

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 491**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2010 PCT/JP2010/068260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011 WO11049038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2010 E 10824887 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2491931**

54 Título: **Preparación que contiene donepencilo de absorción transdérmica**

30 Prioridad:

21.10.2009 JP 2009242656

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

02.02.2018

73 Titular/es:

TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)

567 Sanbonmatsu

Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP

72 Inventor/es:

KAWAKAMI, SATOSHI y

YAMAJI, MASAHIRO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 652 491 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 donepecilo de absorción transdérmica

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una formulación de absorción transdérmica que incluye un material de soporte y una capa adhesiva que contiene una base adhesiva y un fármaco. Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación de absorción transdérmica de medicamento contra la demencia en la que el fármaco contenido como el ingrediente activo es donepecilo para ser utilizado para el tratamiento contra la demencia.

Antecedentes de la técnica

- 10 Donepecilo es un fármaco que tiene una acción inhibitoria de la acetilcolinesterasa que se usa ampliamente como medicamento para suprimir la progresión de los síntomas de la demencia en la demencia tipo Alzheimer o la llamada enfermedad de Alzheimer. En la enfermedad de Alzheimer, para la cual se ha informado un deterioro del sistema colinérgico en el cerebro, un inhibidor de la acetilcolinesterasa como el donepecilo aumenta la cantidad de acetilcolina en el cerebro y estimula el sistema colinérgico en el cerebro. Convencionalmente, los ejemplos de formulaciones de donepecilo utilizadas en realidad han incluido administraciones orales, tales como tabletas, 15 cápsulas, jarabes y gránulos, así como inyecciones y administración rectal.

- Sin embargo, para los pacientes con síntomas avanzados de demencia, a menudo es difícil para el paciente tomar un medicamento antidemencia. Como forma de dosificación adecuada para dicho caso, el Documento de Patente 1 describe una formulación transdérmica y un supositorio que contiene donepecilo. Sin embargo, el Documento de Patente 1 es una invención que se relaciona principalmente con una pomada, crema o supositorio, que no 20 administra de forma sostenible un ingrediente activo durante un largo período de tiempo.

Además, en el Documento de Patente 2, se describe un agente de yeso que contiene donepecilo, que tiene una rata de permeación de la piel de al menos 1,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ o mayor. Sin embargo, dado que el ingrediente activo se dispersa en un parche adhesivo, las propiedades de absorción transdérmica del fármaco, en particular, un aumento rápido en el nivel del fármaco en la sangre después de la administración, son insuficientes.

- 25 El documento US 2008/131491 describe una preparación absorbible por vía percutánea para la absorción percutánea de donepecilo o su hidrocloreto, que es estable y resistente a la pérdida de cohesión de la capa adhesiva sensible a la presión mientras se adhiere y es resistente a la transferencia de adhesivo debido a la falla cohesiva durante la eliminación mediante despegado.

- 30 El documento US 2009/175929 describe una preparación absorbible transdérmicamente que contiene donepecilo que desarrolla efectos secundarios adversos reducidos y muestra un nivel satisfactorio de efecto terapéutico. La preparación comprende un adhesivo y un componente de donepecilo (que contiene donepecilo cristalino que tiene un polimorfismo cristalino de tipo B) y/o una sal del mismo, en donde el componente donepecilo o la sal del mismo está contenido en una cantidad de 9 a 50 % en masa con respecto al peso total del adhesivo.

- 35 El documento WO 2008/044336 describe una preparación adhesiva que hace posible el suministro transdérmico de un fármaco de manera sostenida durante al menos 24 horas. Específicamente, una preparación adhesiva que tiene una capa adhesiva sensible a la presión en una cara de un soporte, en la que la capa adhesiva sensible a la presión contiene más del 5 % en masa, preferiblemente más del 5 % en masa pero menos del 15 % en masa, de un fármaco en estado fundido y en estado cristalino y el fármaco en un estado cristalino contenido en la capa adhesiva sensible a la presión se distribuye en una cantidad menor en la superficie de la capa adhesiva sensible a la presión para 40 adherirse a la piel que en el lado de soporte de la capa adhesiva sensible a la presión.

