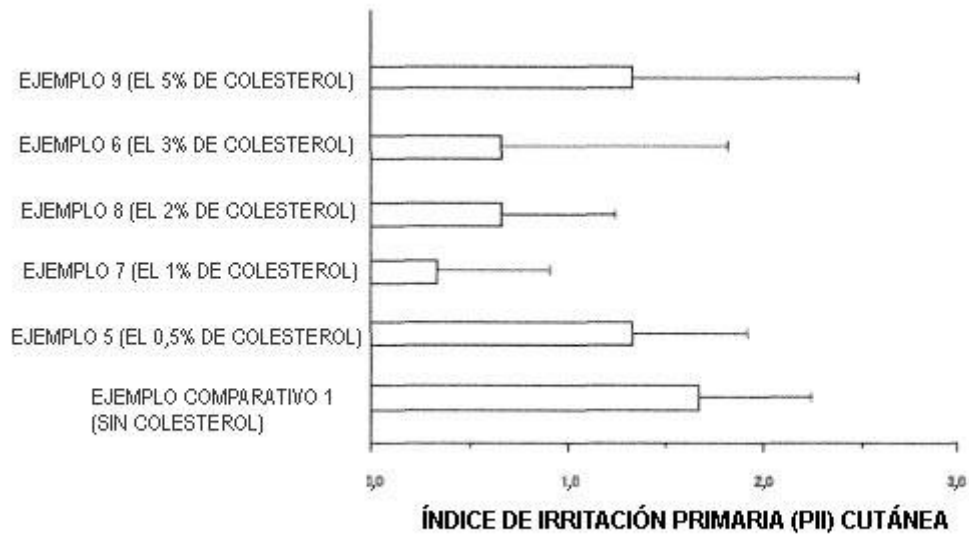


Fig. 1

1 HORA DESPUÉS



48 HORAS DESPUÉS

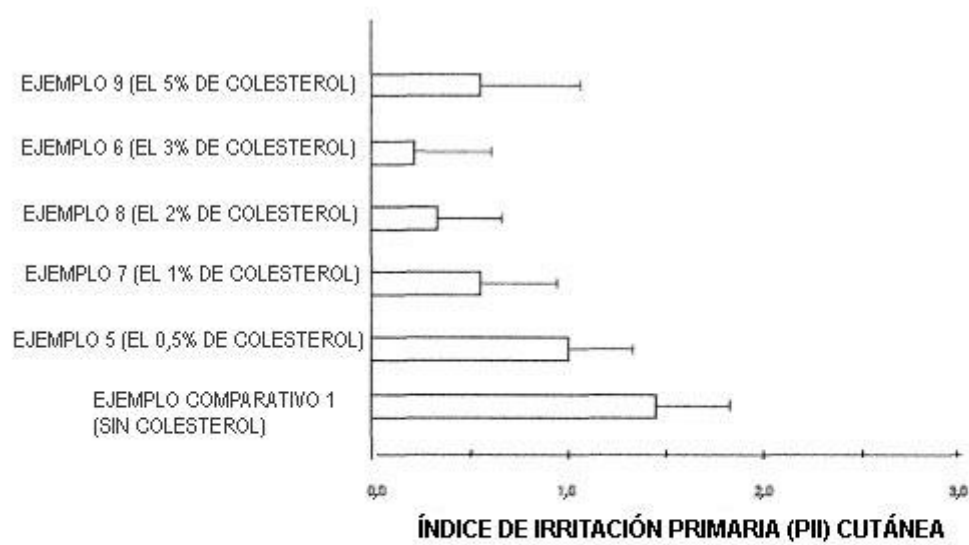


Fig. 2