

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 782**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/04 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2011 PCT/US2011/029238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11139420**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2011 E 11777745 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2563347**

54 Título: **Composiciones transdérmicas de propinilaminoindano**

30 Prioridad:

30.04.2010 US 330018 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

73 Titular/es:

**TEIKOKU PHARMA USA, INC. (100.0%)
1718 Ringwood Avenue
San Jose, CA 95131, US**

72 Inventor/es:

**WEN, JIANYE y
HAMLIN, RICHARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 608 782 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

Composiciones transdérmicas de propinilaminoindano

Introducción

- 5 Las monoaminooxidasas (las MAO) son enzimas que catalizan la oxidación de las monoaminas, tales como los neurotransmisores monoaminérgicos, incluyendo la dopamina. Debido al papel que desempeñan las MAO en la inactivación de los neurotransmisores, se cree que la disfunción de las MAO (por ejemplo, demasiada o demasiado poca actividad de las MAO) es responsable de una serie de trastornos neurológicos. Por ejemplo, niveles inusualmente altos o inusualmente bajos de las MAO en el cuerpo han sido asociados con depresión, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastorno de déficit de atención, migrañas, y maduración sexual irregular.
- 10 Las MAO se presentan en dos tipos principales, MAO tipo A (MAO-A) y MAO tipo B (MAO-B). La MAO-B es más frecuente en el cerebro, donde es responsable de la descomposición de la dopamina después de su liberación en la sinapsis. La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la muerte de las células que utilizan dopamina para transmitir sus señales, lo que resulta en una disminución de la fuerza global de la señal sináptica y un aumento de los síntomas asociados con la enfermedad de Parkinson.
- 15 La rasagilina (esto es, (R)-N-(prop-2-ynil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina o R(+)-N-propargil-1-aminoindano (nombre comercial Azilect®)) es un inhibidor irreversible de la monoaminooxidasa (MAO) y es selectivo para la MAO tipo B sobre la MAO tipo A. Al inhibir la descomposición de la dopamina en la sinapsis, la rasagilina permite que las neuronas de señalización reabsorban más de la dopamina liberada para su posterior reutilización, lo que puede compensar la disminución de las cantidades de dopamina que se produce.
- 20 Existe una necesidad constante de administrar agentes fisiológicamente activos, tales como agentes anti-Parkinson (por ejemplo, rasagilina) al cuerpo humano. La administración oral es el método más comúnmente utilizado, ya que es relativamente fácil de realizar. Sin embargo, la vía de administración oral se complica a menudo con irritación gastrointestinal y con el metabolismo de los fármacos en el hígado. La administración a través de la piel humana (administración transdérmica de fármacos) es una vía alternativa de la administración oral y puede proporcionar algunas ventajas tales como evitar el metabolismo de primer paso, proporcionar liberación controlada, un régimen de dosificación más sencillo, y un mejor cumplimiento por parte del paciente. Un inconveniente importante de la vía transdérmica es la limitación de la cantidad de fármaco que puede ser transportada a través de la piel. Con el fin de aumentar la cantidad de fármaco que pasa a través de la piel, normalmente se utilizan para la vía transdérmica las moléculas de fármaco en forma de base libre. Un fármaco en forma de base libre normalmente no es tan estable como un fármaco en forma de sal. Por lo tanto, la estabilidad del fármaco a menudo es motivo de preocupación. Otro método para aumentar la permeación de la piel es utilizar potenciadores químicos en la formulación. Aunque la administración a través de la piel se puede aumentar a menudo con el uso de potenciadores, a menudo dichos potenciadores causan más irritación de la piel.
- 25 Hay ventajas para administrar la rasagilina por la vía transdérmica. La rasagilina tiene una potencia relativamente alta y una semivida corta. La administración oral puede dar como resultado un perfil plasmático de tipo picos y valles. La administración oral es a menudo difícil para los enfermos de Parkinson. La administración transdérmica de rasagilina puede proporcionar una absorción relativamente moderada y puede evitar o reducir las reacciones adversas asociadas con la administración oral, y la frecuencia de dosificación se puede reducir desde diariamente hasta cada 3 días o incluso semanalmente.
- 30 El documento US2009/0136549 se refiere a un parche transdérmico de rasagilina. Este documento no contiene ninguna descripción de una composición transdérmica que comprende una matriz, que comprende, entre otros, un adhesivo sensible a la presión que comprende un copolímero de acrilato carboxilado que incluye residuos monoméricos funcionales polares que proporcionan grupos funcionales -COOH.

Sumario

- 45 Se proporcionan composiciones transdérmicas de un propinilaminoindano (por ejemplo, rasagilina). Los aspectos de las composiciones transdérmicas incluyen una matriz del propinilaminoindano en un adhesivo sensible a la presión que comprende un polímero carboxilado. En algunos casos, la matriz incluye además un copolímero acrílico catiónico. Se proporcionan también métodos de utilización de las composiciones transdérmicas y kits que contienen las composiciones transdérmicas.
- 50 Las realizaciones de la invención proporcionan parches transdérmicos de rasagilina que presentan propiedades deseables de administración de un agente activo. Como es conocido en la técnica, la rasagilina tiene que penetrar a través de la piel en forma de base libre con el fin de administrar una dosis terapéutica eficaz durante un período de tiempo prolongado, tal como de hasta 7 días. La rasagilina base libre no es estable a temperatura ambiente y puede degradarse rápidamente durante el almacenamiento a temperatura ambiente. Por lo tanto, el uso de rasagilina base libre en una formulación transdérmica no es una opción viable. Para solucionar este problema de degradación, en las formulaciones transdérmicas se debería utilizar la rasagilina en forma de sal, tal como mesilato de rasagilina, puesto
- 55

que las sales de rasagilina tienen típicamente puntos de fusión más altos y son más estables. Sin embargo, un fármaco en forma de sal tiene una velocidad de penetración muy baja a través de la piel.

Las realizaciones de la invención incluyen formulaciones transdérmicas que incluyen una base débil, tal como un Eudragit o dimetil-triamina, para facilitar la conversión de la sal de rasagilina a la base. Para equilibrar además la conversión de sal a base, por ejemplo, para evitar la liberación de arranque, las realizaciones de la invención emplean adhesivos sensibles a la presión que contienen funcionalidades carboxiladas. En ciertas realizaciones de la invención, la interacción entre el material de la base débil, el fármaco, y los grupos carboxilados en el adhesivo sensible a la presión proporciona una administración optimizada de rasagilina a través de la piel, por ejemplo, como se describe en mayor detalle más adelante.

Aspectos de la invención incluyen una composición transdérmica que incluye: una matriz que contiene un propinilaminoindano; y un adhesivo sensible a la presión que comprende un polímero carboxilado; y un soporte. En algunos casos, el propinilaminoindano es N-propargil-1-aminoindano, que puede estar presente como una base libre o como una sal. En algunos casos, el polímero carboxilado es un polímero acrílico carboxilado, tal como un adhesivo sensible a la presión que tiene una composición, que es sustancialmente el mismo que el adhesivo sensible a la presión DuroTak[®] 87-2852 o que es el adhesivo sensible a la presión DuroTak[®] 87-2852. En algunos casos, la matriz comprende, además, una base débil, tal como un copolímero acrílico catiónico, por ejemplo, un copolímero de metacrilato aminado tal como un copolímero de metacrilato de dietilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo. En algunos casos, el copolímero de metacrilato aminado es sustancialmente el mismo que o es el copolímero de metacrilato aminado Eudragit[®] E100. En algunos casos, la base débil es trietanolamina. En algunos casos, la matriz consiste en R(+)-N-propargil-1-aminoindano base libre y el adhesivo sensible a la presión DuroTak[®] 87-2852. En algunos casos, la matriz consiste en mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano, copolímero de metacrilato aminado Eudragit[®] E100 y adhesivo sensible a la presión DuroTak[®] 87-2852. Cuando se desee, la matriz comprende un potenciador. En algunos casos, la composición transdérmica presenta un flujo constante del propinilaminoindano durante un período de tiempo prolongado. En algunos casos, la composición comprende además un recubrimiento de liberación.

Aspectos de interés incluyen además métodos que comprenden: aplicar a una superficie de la piel de un sujeto una composición transdérmica, por ejemplo, como se ha descrito antes, de una manera suficiente para conseguir un flujo constante del propinilaminoindano durante un período prolongado de tiempo, tal como 72 horas o más.

Aspectos de la invención incluyen además kits que comprenden dos o más composiciones transdérmicas, por ejemplo, como se ha descrito antes.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra una vista transversal de una realización de la formulación transdérmica de agente activo descrita en esta memoria.

Las figuras 2 a 8 muestran gráficos de flujo como una función del tiempo (punto medio entre los dos puntos de tiempo de muestreo) para varias formulaciones.