- 45 El documento KR 2009 0101667 describe una preparación transdérmica para el tratamiento de la demencia, que contiene donepecilo se provee para prevenir la formación de cristales incluso en el caso de contener un 10 % más de fármaco y liberar el fármaco durante mucho tiempo. Una preparación transdérmica para el tratamiento de la demencia, que contiene donepecilo como ingrediente activo, comprende una capa (B) de matriz que contiene el fármaco, la capa (A) de soporte y la capa (C) desprendida. La capa de matriz que contiene el fármaco contiene: 2,0-25 % en peso de donepecilo o su sal farmacéuticamente aceptable; 50-80 % en peso de adhesivo EVA que contiene resina de éster de colofonia; y 10-25 % en peso de uno o dos tipos de mezcla.

Lista de técnica anterior**Literatura de patentes**

- 50 [Literatura de Patente 1] Solicitud de Patente Japonesa a Consulta Pública No. Hei. 11-315016

[Literatura de Patente 2] Publicación de Patente Internacional No. WO 03/032960

Divulgación de la invención

Problema para ser resuelto por la invención

5 Por lo tanto, para resolver los problemas convencionales, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación de absorción transdérmica que contiene donepecilo que puede administrarse de manera sostenible donepecilo durante un largo período de tiempo, y puede realizar tanto un rápido aumento en el nivel de donepecilo en la sangre y las propiedades de liberación sostenida de donepecilo.

10 Además, es otro objeto de la presente invención proporcionar, en una formulación de absorción transdérmica que incluye un promotor de absorción, una formulación de absorción transdérmica altamente estable que evita la cristalización de un fármaco principal que es causado por la inclusión del promotor de absorción transdérmica, de modo que el donepecilo no se cristalice incluso bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo.

Medios para resolver el problema

15 Para resolver estos problemas, como resultado de una investigación diligente, los presentes inventores encontraron que la rata de permeación de un fármaco en la piel podría aumentarse usando una formulación de absorción transdérmica en la que el donepecilo, que es el ingrediente activo, se disuelve en una base de parche adhesivo que incluye un polímero hidrófobo y un promotor de absorción.

20 Además, en particular, para una formulación (a la que de aquí en adelante a veces se hace referencia como "formulación SIS") que tiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (al que de aquí en adelante a veces se hace referencia como "SIS") como base principal, los presentes inventores también encontraron que una formulación que tenga propiedades de absorción transdérmica elevadas de un fármaco principal y sea capaz de liberar de forma estable el fármaco principal sin cristalización de donepecilo incluso bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo podría proporcionarse mezclando un éster de glicerina de colofonia hidrogenado que actúa como un agente de pegajosidad y donepecilo como el ingrediente principal del fármaco en una proporción de mezcla óptima.

25 Además, los presentes inventores también descubrieron que en la formulación SIS, la cristalización del donepecilo en la formulación podría evitarse sin reducir las propiedades de adhesión de la formulación optimizando la proporción de mezcla entre el SIS y la parafina líquida, completando así la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención es una formulación de absorción transdérmica que tiene la siguiente composición específica.

Específicamente, los aspectos básicos de la presente invención son los siguientes.

30 (1) Una formulación de absorción transdérmica producida disolviendo donepecilo, que es un ingrediente activo, en una base de parche adhesivo que incluye un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un éster de glicerina de colofonia hidrogenado, parafina líquida, un polímero hidrófobo y un promotor de la absorción, en el que una proporción de mezcla entre el éster de glicerina de colofonia hidrogenado y el donepecilo es éster de glicerina de colofonia/donepecilo hidrogenado = 1,5 a 8, y una proporción de mezcla entre el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y la parafina líquida es bloque de estireno-isopreno-estireno copolímero/parafina líquida = 0,7 a 1,5.

40 (2) La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con el anterior (1), en donde el promotor de absorción es un tipo o dos o más tipos seleccionados de alcohol laurílico, citrato de trietilo, miristato de isopropilo, lactato de cetilo, alcohol oleico, monooleato de sorbitán, polietileno monoestearato de glicol, lauromacrogol, N-metil-2-pirrolidona y triacetina.