Descripción detallada

Se proporcionan composiciones transdérmicas de propinilaminoindano (por ejemplo, rasagilina). Aspectos de las composiciones transdérmicas incluyen una matriz del propinilaminoindano en un adhesivo sensible a la presión que comprende un polímero carboxilado. En algunos casos, la matriz incluye además un copolímero acrílico catiónico. Se proporcionan también métodos de uso de las composiciones transdérmicas y kits que contienen las composiciones transdérmicas.

Antes de que se describa la presente invención con mayor detalle, se ha de entender que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, las cuales pueden, naturalmente, variar. Se debe entender también que la terminología utilizada en esta memoria solamente tiene el propósito de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor que interviene, hasta el décimo de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de dicho intervalo y cualquier otro valor indicado o que interviene en dicho intervalo establecido, está incluido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños se pueden incluir independientemente en los intervalos más pequeños y también están comprendidos dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de dichos límites incluidos, están también incluidos en la invención.

Ciertos intervalos se presentan en esta memoria con valores numéricos que están precedidos por el término "aproximadamente". El término "aproximadamente" se usa en la presente memoria para proporcionar un soporte literal para el número exacto al que precede, así como un número que está cerca de o es aproximadamente el

número al que precede el término. Para determinar si un número está cerca de o es aproximadamente un número citado específicamente, el número no citado, cerca de o aproximado, puede ser un número que, en el contexto en el que se presenta, proporciona el equivalente sustancial del número citado específicamente.

5 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se pueden utilizar también otros métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta memoria, en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen ahora métodos y materiales ilustrativos representativos.

10 Cabe señalar que, como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" "la" incluyen los plurales correspondientes a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Cabe señalar, además, que las reivindicaciones pueden ser redactadas para excluir cualquier elemento opcional. Por lo tanto, esta declaración pretende servir como base antecedente para el uso de una terminología exclusiva tal como "únicamente", "solamente" y similares en relación con la enumeración de elementos de reivindicación, o con el uso de una limitación "negativa".

15 Cualquier método detallado se puede llevar a cabo en el orden de los sucesos enumerados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible.

20 En la descripción adicional de diversas realizaciones de la invención, se revisan aspectos de las composiciones transdérmicas primero en mayor detalle, seguido por una descripción detallada de realizaciones de uso de los sistemas de administración transdérmica y una revisión de kits que incluyen los sistemas de administración transdérmica.

Composiciones transdérmicas de propinilaminoindano

25 Como se ha resumido anteriormente, se proporcionan composiciones transdérmicas de propinilaminoindano. Las composiciones transdérmicas de la invención son formulaciones que se configuran para administrar transdérmicamente un agente activo, específicamente un propinilaminoindano, a un sujeto cuando se aplica tópicamente a la superficie de la piel de un sujeto. Las composiciones de la invención incluyen una capa de agente activo propinilaminoindano, en donde la capa de agente activo propinilaminoindano se formula para proporcionar una administración durante múltiples días de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo propinilaminoindano a un sujeto cuando la composición se aplica por vía tópica a dicho sujeto. Por administración durante múltiples días se entiende que la capa se formula para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto cuando la composición se aplica a un sitio de la piel de un sujeto durante un periodo de tiempo que es de 1 día o más, tal como de 2 días o más, por ejemplo, de 3 días o más, tal como de 5 días o más, incluyendo 7 días o más, por ejemplo 10 días o más. Por cantidad terapéuticamente eficaz se quiere decir que las composiciones, cuando se aplican a un sitio de la piel de un sujeto durante su tiempo de aplicación previsto, por ejemplo, dentro de los 7 días de aplicación, proporciona una cantidad sistémica de propinilaminoindano que proporciona una actividad terapéutica deseada. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionan la liberación de una dosis deseada de agente activo que es de 0,5 mg/día o mayor durante un período de una semana (es decir, 7 días o 168 horas), incluyendo 1,0 mg/día o mayor durante un período de una semana, tal como 10 mg/día o mayor durante una semana.

40 Las composiciones transdérmicas según ciertas realizaciones de la invención presentan un flujo sustancialmente constante del agente activo propinilaminoindano durante un período prolongado de tiempo. Por flujo sustancialmente constante se entiende que la magnitud de cualquier variación en el flujo durante el período de tiempo prolongado es el 100% de variación en el flujo o menos, tal como el 80% de variación en flujo o menos, e incluyendo el 50% de variación del flujo o menos, por ejemplo, 40% de variación en flujo o menos, 30% de variación en flujo o menos, tal como 25% de variación en flujo o menos, tal como 20% de variación en flujo o menos, incluyendo 15% de variación en flujo o menos, por ejemplo, 10% de variación en flujo o menos. El período prolongado de tiempo durante el cual se observa un flujo sustancialmente constante puede variar, y en algunos casos es de 24 horas o más, tal como 48 horas o más, incluyendo 72 horas o más, por ejemplo, 96 horas o más. Aunque el flujo real puede variar, en algunos casos (por ejemplo, tal como se determina utilizando el ensayo de permeación de la piel detallado en la sección experimental, más adelante) se proporcionan por las composiciones tasas de permeación de la piel de 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ o más, tal como 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ o más, incluyendo 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ o más. En algunos casos, las formulaciones de la invención exhiben sustancialmente una liberación de arranque sustancialmente reducida del agente inmediatamente después de la aplicación de la formulación a la piel, por ejemplo, en comparación con una formulación de control en la que el adhesivo sensible a la presión no incluye la funcionalidad carboxilada (tal como los adhesivos control sensibles a la presión empleados en la sección experimental, más adelante). Por liberación de arranque sustancialmente reducida se entiende una reducción del 10% o más, tal como 20% o más, por ejemplo, 25% o más, 33% o más, 40% o más, 50% o más, incluyendo 66% o más, 75% o más, incluyendo 90% o más. En algunos casos, las formulaciones se configuran para proporcionar sustancialmente una liberación de orden cero del agente activo.

El tamaño (es decir, el área) de las composiciones transdérmicas puede variar. En ciertas realizaciones, el tamaño de la composición se elige en vista de la velocidad deseada de flujo transdérmico del agente activo y de la dosis

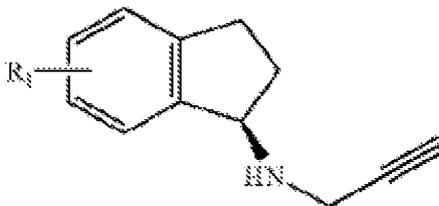
objetivo. Por ejemplo, si el flujo transdérmico es de $3,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y la dosis objetivo es de $5 \text{ mg}/\text{día}$, entonces se elige la composición transdérmica para tener un área de aproximadamente 43 cm^2 . O, por ejemplo, si el flujo transdérmico es de $3,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y la dosis objetivo es de $10 \text{ mg}/\text{día}$, entonces el parche transdérmico se elige para tener un área de aproximadamente 87 cm^2 . En ciertas realizaciones, las composiciones tienen dimensiones elegidas para cubrir un área de piel cuando se aplican a un sitio de la piel que varía de 10 a 200, tal como 20 a 150, incluyendo 40 a 140 cm^2 .

La capa de agente activo propinilaminoindano de las composiciones puede variar en espesor. En algunos casos, el espesor de la capa de agente activo (esto es, la matriz) varía entre 25 y 250, tal como 50 a 200, incluyendo 100 a 150 micrómetros de espesor.

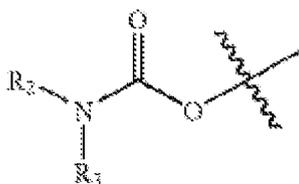
- 10 Las composiciones transdérmicas de la invención comprenden una matriz que comprende: un propinilaminoindano, una base débil, un adhesivo sensible a la presión que comprende un copolímero de acrilato carboxilado que comprende residuos monoméricos polares funcionales que proporcionan grupos funcionales $-\text{COOH}$ y un soporte. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen una capa de agente activo propinilaminoindano, una capa soporte y un recubrimiento de liberación. Por ejemplo, la Fig. 1, una composición 1 según una realización de la invención, en donde la composición 1 incluye una capa soporte 2, una capa de agente activo propinilaminoindano 3 (esto es, la matriz), y un recubrimiento de liberación 4. Cada una de estas capas se describe ahora con mayor detalle.

Matriz

- 20 Como se ha revisado anteriormente, las composiciones transdérmicas de la invención incluyen una matriz que contiene un agente activo presente sobre una superficie de un soporte. Las capas de interés de la matriz incluyen una cantidad de agente activo propinilaminoindano presente en un adhesivo sensible a la presión. Los propinilaminoindanos de interés incluyen compuestos que se han descrito anteriormente de la fórmula:



en donde R_1 es H, $-\text{OR}_2$, o



- 25 en donde R_2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y R_3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En algunos casos, el propinilaminoindano es N-propargil-1-aminoindano (es decir, rasagilina).