(3) La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con el anterior (1) o (2), en donde el promotor de absorción es un tipo o dos o más tipos seleccionados entre alcohol laurílico, miristato de isopropilo, lauromacrogol y triacetina.

(4) La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con una cualquiera de los anteriores (1) a (3), en el que el promotor de absorción es un tipo o dos o más tipos seleccionados de alcohol laurílico, lauromacrogol y triacetina.

45 (5) La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con el anterior (1), en el que una cantidad mezclada del promotor de absorción es de 1 a 10 % en peso.

Por lo tanto, más específicamente, la presente invención es como sigue.

50 (6) Una formulación de absorción transdérmica producida al disolver 5 a 30 % en peso de donepecilo, que es un ingrediente activo, en una base de parche adhesivo que incluye de 5 a 90 % en peso de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, de 5 a 70 % en peso de un éster de glicerina de colofonia hidrogenado y 10 a 70 % en peso de parafina líquida, en el que una proporción de mezcla entre el éster de glicerina de colofonia hidrogenado y donepecilo es éster de glicerina de colofonia/donepecilo hidrogenado = 1,5 a 8, y una proporción de mezcla entre el

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y la parafina líquida es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno/parafina líquida = 0,7 a 1,5.

Efecto de la invención

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación de tipo disuelto de absorción transdérmica que contiene donepecilo que incluye un polímero hidrófobo y un promotor de absorción.

Usando la formulación de tipo disuelto de absorción transdérmica que contiene donepecilo proporcionada por la presente invención, se pueden obtener los efectos ventajosos de un aumento rápido en el nivel de donepecilo en la sangre después de la administración y exhibición de un nivel sanguíneo efectivo durante un largo período de tiempo.

10 Además, la presente invención puede proporcionar una formulación que exhibe propiedades de liberación de fármaco principal estables sin la aparición de cristalización del fármaco principal incluso durante el almacenamiento a largo plazo.

15 Por lo tanto, de acuerdo con la formulación de absorción transdérmica que contiene donepecilo proporcionada por la presente invención, el donepecilo puede absorberse eficientemente en la circulación sanguínea a través de la piel. Por lo tanto, la formulación de absorción transdérmica tiene el efecto ventajoso de que pueden evitarse los efectos secundarios en el sistema digestivo que se observan en la administración oral y los efectos secundarios en el sistema nervioso que pueden ser causados por un aumento repentino en el nivel de sangre.

20 En consecuencia, incluso para pacientes con síntomas avanzados de demencia, la presente invención puede proporcionar una formulación de absorción transdérmica que contiene donepecilo que puede administrar de manera sostenible donepecilo de manera eficiente, y que es muy eficaz en el tratamiento de pacientes con demencia avanzada.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que ilustra los resultados de la prueba de permeación de la piel in vitro del Ejemplo de Prueba 1.

25 La figura 2 es un gráfico que ilustra los resultados de la prueba de permeación de la piel in vitro del Ejemplo de Prueba 2.

La figura 3 es un gráfico que ilustra los resultados de la prueba de permeación de la piel in vitro del Ejemplo de Prueba 3.

La figura 4 es un gráfico que ilustra los resultados de una prueba para medir el nivel de donepecilo en la sangre de un conejo para una formulación de absorción transdérmica que contiene donepecilo.

30 **Modos para realizar la invención**

La formulación de absorción transdérmica que contiene donepecilo proporcionada por la presente invención se describirá ahora con más detalle.

35 El término "formulación de absorción transdérmica" en la presente invención se refiere a un parche adhesivo que incluye al menos un soporte y una composición adhesiva. Este término incluye parches de tipo depósito para uso externo que tienen una capa de almacenamiento de fármaco y parches de tipo matriz de una sola capa para uso externo.

40 Dado que los parches de tipo matriz para uso externo se pegan directamente a la piel mediante la composición adhesiva que tiene la fuerza autoadhesiva del parche y contiene el ingrediente activo, en comparación con los parches de tipo depósito para uso externo, los parches tipo matriz tienen propiedades de adhesión superiores así como mejores propiedades de absorción de fármaco.

La forma de la formulación de absorción transdérmica proporcionada por la presente invención no está particularmente limitada, siempre que la composición adhesiva incluya donepecilo disuelto en ella, y el donepecilo se libera a una velocidad farmacológicamente efectiva.

45 Típicamente, se forma una formulación de absorción transdérmica a partir de una capa adhesiva que contiene el fármaco (donepecilo) y un soporte laminado en la cara posterior de la capa adhesiva. Se prefiere que esta capa adhesiva tenga una fuerza autoadhesiva que pueda adherirse sobre un área superficial efectiva suficiente para el tratamiento en la superficie de la piel durante 24 horas o más. Sin embargo, si esto es difícil, también se puede usar una cubierta en forma de hoja que tenga un área superficial mayor que la capa que contiene el fármaco y que tenga una fuerza adhesiva.

La formulación de absorción transdérmica de la presente invención puede suministrar un fármaco estable sin problemas de adherencia disolviendo donepecilo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición adhesiva.

5 Los ejemplos del tipo de sal pueden incluir, pero no están particularmente limitados a, hidrocloruros, sulfatos, mesilatos, citratos, fumaratos, tartratos, maleatos y acetatos.

Por lo tanto, en la presente invención, el término donepecilo se refiere tanto a donepecilo como a una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la cantidad mezclada de donepecilo es, con base en el peso de la composición adhesiva total, de 5 a 30 % en peso, preferiblemente de 5 a 20 % en peso, y más preferiblemente de 10 a 20 % en peso.

10 La composición adhesiva de la presente invención incluye un polímero hidrófobo como la composición adhesiva que tiene una fuerza autoadhesiva.

El polímero hidrófobo es un polímero de caucho, más específicamente un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

15 La cantidad mezclada de este polímero es, en consideración de formar la capa adhesiva y suficiente permeabilidad, con base en el peso de la composición total de estos polímeros, de 5 a 90 % en peso, preferiblemente de 10 a 80 % en peso, y más preferiblemente de 10 a 70 % en peso.

La composición adhesiva en la formulación de absorción transdérmica proporcionada por la presente invención incluye un promotor de absorción. Los ejemplos de promotores de absorción que se pueden usar incluyen un éster de ácido graso, un alcohol más elevado y un tensioactivo.

20 Los ejemplos específicos del promotor de la absorción incluyen laurato de metilo, laurato de hexilo, citrato de trietilo, miristato de isopropilo (en adelante, "IPM"), miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, triacetina, lactato de cetilo, lactato de laurilo, salicilato de metilo, salicilato de glicol, salicilato de etilenglicol, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, triglicéridos de ácido graso de cadena media, alcohol laurílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol cetílico, monocaprilato de glicerina, monocaprinato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, lauromacrogol, HCO-60, laurato de dietanolamida, N-metil-2-pirrolidona, crotamitón, y sulfóxido de dimetilo. Los preferidos son citrato de trietilo, miristato de isopropilo, lactato de cetilo, alcohol oleílico, monooleato de sorbitán, monoestearato de polietilenglicol, lauromacrogol, N-metil-2-pirrolidona, y triacetina.

30 Entre estos, una formulación en la que un tipo o dos o más tipos seleccionados de miristato de isopropilo, lauromacrogol, alcohol laurílico y triacetina pueden exhibir altas propiedades de liberación de fármaco principal cuando se unen inicialmente, y excelentes propiedades de liberación sostenida de fármaco. En particular, con SIS siendo el polímero hidrófobo, los efectos son altos cuando se combinan con lauromacrogol, alcohol laurílico o triacetina.

35 En consideración de la permeabilidad suficiente del fármaco principal como una formulación de parche adhesivo, así como de la irritación de la piel tal como el enrojecimiento y el edema, se prefiere mezclar aproximadamente el 0,01 al 30 % en peso de dicho promotor de absorción con base en el peso de la composición total de la capa adhesiva. En particular, cuando se usa una combinación de SIS y un tipo o dos o más tipos seleccionados de triacetina, lauromacrogol y alcohol laurílico, la cantidad mezclada de estos promotores de absorción es preferiblemente de 1 a 10 % en peso, y más preferiblemente de 3 a 8 %.