- 30 El agente activo propinilaminoindano puede estar presente en la matriz como una base libre o como una sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales mesilato, maleato, fumarato, tartrato, hidrocloreuro, hidrobromuro, esilato, p-toluenosulfonato, benzoato, acetato, fosfato y sulfato. Además, el propinilaminoindano puede estar presente como una mezcla racémica o como un enantiómero puro, tal como el enantiómero R o L del agente activo.

En algunos casos, el propinilaminoindano en la matriz es únicamente R(+)-N-propargil-1-aminoindano base libre. En algunos casos, el propinilaminoindano es únicamente mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.

- 35 La cantidad de propinilaminoindano presente en la matriz puede variar. En algunos casos, la cantidad de propinilaminoindano puede variar de 5 mg a 50 mg, tal como de 10 mg a 40 mg incluido de 15 mg a 30 mg.

- 40 Como se ha revisado anteriormente, la matriz incluye un adhesivo sensible a la presión. Los términos "adhesivo sensible a la presión" y "autoadhesivo", significan un adhesivo que forma una unión cuando se aplica presión para adherir el adhesivo con una superficie. En algunos casos, el adhesivo es uno en el que no se necesita ni disolvente, ni agua, ni calor para activar el adhesivo. Para los adhesivos sensibles a la presión, el grado de resistencia de la unión es proporcional a la cantidad de presión que se utiliza para aplicar el adhesivo a la superficie.

- Los adhesivos de interés sensibles a la presión incluyen copolímeros de acrilato carboxilados. Los copolímeros de acrilato de interés incluyen copolímeros de diversos monómeros que pueden ser monómeros "blandos", monómeros "duros", y opcionalmente monómeros "funcionales". También son de interés las mezclas que incluyen tales copolímeros. Los copolímeros de acrilato pueden estar compuestos de un copolímero incluyendo un bipolímero (es decir, hecho con dos monómeros), un terpolímero (es decir, hecho con tres monómeros), o un tetrapolímero (es decir, hecho con cuatro monómeros), o copolímeros hechos con un número aún mayor de monómeros. Los copolímeros de acrilato pueden incluir polímeros reticulados y no reticulados. Los polímeros se pueden reticular por métodos conocidos para proporcionar los polímeros deseados.
- Los monómeros a partir de los cuales se producen los copolímeros de acrilato incluyen al menos dos o más componentes ejemplares seleccionados del grupo que incluye ácidos acrílicos, acrilatos de alquilo, metacrilatos, monómeros secundarios copolimerizables o monómeros con grupos funcionales. Los monómeros (monómeros "blandos" y "duros") de interés incluyen, pero no se limitan a, acrilato de metoxietilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, metacrilato de tridecilo, acrilonitrilo, acrilato de metoxietilo, metacrilato de metoxietilo, y similares. Ejemplos adicionales de monómeros acrílicos adhesivos están descritos en Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).
- Los copolímeros de acrilato incluyen residuos monoméricos funcionales polares, que proporcionan grupos funcionales -COOH. Los monómeros de ácido carboxílico útiles para proporcionar el grupo funcional -COOH pueden contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono e incluyen, entre otros, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, y similares. El ácido acrílico, ácido metacrílico y sus mezclas se emplean en ciertas realizaciones de ácidos. El monómero o monómeros funcionales están presentes en ciertas realizaciones de los copolímeros en una cantidad de 2% en peso o más, tal como entre 3-1% en peso.
- En algunas realizaciones, el adhesivo puede tener una composición que es, o que es sustancialmente, la misma que la composición de DuroTak[®] 87-2852 (Henkel, Bridgewater, NJ). El término "sustancialmente la misma" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una composición que es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo en una solución de un disolvente orgánico y proporciona la funcionalidad que se describe en esta memoria. En algunas realizaciones, el adhesivo acrílico sensible a la presión es DuroTak[®] 87-2852.
- En algunos casos, el adhesivo sensible a la presión puede constituir de 50 a 95, tal como de 60 a 90, incluido de 65 a 85% en peso de la matriz.
- Cuando el propinilaminoindano está presente como una base libre, la matriz puede consistir en el agente activo y el adhesivo sensible a la presión, tal como el adhesivo sensible a la presión DuroTak[®] 87-2852.
- En algunos casos, por ejemplo, cuando el propinilaminoindano está presente como una sal, la matriz puede incluir, además, una base débil, tal como un copolímero acrílico catiónico. Los copolímeros acrílicos catiónicos de interés son polímeros de dos o más residuos monoméricos diferentes, donde al menos uno de los residuos es un residuo acrílico, por ejemplo, un acrilato o un metacrilato, y al menos uno de los residuos incluye un grupo colgante catiónico, por ejemplo, un grupo colgante amino, en donde estas características pueden estar incluidas en el mismo o en diferentes residuos monoméricos que forman el copolímero. Cuando se desee, el copolímero acrílico catiónico puede ser copolímero de metacrilato aminado. El copolímero de metacrilato aminado puede ser un copolímero de metacrilato de dietilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo. Son de interés los copolímeros de metacrilato aminados que son sustancialmente el mismo que el copolímero de metacrilato aminado Eudragit[®] E100. Como se utiliza en la presente memoria, el término sustancialmente el mismo, significa que el copolímero de metacrilato aminado tiene el mismo impacto funcional sobre la composición que el copolímero de metacrilato aminado Eudragit[®] E100. En algunos casos, el copolímero de metacrilato aminado es el copolímero de metacrilato aminado Eudragit[®] E100. Si está presente, la cantidad de copolímero acrílico catiónico puede estar presente en una cantidad que varía de 1 a 15, tal como de 2 a 10, incluido 4-8% en peso de la matriz. También son de interés como bases débiles, agentes tales como la trietanolamina. Si está presente, la cantidad de trietanolamina puede estar presente en una cantidad que varía de 1 a 15, tal como de 2 a 10, incluido 4-8% en peso de la matriz.
- La matriz como se describe en la presente memoria puede contener un potenciador de la absorción percutánea. El potenciador de la absorción percutánea puede facilitar la absorción del agente activo por la piel del sujeto. El potenciador de la absorción percutánea se puede denominar también potenciador de la permeación percutánea, ya que puede facilitar no sólo la absorción percutánea del agente activo, sino también la penetración percutánea del agente activo a través de la piel del sujeto.
- El potenciador de la absorción percutánea puede incluir, pero no se limita a lo siguiente: alcoholes alifáticos, tales como, pero sin limitarse a, alcoholes superiores saturados o insaturados que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, tales como alcohol oleílico y alcohol laurílico; ácidos grasos, tales como, pero sin limitarse a, ácido linoleico, ácido oleico, ácido linolénico, ácido esteárico, ácido isosteárico y ácido palmítico; ésteres de ácidos grasos, tales como, pero sin limitarse a, miristato de isopropilo, adipato de diisopropilo, y palmitato de isopropilo; alcohol-aminas, tales

como pero sin limitarse a, trietanolamina, hidrocloreto de trietanolamina, y diisopropanolamina; éteres alquílicos de alcoholes polihidroxilados, tales como, pero sin limitarse a, éteres alquílicos de alcoholes polihidroxilados tales como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, diglicerol, poliglicerol, dietilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, sorbitán, sorbitol, isosorbide, metil-glucósido, oligosacáridos, y oligosacáridos reductores, donde el número de átomos de carbono del resto grupo alquilo en los éteres alquílicos de alcoholes polihidroxilados es preferiblemente de 6 a 20; éteres alquílicos de polioxietileno, tales como, pero sin limitarse a, éteres alquílicos de polioxietileno en los que el número de átomos de carbono del resto grupo alquilo es de 6 a 20, y el número de unidades de repetición (por ejemplo, $-O-CH_2CH_2-$) de la cadena de polioxietileno es de 1 a 9, tales como pero sin limitarse a, polioxietileno lauril éter, polioxietileno cetil éter, polioxietileno estearil éter y polioxietileno oleil éter; glicéridos (es decir, ésteres de glicerol de ácidos grasos), tales como, pero sin limitarse a, ésteres de glicerol de ácidos grasos que tienen 6 a 18 átomos de carbono, donde los glicéridos pueden ser monoglicéridos (es decir, una molécula de glicerol unida covalentemente a una cadena de ácido graso a través de un enlace éster), diglicéridos (es decir, una molécula de glicerol unida covalentemente a dos cadenas de ácidos grasos a través de enlaces éster), triglicéridos (es decir, una molécula de glicerol unida covalentemente a tres cadenas de ácidos grasos a través de enlaces éster), o combinaciones de los mismos, en donde los componentes de ácido graso que forman los glicéridos incluyen, pero no se limitan a, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico (es decir, ácido esteárico) y ácido oleico; ésteres de ácidos grasos de cadena media con alcoholes polihidroxilados; ésteres alquílicos de ácido láctico; ésteres alquílicos de ácidos dibásicos; aminoácidos acilados; pirrolidona; derivados de pirrolidona; y combinaciones de los mismos.