40 Si la cantidad mezclada del promotor de absorción es inferior al 0,01 %, no se pueden obtener las propiedades de liberación del fármaco principal deseadas, mientras que si la cantidad mezclada es superior al 30 % en peso, ocurren los efectos indeseables, como el deterioro de las propiedades de la formulación o un aumento en irritación de la piel.

45 La composición adhesiva en la formulación de absorción transdérmica proporcionada por la presente invención también incluye un plastificante. El plastificante que se usa es la parafina líquida.

50 La cantidad mezclada del plastificante con base en la composición total de la capa adhesiva es, en consideración de suficiente permeabilidad de la piel y una fuerza cohesiva suficiente como una formulación de parche, de 10 a 70 % en peso, preferiblemente de 10 a 60 % en peso, más preferiblemente de 10 a 50 % en peso, e incluso más preferiblemente 10 a 30 % en peso.

Se mezcla una resina pegajosa en la capa adhesiva utilizada en la presente invención para ajustar la fuerza adhesiva de la formulación. Además, la resina pegajosa exhibe una acción para disolver donepecilo, de modo que la resina pegajosa también se usa para regular la solubilidad del donepecilo en el adhesivo.

Las resinas pegajosas que se usan son los ésteres de glicerina de colofonia hidrogenados. Desde las perspectivas de las propiedades de adhesión de la formulación y la solubilidad del donepecilo en la formulación, se selecciona un éster de glicerina de colofonia hidrogenada.

5 La cantidad mezclada de dicha resina pegajosa con base en la composición total de la composición adhesiva es, en consideración de la fuerza adhesiva suficiente como una formulación adhesiva e irritación en la piel cuando se despega, de 5 a 70 % en peso, preferiblemente de 5 a 60 % , y más preferiblemente 10 a 50 % en peso.

10 Dado que la formulación de absorción transdérmica que contiene donepecilo proporcionada por la presente invención es una formulación de absorción transdérmica de acción sistémica, la cristalización del fármaco principal durante el almacenamiento puede conducir a una disminución en el nivel de donepecilo en la sangre mientras el parche está adherido, lo que no es deseable. Por lo tanto, se prefiere que los cristales de donepecilo no se formen en la formulación incluso bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo. Sin embargo, debido a que la presente invención es una formulación que incluye un promotor de absorción transdérmico, es difícil mantener la homogeneidad de la base en un producto de almacenamiento a largo plazo, de modo que puede producirse la cristalización del fármaco principal debido a la creciente heterogeneidad de la base.

15 Por lo tanto, para una formulación de SIS, se han hecho intentos para aumentar la solubilidad del donepecilo haciendo que un éster de glicerina de colofonia hidrogenada funcione como un solubilizante de donepecilo, además de funcionar como una resina pegajosa. Sin embargo, cuando se agrega el éster de glicerina de colofonia hidrogenada en una cierta cantidad o más, se ve un deterioro en las propiedades de liberación del fármaco principal debido a que la solubilidad del donepecilo se vuelve demasiado alta. Por lo tanto, es esencial mezclar el éster de glicerina de colofonia hidrogenada en una proporción de mezcla apropiada.

20 Con base en las investigaciones realizadas por los presentes inventores, se encontró que la proporción de mezcla del éster de glicerina de colofonia hidrogenada y donepecilo en la formulación de absorción transdérmica que contiene donepecilo de la presente invención, debe ser éster de glicerina de colofonia hidrogenada/donepecilo, = 1,5 a 8, más preferiblemente 1,5 a 5, y aún más preferiblemente 2 a 4. Específicamente, si el éster de glicerina de colofonia/donepecilo hidrogenado es menor de 1,5, existe el riesgo de cristalización del fármaco principal en la formulación durante el almacenamiento debido a la baja solubilidad del donepecilo en la formulación, mientras que si esta proporción es superior a 8, las propiedades de liberación del fármaco principal se deterioran.

25 Además, también se encontró que existe una relación entre la cantidad mezclada de SIS y la cristalización de donepecilo en una formulación de SIS. Específicamente, mediante la inclusión de SIS, se suprime la movilidad de donepecilo en la formulación, lo que significa que se puede suprimir la cristalización del fármaco principal. Sin embargo, cuando está contenida una gran cantidad de SIS, esto también puede causar el deterioro de las propiedades de adhesión de la formulación.