Tipos adicionales de potenciadores de la absorción percutánea incluyen, pero no se limitan a, ácido láctico, ácido tartárico, 1,2,6-hexanotriol, alcohol bencílico, lanolina, hidróxido de potasio (KOH), y tris(hidroximetil)aminometano.

Ejemplos específicos de potenciadores de la absorción percutánea incluyen, pero no se limitan a, monooleato de glicerol (GMO), monolaurato de sorbitán (SML), monooleato de sorbitán (SMO), laureth-4 (LTH), y combinaciones de los mismos.

En algunos casos, la matriz contiene el potenciador de la absorción percutánea en una cantidad que varía de 2% a 25% (p/p), tal como de 5% a 20% (p/p), y que incluye de 5% a 15% (p/p). En ciertos casos, la matriz contiene el potenciador de la absorción percutánea en una cantidad de aproximadamente 5% (p/p), aproximadamente 10% (p/p), aproximadamente 15% (p/p), o aproximadamente 20% (p/p).

En algunas realizaciones, la capa matriz es insoluble en agua. Por insoluble en agua se entiende que la capa matriz puede ser sumergida en agua durante un periodo de 1 día o más, tal como 1 semana o más, incluyendo 1 mes o más, y presenta poca o ninguna disolución, por ejemplo, ninguna disolución observable.

Soporte

Como se ha resumido antes, las composiciones transdérmicas de interés pueden incluir un soporte (esto es, una capa soporte). El soporte puede ser flexible hasta un punto que se puede poner en estrecho contacto con un sitio tópico deseado de un sujeto. El soporte puede estar fabricado de un material que no absorba el agente activo, y que no permita que el agente activo sea liberado desde el lado del soporte. El soporte puede incluir, pero no se limita a, textil no tejido, textil tejido, películas (incluyendo láminas), cuerpos porosos, cuerpos de espuma, papel, materiales compuestos obtenidos mediante la laminación de una película sobre un textil no tejido o tejido, y combinaciones de los mismos.

El textil no tejido puede incluir, pero no se limita a, lo siguiente: resinas de poliolefina tales como resinas de polietileno y polipropileno; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; rayón, poliamida, poli(éster-éter), poliuretano, resinas poliacrílicas, alcohol polivinílico, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, y copolímeros de estireno-etileno-propileno-estireno; y sus combinaciones. Los textiles pueden incluir, pero no se limitan a: algodón, rayón, resinas poliacrílicas, resinas de poliéster, alcohol polivinílico, y combinaciones de los mismos. Las películas pueden incluir, pero no se limitan a, lo siguiente: resinas de poliolefina tales como resinas de polietileno y de polipropileno; resinas poliacrílicas tales como poli(metacrilato de metilo) y poli(metacrilato de etilo); resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; y además celofán, alcohol polivinílico, copolímeros de etileno-alcohol vinílico, cloruro de polivinilo, poliestireno, poliuretano, poliacrilonitrilo, fluororesinas, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, caucho de estireno-butadieno, polibutadieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamida, y polisulfona; y combinaciones de los mismos. Los papeles pueden incluir, pero no se limitan a, papel impregnado, papel recubierto, papel libre de madera, papel Kraft, papel japonés, papel cristal, papel sintético, y combinaciones de los mismos. Los materiales de composite pueden incluir, pero no se limitan a, los materiales de composite obtenidos mediante la laminación de la película descrita antes en el tejido o textil no tejido descrito anteriormente.

El tamaño del soporte puede variar, y en algunos casos el soporte está dimensionado para cubrir el sitio tópico objetivo deseado. En algunas realizaciones, el soporte tiene una longitud que varía de 2 a 100 cm, tal como de 4 a 60 cm y una anchura que varía de 2 a 100 cm, tal como de 4 a 60 cm.

En algunas realizaciones, la capa soporte es insoluble en agua. Por insoluble en agua se entiende que la capa soporte puede ser sumergida en agua durante un periodo de 1 día o más, tal como de 1 semana o más, incluyendo 1 mes o más, y presenta poca o ninguna disolución, por ejemplo, ninguna disolución observable.

Recubrimiento de liberación

- 5 En algunas realizaciones, se proporciona un recubrimiento de liberación sobre la capa de agente activo (es decir, la matriz), y, específicamente, sobre una superficie de la capa de agente activo que es distal (es decir, opuesta) de la capa soporte, si está presente. El recubrimiento de liberación facilita la protección de la capa de agente activo. El recubrimiento de liberación se puede preparar tratando un lado de papel libre de madera recubierto de polietileno, papel cristal recubierto de poliolefina, una película de tereftalato de polietileno (poliéster), una película de polipropileno, o similares, con un tratamiento de silicona.

Capa de adhesivo

- 15 Opcionalmente, se pueden utilizar una o más capas de adhesivo para aumentar la adhesión de la composición cuando se aplica a la piel. Las capas adhesivas pueden incluir una capa de adhesivo presente sobre un material soporte, tal como un material soporte poroso, no poroso, oclusivo, o transpirable. Las dimensiones de la capa adhesiva se eligen para proporcionar la funcionalidad deseada, y en algunos casos las dimensiones se eligen de tal manera que la capa adhesiva, cuando se aplica sobre la formulación del agente activo, se extiende una cierta distancia más allá de uno o más de los lados de la formulación del agente activo. En algunos casos, el área de la capa adhesiva excede el área de la formulación de agente activo en un 5% o más, tal como en un 10% o más, incluso un 20% o más. Durante el uso, la capa adhesiva puede ser aplicada por los pacientes, por los cuidadores, o puede estar integrada en los kits.

Métodos de uso

- 25 Los métodos de uso de las composiciones transdérmicas de producto incluyen administrar una cantidad eficaz de la composición de propinilaminoindano a un sujeto con el fin de tratar al sujeto de una afección objetivo de interés, por ejemplo, como se describe en la sección de Utilidad más adelante. Por "tratar" o "tratamiento" se entiende al menos una supresión o una mejoría de los síntomas asociados con la enfermedad que padece el sujeto, donde la supresión y mejoría se utilizan en un sentido amplio para referirse al menos a una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, un síntoma, asociado con la afección a tratar. Del mismo modo, el tratamiento incluye también situaciones en las que la afección se inhibe por completo, por ejemplo, se evita que aparezca, o se para, por ejemplo, se termina, de tal modo que el sujeto ya no sigue sufriendo la afección. Por lo tanto, el tratamiento incluye tanto la prevención como el control de una afección.

- 35 En la práctica de los métodos, las composiciones transdérmicas descritas en esta memoria se pueden administrar por vía tópica a un sujeto, esto es, las composiciones transdérmicas se pueden administrar a cualquier sitio tópico conveniente (por ejemplo, un sitio de la piel). Los sitios tópicos de interés incluyen tanto sitios mucosales como sitios queratinizados de la piel, y por lo tanto incluyen, pero no se limitan a: la boca, la nariz, los ojos, el recto, la vagina, los brazos, las piernas, el torso, la cabeza, etc. El área superficial que se cubre por la composición tópica después de la aplicación es suficiente para proporcionar la cantidad deseada de administración del agente, y en algunas realizaciones varía de 1 a 200 cm², tal como de 10 a 180 cm², incluido de 100 a 150 cm², por ejemplo, 140 cm².

- 40 La composición transdérmica se puede mantener en el sitio tópico al que se ha aplicado durante un período de tiempo deseado, por ejemplo, para administrar una cantidad deseada de agente activo. En algunos casos, el período de tiempo durante el que se mantiene la composición en el sitio de aplicación es de 24 horas o más, tal como 48 horas o más, por ejemplo, 72 horas o más, tal como 96 horas o más.

- 45 En la práctica de los presentes métodos, una dosis dada de la composición transdérmica se puede aplicar una sola vez o muchas veces durante un período de tiempo dado, por ejemplo, en el curso de la enfermedad a tratar, donde el programa de dosificación cuando se administra una pluralidad de composiciones durante un período de tiempo dado, puede ser diario, semanal, quincenal, mensual, etc.

El área de la piel cubierta por la composición tópica cuando se aplica, puede variar. En algunos casos, el área de piel cubierta por la composición tópica después de la aplicación varía de 1 a 200 cm², tal como de 10 a 180 cm², incluido de 100 a 150 cm².

- 50 Una vez que la composición transdérmica de agente activo ha sido aplicada a la zona de la piel durante el período de tiempo deseado (es decir, una cantidad de tiempo suficiente para administrar una dosis objetivo del agente activo al sujeto durante un período de tiempo), se puede retirar la composición del sitio de la piel. Se puede aplicar una nueva composición transdérmica al mismo sitio o a un sitio diferente de la piel. La nueva composición transdérmica se puede aplicar a un sitio diferente de la piel para reducir la posible aparición de irritación de la piel y/o sensibilización de la piel en el sitio anterior de aplicación.