30 Por el contrario, mezclando parafina líquida promueve la cristalización de donepecilo. Específicamente, mezclando parafina líquida, no solo se promueve la movilidad de donepecilo en la formulación, sino que dado que la parafina líquida tiene una baja solubilidad en donepecilo, se reduce la solubilidad de donepecilo en la formulación global. Sin embargo, la supresión de la cantidad mezclada de parafina líquida conduce a un deterioro en las propiedades de adhesión.

35 En vista de esta situación, la presente invención permite suprimir la cristalización del donepecilo sin dañar las propiedades de adhesión optimizando la proporción de mezcla entre la parafina líquida y el SIS.

40 Específicamente, la proporción de mezcla entre SIS y parafina líquida en la presente invención es SIS/parafina líquida = 0,7 a 1,5, y preferiblemente 0,8 a 1,5. Si la SIS/parafina líquida es inferior a 0,7, la cantidad mezclada de parafina líquida es excesiva, de modo que puede producirse cristalización de donepecilo durante el almacenamiento a largo plazo. Por otro lado, si la SIS/parafina líquida es más de 1,5, ya que el contenido SIS es demasiado alto, esto puede causar el deterioro de la fuerza adhesiva.

45 La formulación de absorción transdérmica proporcionada por la presente invención puede usar opcionalmente un antioxidante, un agente de relleno, un agente de entrecruzamiento, un conservante y un absorbente de UV.

Los ejemplos preferidos del antioxidante incluyen tocoferoles y derivados éster del mismo, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno (en lo sucesivo, "BHT") y butilhidroxianisol.

50 Los ejemplos preferidos del agente de relleno incluyen carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (por ejemplo, silicato de aluminio y silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc, óxido de titanio y dióxido de silicio.

55 Los ejemplos preferidos del agente de entrecruzamiento incluyen resinas termoendurecibles tales como resinas amino, resinas fenólicas, resinas epoxi, resinas alquídicas y poliésteres insaturados, agentes de entrecruzamiento orgánicos tales como compuestos de isocianato y compuestos de bloque de isocianatos, y agentes de entrecruzamiento inorgánicos tales como metales o compuestos metálicos.

Los ejemplos preferidos del conservante incluyen paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de propilo y paraoxibenzoato de butilo.

5 Los ejemplos preferidos del absorbente de UV incluyen derivados del ácido p-aminobenzóico, derivados del ácido antranílico, derivados del ácido salicílico, compuestos de aminoácidos, derivados de dioxano, derivados de cumarina, derivados de imidazolina y derivados de pirimidina.

El antioxidante, el agente de relleno, el agente de entrecruzamiento, el conservante y el absorbente de UV se pueden mezclar en una cantidad de preferiblemente 10 % en peso o menos, más preferiblemente 5 % en peso o menos, y lo más preferiblemente 2 % en peso o menos, con base en el peso de composición total de la capa adhesiva en la formulación.

10 La formulación de absorción transdérmica de la presente invención que tiene una composición tal como la descrita anteriormente puede producirse por cualquier procedimiento. Los ejemplos del procedimiento incluyen un procedimiento comúnmente denominado como un "procedimiento de fusión en caliente", en el que una composición de base que contiene un fármaco se calienta para disolverse, la composición de base disuelta se recubre sobre una película de liberación o un soporte y luego el objeto resultante se une a un soporte o una película de liberación; y un
15 procedimiento comúnmente denominado como un "procedimiento de disolvente", en el que el componente de base que contiene el fármaco se disuelve en un disolvente tal como tolueno, hexano y acetato de etilo, la mezcla resultante se extiende sobre una película de liberación o un soporte, el disolvente se elimina por secado, y luego el objeto resultante se une a un soporte o una película de liberación.

20 El soporte para la formulación de absorción transdérmica de la presente invención puede ser un soporte elástico o no elástico. Por ejemplo, el soporte se puede seleccionar de entre telas no tejidas, poliuretano, poliéster, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polietileno, tereftalato de polietileno (en lo sucesivo, "PET") y lámina de aluminio y un material compuesto de estos ejemplos.

25 Además, la película de liberación no está particularmente limitada, siempre que la capa de adhesivo esté protegida y el medicamento antidemencia donepecilo incluido no se altere hasta que la formulación de absorción transdérmica se aplique sobre la piel, y siempre que la película esté recubierta con silicio de modo que puede despegarse fácilmente.

Los ejemplos específicos incluyen película de polietileno recubierta de silicio, película de tereftalato de polietileno o película de polipropileno.

30 La formulación de absorción transdérmica así preparada de la presente invención se prepara disolviendo el ingrediente activo donepecilo en una base de parche adhesivo en el que se mezclan un polímero hidrófobo, un promotor de absorción y los diversos aditivos descritos anteriormente. Con esta formulación, se muestran los excelentes efectos de un rápido aumento en el nivel de donepecilo en la sangre después de la administración y el mantenimiento de un nivel sanguíneo efectivo durante mucho tiempo.

Ejemplos

35 La presente invención se describirá ahora con más detalle usando los siguientes ejemplos de la invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos, y la presente invención puede modificarse de forma variada dentro del alcance técnico de la invención. Además, en los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, "%" significa "% en peso".

Ejemplo 1 (solo para comparación y/o referencia)

40

(Fórmula)	
SIS	15 %
Parafina Líquida	24 %
BHT	1 %
Éster de glicerina de colofonia hidrogenada	35 %
Triacetina	5 %
Donepecilo	20 %
Cantidad Total	100 %

Primero, el donepecilo se disolvió en una solución mixta de triacetina y tolueno. Luego, los componentes restantes disueltos en tolueno se agregaron a la mezcla. A continuación, la mezcla se recubrió sobre una película de liberación, y el tolueno se eliminó luego por secado. La película de liberación recubierta se unió entonces a un soporte de película de PET para obtener la formulación de absorción transdérmica.

5 **Ejemplos 2 a 10**

Usando las mezclas que se muestran en la siguiente Tabla 1, las formulaciones de absorción transdérmica de los Ejemplos 2 a 10, con los Ejemplos 4, 9 y 10 siendo ejemplos de la presente invención y los Ejemplos 2, 3 y 5 a 8 siendo solo para comparación y/o referencia, se obtuvieron en base al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 como se describió anteriormente.

10

[Tabla 1]

Componente	Ejemplo									
	1 ^(*)	2 ^(*)	3 ^(*)	4	5 ^(*)	6 ^(*)	7 ^(*)	8 ^(*)	9	10
SIS	15	16	15	17	15	15	15	16	17	17
Parafina Líquida	24	23	24	23	24	24	24	23	23	21
BHT	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
éster de glicerina de colofonia hidrogenada	35	35	35	34	35	35	35	35	34	34
Triacetina	5									5
Citrato de Trietilo		5								
Miristato de Isopropilo			5							
Lactato de Cetilo				5						
monolaurato de polietilenglicol					5					
Monooleato de Sorbitán						5				
Lauromacrogol							5			
Alcohol oleílico								5		
N-metil-2-pirrolidona									5	2
Donepecilo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
(*) solo para comparación y/o referencia										

Ejemplo comparativo 1

Se preparó una formulación de absorción transdérmica como el Ejemplo Comparativo 1 de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que no se añadió el promotor de absorción (triacetina).

15 Además, las etapas de producción fueron las mismas que en el Ejemplo 1.

Ejemplos 11 a 21

5 Usando las mezclas que se muestran en la siguiente Tabla 2, las formulaciones de absorción transdérmica de los Ejemplos 11 a 21 se obtuvieron en base al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que la cantidad mezclada de donepecilo y las cantidades combinadas de triacetina, lauromacrogol y alcohol laurílico como el promotor de absorción se cambiaron.