- 55 En ciertas realizaciones, los presentes métodos incluyen una etapa de diagnóstico. Los individuos pueden ser diagnosticados como que necesitan los presentes métodos utilizando cualquier protocolo conveniente. Además, se

puede saber que los individuos necesitan los presentes métodos, por ejemplo, cuando están sufriendo la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico o la evaluación de la enfermedad objetivo se pueden realizar utilizando cualquier protocolo de diagnóstico conveniente.

5 Los métodos de la invención pueden incluir además la evaluación de la eficacia del protocolo de tratamiento que incluye la administración de la composición en emulsión de anestésico local. La evaluación de la eficacia del tratamiento se puede llevar a cabo utilizando cualquier protocolo conveniente.

10 En algunos casos, se pueden administrar las composiciones transdérmicas en combinación con una o más terapias adicionales específicas para la enfermedad objetivo de interés. Por lo tanto, las composiciones transdérmicas se pueden usar solas para tratar el trastorno objetivo, o alternativamente, como en el caso de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, se pueden utilizar como un complemento de los tratamientos convencionales con L-dopa.

15 Las composiciones transdérmicas de la invención se pueden administrar a una variedad de diferentes tipos de sujetos. Los sujetos de interés incluyen, pero no se limitan a: los mamíferos, tanto seres humanos como no humanos, incluyendo los órdenes carnívoros (por ejemplo, perros y gatos), roedores (por ejemplo, ratones, cobayas, y ratas), lagomorfos (por ejemplo, conejos), y primates (por ejemplo, seres humanos, chimpancés y monos). En ciertas realizaciones, los sujetos, por ejemplo, pacientes, son seres humanos.

Utilidad

20 Las composiciones transdérmicas de la invención encuentran uso en cualquier aplicación en la que un sujeto se pueda beneficiar de la administración transdérmica de un propinilaminoindano, tal como rasagilina. La rasagilina y/o sus sales encuentran uso en el tratamiento de una variedad de diferentes enfermedades, tales como, pero sin limitarse a: la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la memoria, ictus y otros trastornos, por ejemplo, como las descritas en las patentes de Estados Unidos. Números: 5.387.612; 5.453.446; 5.457.133; 5.668.181; 5.576.353; 5.532.415; 5.599.991; 5.786.390; 5.519.061; 5.891.923; 5.744.500 y 6.316.504.

25 Por tratamiento se entiende que al menos se consigue una mejoría de los síntomas asociados con la enfermedad que padece el sujeto, donde mejoría se utiliza en un sentido amplio para referirse al menos a una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, un síntoma, asociado con la afección a tratar. De este modo, el tratamiento incluye también situaciones en las que la afección patológica, o al menos los síntomas asociados con la misma, se inhiben por completo, por ejemplo, se evita que aparezcan, o se detienen, por ejemplo, se terminan, de tal manera que el sujeto no sigue padeciendo la enfermedad, o al menos los síntomas que caracterizan la enfermedad.

Kits

30 Se proporcionan también kits para su uso en la práctica de ciertos métodos descritos en la presente memoria. En ciertas realizaciones, los kits incluyen una o más composiciones transdérmicas como se ha descrito antes. En ciertas realizaciones, los kits incluyen una capa adhesiva como se ha descrito antes. En algunas realizaciones, los kits incluyen multicapas tal como una capa que contiene el fármaco y una capa que puede contener o no cualquier fármaco y otros excipientes. En un kit dado que incluye dos o más composiciones, las composiciones se pueden envasar individualmente o se pueden presentar dentro de un recipiente común.

40 En ciertas realizaciones, los kits incluirán además instrucciones para practicar los presentes métodos o medios para obtener las mismas (por ejemplo, un URL del sitio web que dirige al usuario a una página web que proporciona las instrucciones), donde estas instrucciones pueden estar impresas sobre un sustrato, donde el sustrato puede ser uno o más de: un prospecto, el envase, recipientes de reactivos y similares. En estos kits, uno o más de los componentes están presentes en el mismo o diferentes recipientes, según sea conveniente o deseable.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación. Específicamente, los siguientes ejemplos son de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos son con fines ilustrativos solamente, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplos

45 I. Materiales y métodos

A. Preparación de la capa reservorio del agente activo

50 Se prepararon formulaciones mezclando soluciones stock de cada uno de los componentes de la mezcla en disolventes orgánicos (por lo general con 30 a 60% en peso de contenido de sólidos en acetato de etilo, metanol y/o etanol), seguido por un proceso de mezcla. Una vez que se hubo formado una mezcla homogénea, se coló la solución sobre un recubrimiento de liberación (hoja de poliéster siliconado de 2-3 milésimas de pulgada) y se secó a 65 °C - 80 °C durante 10-90 minutos. Las películas adhesivas se laminaron sobre un soporte de PET.

B. Ensayos del flujo transdérmico

Se utilizó piel de cadáver humano y se separaron las capas epidérmicas (estrato córneo y epidermis) del espesor completo de la piel como membrana de la piel. Se troquelaron muestras con un punzón de arco hasta un diámetro final de aproximadamente 2,0 cm². Se separó la capa de liberación y se colocó el sistema sobre la parte superior de la epidermis/estrato córneo con la capa adhesiva que tiene el fármaco mirando al estrato córneo. Se aplicó una presión suave para efectuar un buen contacto entre la capa adhesiva y el estrato córneo. Los lados donador y receptor de la celda de Franz se sujetaron con pinzas y se añadió a la celda de Franz la solución receptora que contiene un tampón de fosfato a pH 6,5. Se mantuvieron las celdas a 33 °C durante todo el experimento. Se tomaron muestras de la solución receptora a intervalos regulares y se midió la concentración de agente activo por HPLC. La solución receptora separada fue reemplazada con solución fresca para mantener las condiciones de inmersión. Se calculó el flujo a partir de la pendiente de la curva de las cantidades acumulativas de fármaco en el compartimiento receptor frente al tiempo.

C. Ejemplos específicos

C.1 Flujo de rasagilina base en adhesivo de acrilato: efecto de la carga

Usando el método general descrito anteriormente, se preparó una serie de sistemas transdérmicos que contenían diferentes cargas de rasagilina base en Duro-Tak[®] 87-4287 con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver humano y los resultados se presentan gráficamente en la figura 2. Se observó un efecto significativo de la carga de rasagilina base. También hay un flujo de arranque al comienzo, seguido por una disminución significativa de flujo. Puesto que la rasagilina es un fármaco potente con una dosis diaria de 1 mg, no es deseable un flujo de arranque con alta velocidad de flujo.

Tabla 1

| Muestra | Adhesivo | Carga de fármaco |
|---------|-------------------------------|------------------|
| 1 | Duro-tak [®] 87-4287 | 5% |
| 2 | Duro-tak [®] 87-4287 | 10% |
| 3 | Duro-tak [®] 87-4287 | 15% |

C.2 Flujo de rasagilina base en adhesivo de PIB: efecto de la carga

Utilizando el método general descrito anteriormente, se preparó una serie de sistemas transdérmicos que contenían diferentes cargas de rasagilina base en un adhesivo de PIB con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver humano y los resultados se presentan gráficamente en la figura 3. El adhesivo de PIB se formula con PIB Oppanol B10, Oppanol B30, y polibutileno H1900 con una relación de 6:6:1.

Tabla 2

| Muestra | Adhesivo | Carga de fármaco |
|---------|----------|------------------|
| 1 | PIB | 1% |
| 2 | PIB | 3% |
| 3 | PIB | 5% |

C.3 Flujo de rasagilina base en silicona

Utilizando el método general descrito anteriormente, se prepararon sistemas transdérmicos que contenían rasagilina base en un adhesivo de silicona (Bio-PSA 7-4101) con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver humano. Se encontró que el flujo en estado de equilibrio era alrededor de 0,1 µg/h.cm². El Bio-PSA 7- 4101 es suministrado por Dow Corning. Es un adhesivo sensible a la presión compatible con amina con una relación de resina a polímero de 65/35. Se suministra como una solución de 60% de contenido sólido en heptano.

Tabla 3

| Muestra | Adhesivo | Excipiente | Carga de fármaco | Flujo en estado de equilibrio ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$) |
|---------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|--|
| 1 | Bio-PSA 7-4101 al 95% | Ninguno | 5% de rasagilina base | 0,1 |
| 2 | Bio-PSA 7-4101 al 80% | 15% de aceite de silicona | 5% de rasagilina base | 0,1 |

C.4 Flujo de mesilato de rasagilina en adhesivo de acrilato: efecto de la carga de Eudragit E100

5 Utilizando el método general descrito anteriormente, se preparó una serie de sistemas transdérmicos que contenían diferentes cargas de Eudragit E100 en adhesivo de acrilato con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver humano y los resultados se presentan gráficamente en la figura 4. Los datos que se presentan ilustran la interacción entre el mesilato de rasagilina y la base débil de Eudragit. El uso de Eudragit E100 desempeña un papel importante para aumentar el flujo a través de la piel cuando se utiliza el mesilato de rasagilina en el sistema de parche.

10 Tabla 4

| Muestra | Adhesivo | Excipiente | Carga de mesilato de rasagilina |
|---------|-------------------------------|------------|---------------------------------|
| 1 | Duro-tak [®] 87-4287 | 0% de E100 | 8% |
| 2 | Duro-tak [®] 87-4287 | 3% de E100 | 8% |
| 3 | Duro-tak [®] 87-4287 | 5% de E100 | 8% |
| 4 | Duro-tak [®] 87-4287 | 8% de E100 | 8% |

C.5 Flujo de mesilato de rasagilina en adhesivo de acrilato: efecto del adhesivo

15 Utilizando el método general descrito anteriormente, se preparó una serie de sistemas transdérmicos que contenían diferentes adhesivos de acrilato con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de piel de cadáver humano y los resultados se presentan gráficamente en la figura 5. Una diferencia importante entre estos 3 adhesivos de acrilato es el contenido de la funcionalidad COOH. Duro-Tak[®] 87-4287 no contiene grupos COOH, mientras que Duro-Tak[®] 87-2100 y Duro-Tak[®] 87-2852 contienen diferentes cantidades de grupos COOH. Los datos que se presentan ilustran la interacción entre el mesilato de rasagilina, el Eudragit E100 y los grupos COOH en el adhesivo. Para el sistema con adhesivo sin grupos COOH, también hay una liberación de arranque al comienzo, aunque no es tan significativa como en el sistema que contiene rasagilina base. Esta liberación de arranque se puede reducir significativamente utilizando el adhesivo que contiene grupos COOH. La muestra n° 3 tiene la concentración más alta de COOH y presenta la liberación más plana. A menudo es deseable un perfil de liberación casi de orden cero en la liberación controlada.

Tabla 5 (#12)

| Muestra | Adhesivo | Excipiente | Carga de mesilato de rasagilina |
|---------|-------------------------------|------------|---------------------------------|
| 1 | Duro-tak [®] 87-4287 | 4% de E100 | 8% |
| 2 | Duro-tak [®] 87-2100 | 4% de E100 | 8% |
| 3 | Duro-tak [®] 87-2852 | 4% de E100 | 8% |

C.6 Flujo en adhesivo de acrilato: efecto del adhesivo

30 Utilizando el método general descrito anteriormente, se preparó una serie de sistemas transdérmicos que contenían diferentes adhesivos de acrilato con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de piel de cadáver humano y los resultados se presentan gráficamente en la figura 6. Los datos que se presentan ilustran la interacción entre el mesilato de rasagilina, el Eudragit E100, y los grupos COOH en el adhesivo.

Tabla 6

| Muestra | Adhesivo | Excipiente | Carga de fármaco |
|---------|-------------------------------|------------|-------------------------------|
| 1 | Gelva 2495 | 4% de E100 | 10% de mesilato de rasagilina |
| 2 | Gelva 2999 | 4% de E100 | 10% de mesilato de rasagilina |
| 3 | Duro-tak [®] 87-2852 | 4% de E100 | 10% de mesilato de rasagilina |
| 4 | Duro-tak [®] 87-2852 | ninguno | 10% de rasagilina base |

C.7 Flujo en adhesivo de acrilato: diseño multi-capa

5 Utilizando el método general descrito anteriormente, se preparó una serie de sistemas transdérmicos que contenían diferentes adhesivos de acrilato y diferente diseño con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de piel de cadáver humano y los resultados se presentan gráficamente en la figura 7. Tanto el mesilato de rasagilina como el E100 se cargaron en la capa de fármaco. El uso de la capa adhesiva puede servir para controlar la adhesión a la piel.

Tabla 7

| Muestra | Formulación | | | Carga de mesilato de rasagilina |
|---------|---|------------------|------------|---------------------------------|
| | Capa de fármaco | Capa de adhesivo | Excipiente | |
| 1 | Duro-tak [®] 87-2100 | ninguno | 8% de E100 | 14% |
| 2 | Duro-tak [®] 87-2100 | Gelva 2999 | 8% de E100 | 14% |
| 3 | Duro-tak [®] 87-2852 | Gelva 2999 | 8% de E100 | 14% |
| 4 | Duro-tak [®] 87-2852 (50%) Gelva 2999 (50%) | ninguno | 6% de E100 | 10% |

10

C.8 Flujo en adhesivo de acrilato: efecto del adhesivo y del excipiente

15 Utilizando el método general descrito anteriormente, se preparó una serie de sistemas transdérmicos que contenían diferentes adhesivos de acrilato y diferentes excipientes básicos con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de piel de cadáver humano y los resultados se presentan gráficamente en la figura 8. Los datos que se presentan demuestran que el Eudragit E100 se puede reemplazar con otras bases débiles con propiedades similares.

Tabla 8

| Muestra | Adhesivo | Excipiente | Carga de fármaco |
|---------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| 1 | Duro-tak [®] 87-2100 | 6% de E100 | 10% de mesilato de rasagilina |
| 2 | Duro-tak [®] 87-2196 | 6% de E100 | 10% de mesilato de rasagilina |
| 3 | Duro-tak [®] 87-2852 | 6% de E100 | 10% de mesilato de rasagilina |
| 4 | Duro-tak [®] 87-2196 | 4,4% de trietanolamina | 10% de mesilato de rasagilina |
| 5 | Gelva 2999 | 4,4% de trietanolamina | 10% de mesilato de rasagilina |

REIVINDICACIONES

1. Una composición transdérmica, que comprende:
una matriz que comprende:
- un propinilaminoindano;
 - 5 una base débil;
 - un adhesivo sensible a la presión que comprende un polímero de acrilato carboxilado que comprende residuos monoméricos polares funcionales que proporcionan grupos funcionales -COOH; y
 - un soporte.
- 10 2. La composición transdérmica según la reivindicación 1, en donde el propinilaminoindano es N-propargil-1-aminoindano.
3. La composición transdérmica según la reivindicación 1, en donde el copolímero de acrilato carboxilado comprende un copolímero de acrilato-acetato de vinilo.
4. La composición transdérmica según la reivindicación 3, en donde la base débil es un copolímero acrílico catiónico.
- 15 5. La composición transdérmica según la reivindicación 4, en donde el copolímero acrílico catiónico es un copolímero de metacrilato aminado que es un copolímero de metacrilato de dietilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo.
6. La composición transdérmica según la reivindicación 1, en donde la base débil es trietanolamina.
7. La composición transdérmica según la reivindicación 1, en donde la matriz consiste en:
- 20 (a) mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano, trietanolamina y un copolímero de acrilato-acetato de vinilo; o
 - (b) mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano, un copolímero de metacrilato aminado y un copolímero de acrilato-acetato de vinilo.
8. La composición transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la matriz comprende un potenciador.
- 25 9. La composición transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el propinilaminoindano comprende una sal de N-propargil-1-aminoindano.
10. La composición transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición transdérmica presenta un flujo constante del propinilaminoindano durante un período de tiempo prolongado.
- 30 11. La composición transdérmica según la reivindicación 10, en donde la composición transdérmica presenta un flujo del propinilaminoindano durante un período de tiempo prolongado, para un sujeto cuando se aplica a un sitio tópico de dicho sujeto.
12. Una composición transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en la administración de un flujo constante de propinilaminoindano durante un período de tiempo prolongado, para un sujeto cuando se aplica a un sitio tópico de dicho sujeto.
- 35 13. Una composición transdérmica para uso según la reivindicación 12, en donde el período de tiempo prolongado, es de 72 horas o más.
14. Un kit que comprende:
dos o más composiciones transdérmicas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

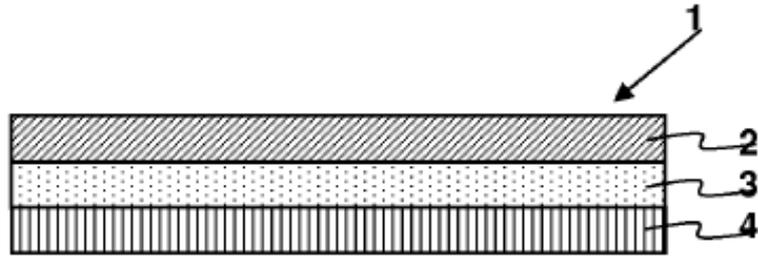


FIG. 1

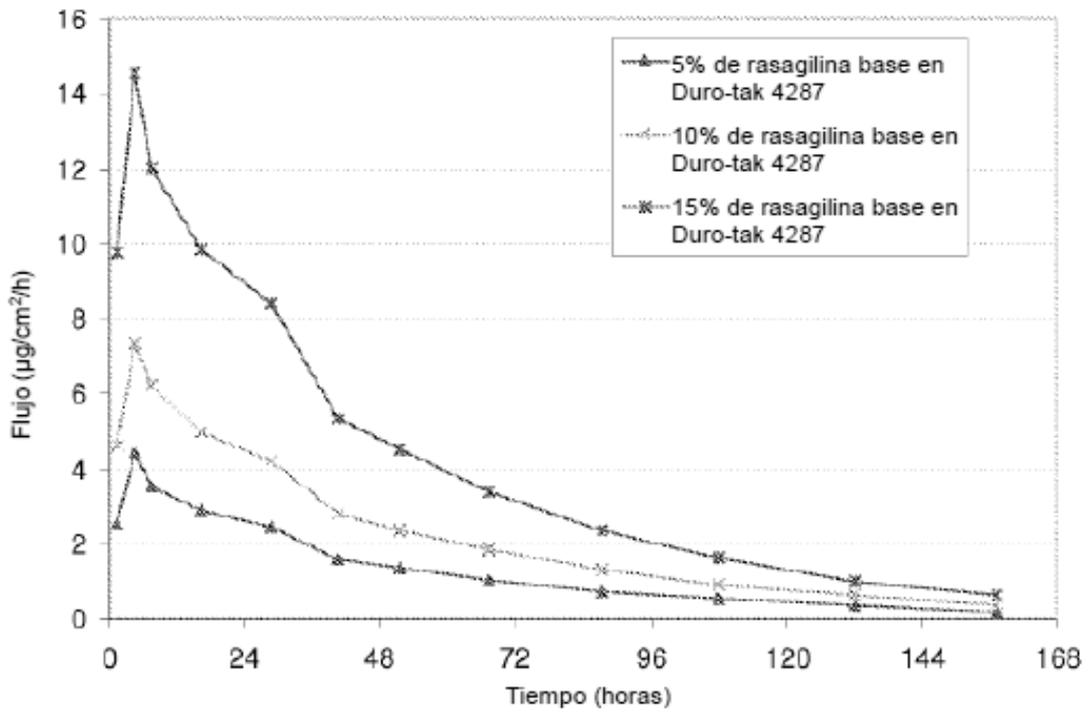


FIG. 2

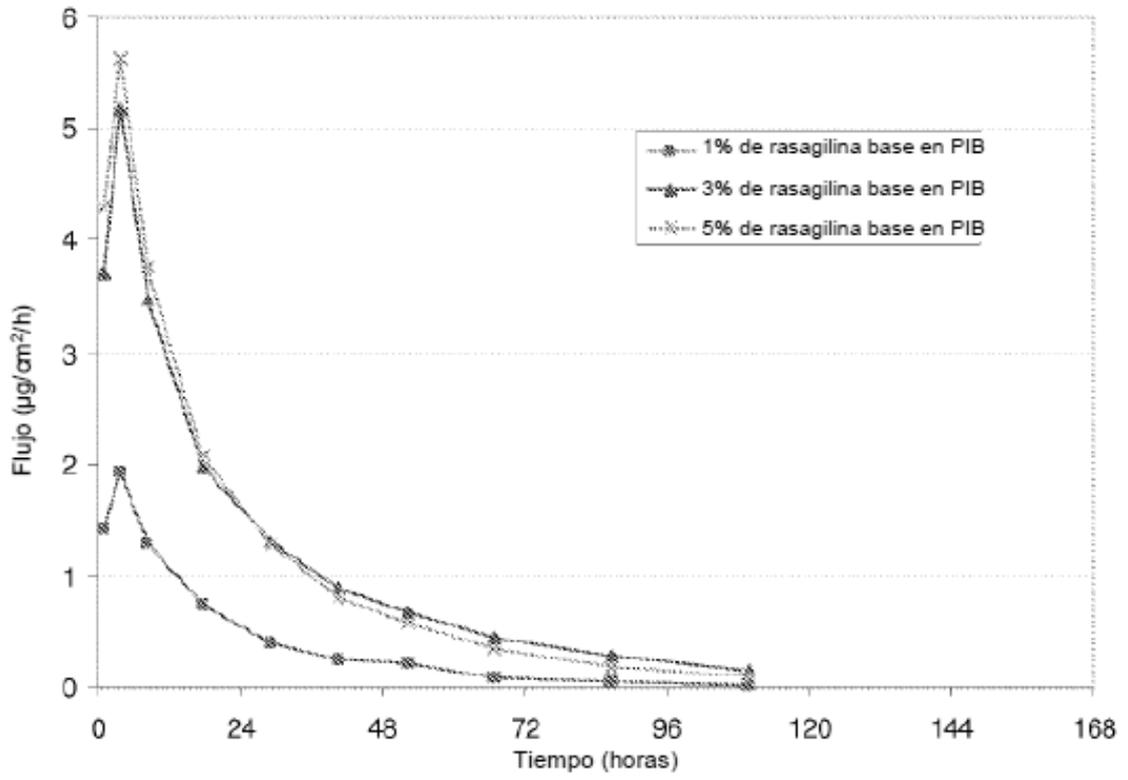


FIG. 3

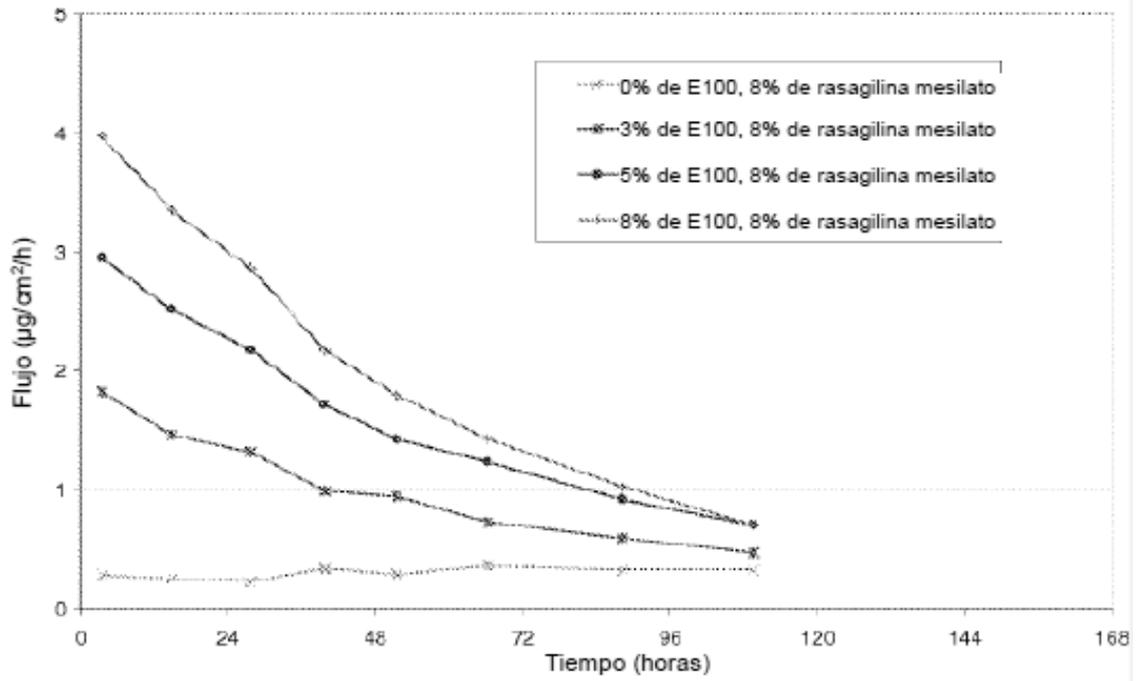


FIG. 4

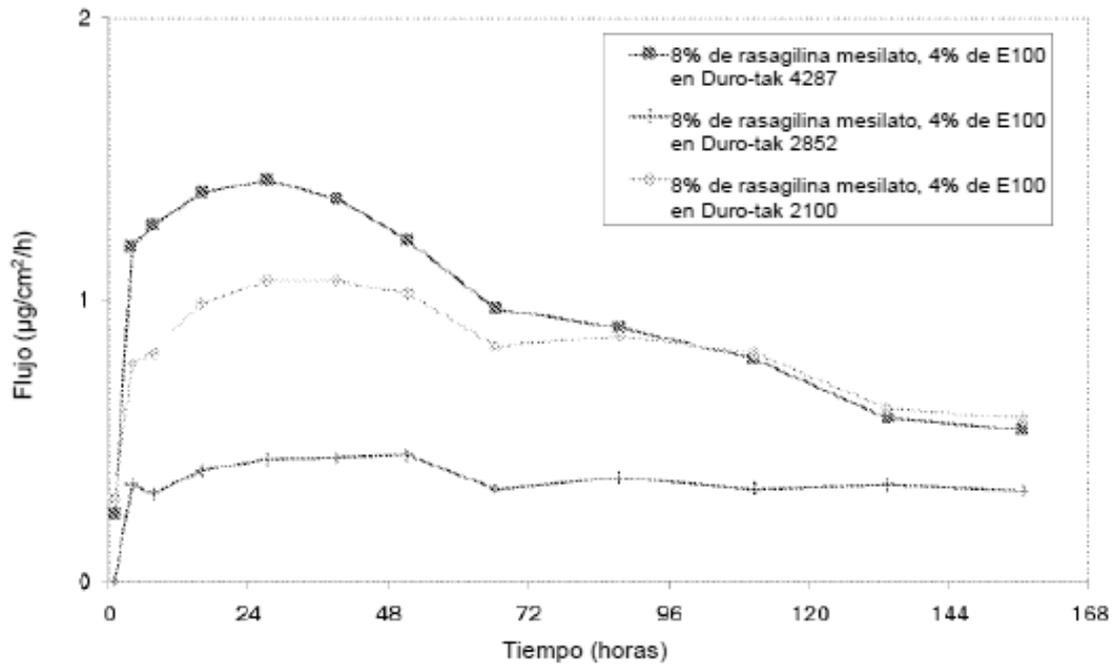


FIG. 5

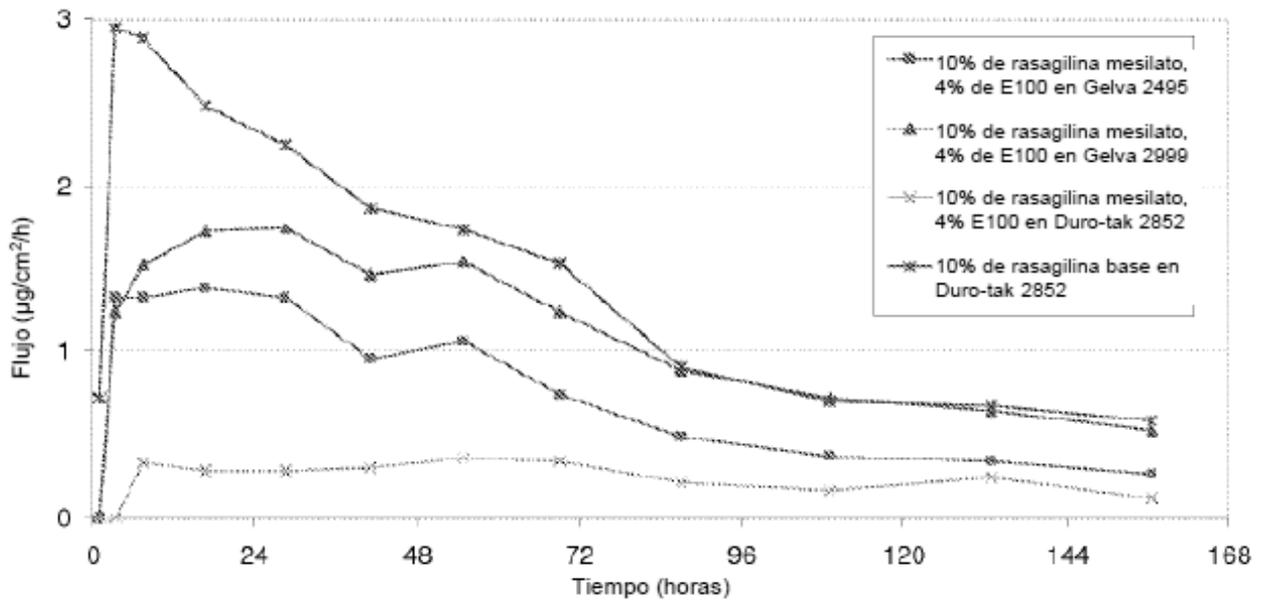


FIG. 6

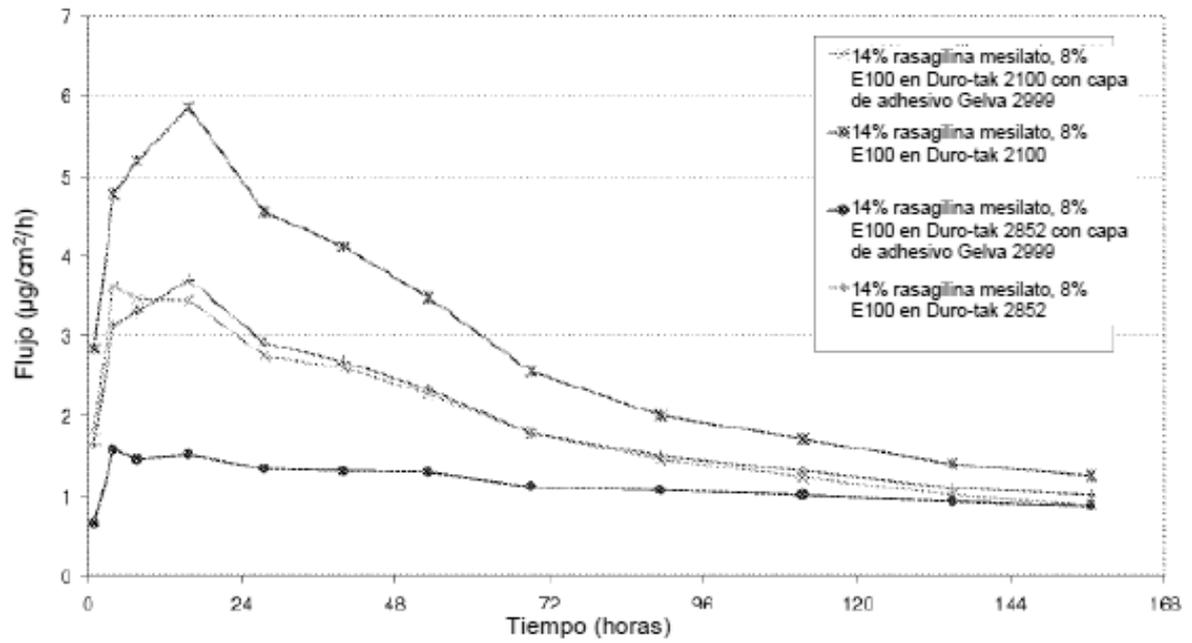


FIG. 7

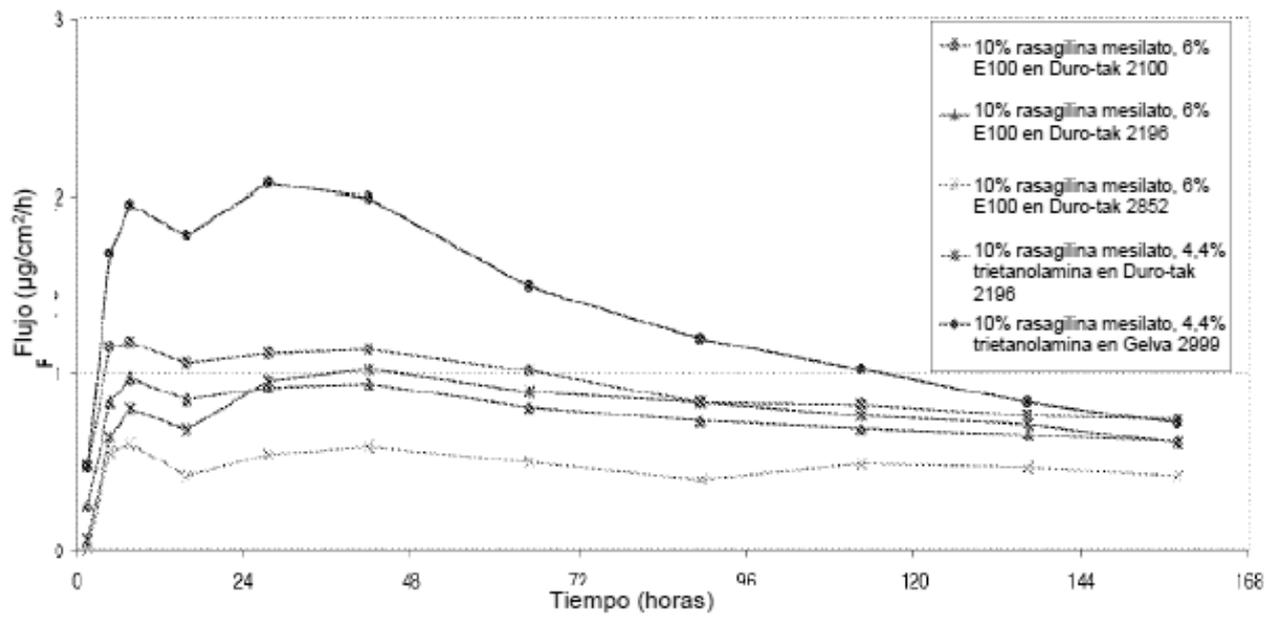


FIG. 8