[Tabla 2]

Componente	Ejemplo										
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
SIS	22	22	17	17	22	22	22	22	22	22	22
Parafina Líquida	17	22	17	19,5	17	22	16	21	27	17	21
BHT	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
éster de glicerina de colofonia hidrogenada	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Triacetina	5	5	5	7,5							
Lauromacrogol					5	5	5	1			
Alcohol laurílico									5	5	1
Dióxido de Silicona							1				
Donerecilo	15	10	20	15	15	10	15	15	5	15	15
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Ejemplo 22 (solo para comparación y/o referencia)**(Fórmula)**

Adhesivo Acrílico (DURO-TAK 87-2287, fabricado por Henkel Corp.)	70 %
IPM	10 %
Donepecilo	20 %
<hr/>	
Cantidad Total	100 %

10 La formulación de absorción transdérmica del Ejemplo 22 se obtuvo en base a la fórmula descrita anteriormente usando un adhesivo acrílico.

15 Específicamente, el donepecilo, el IPM y el adhesivo acrílico se mezclaron a fondo en un disolvente (acetato de etilo). La mezcla resultante se recubrió sobre una película de liberación, y el acetato de etilo se eliminó luego por secado. La película de liberación recubierta se unió entonces a un soporte de película de PET para obtener la formulación de absorción transdérmica.

Ejemplos 23 a 25 (solo para comparación y/o referencia)

Las formulaciones de absorción transdérmica de los Ejemplos 23 a 25 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 22 con base en las fórmulas mostradas en la Tabla 3 a continuación.

Ejemplo 26 (solo para comparación y/o referencia)

(Fórmula)

Caucho de Silicona (BIO-PSA 4601, fabricado por Dow Corning Corp.)	75 %
Triacetina	5 %
Donepecilo	20 %
<hr/>	
Cantidad Total	100 %

5 El donepecilo, la triacetina y el caucho de silicona se mezclaron a fondo en un disolvente (acetato de etilo). La mezcla resultante se recubrió sobre una película de liberación, y el acetato de etilo se eliminó luego por secado. La película de liberación recubierta se unió entonces a un soporte de película de PET para obtener la formulación de absorción transdérmica del Ejemplo 26.

Ejemplo comparativo 2

Se preparó una formulación de absorción transdérmica como el ejemplo comparativo 2 de la misma manera que en el Ejemplo 22, excepto que no se añadió el promotor de absorción (IPM).

Las etapas de producción fueron las mismas que en el Ejemplo 22.

10 Las fórmulas para los Ejemplos 22 a 26 y el ejemplo comparativo 2 se muestran colectivamente en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Componente	Ejemplo					Ejemplo Comparativo
	22 ^(*)	23 ^(*)	24 ^(*)	25 ^(*)	26 ^(*)	2
Adhesivo Acrílico	70	56	52	64		80
Caucho de Silicona					75	
SIS			5			
IPM	10	30	30	10		
Rauromacrogol				10		
Triacetina					5	
Donepecilo	20	14	13	16	20	20
Total	100	100	100	100	100	100
(*) solo para comparación y/o referencia						

Ejemplo de prueba 1: prueba de permeabilidad de la piel en ratas sin pelo

15 Para investigar las propiedades de liberación de fármaco de donepecilo para una formulación de SIS, particularmente las propiedades de liberación de donepecilo desde inmediatamente después de la administración hasta cuando el parche se une inicialmente, se llevó a cabo una prueba de permeabilidad in vitro en ratas usando las respectivas formulaciones de absorción transdérmica de los Ejemplos 1 a 9 y el ejemplo comparativo 1.

Procedimiento

20 Se desprendió la piel abdominal de una rata sin pelo y se hizo que el lado de la dermis le hiciera frente al lado de la capa receptora. El lado interno se impregnó con solución salina regulada con fosfato, y el agua tibia a 37 °C se sometió a reflujo a través de una camisa de agua.

Las formulaciones de prueba respectivas se cortaron en forma circular (1,54 cm²) y se pegaron en la piel extirpada. La solución del receptor se muestreó a lo largo del tiempo, y la rata de permeación de la piel (µg/cm²/hr) en un estado constante (8 a 10 horas después de comenzar la prueba) se calculó midiendo la cantidad de impregnación de donepecilo con base en cromatografía líquida de alto rendimiento.

5 Resultados

Los resultados se muestran en la figura 1.

Con base en los resultados mostrados en la figura 1, se confirmó que las formulaciones de los Ejemplos 1 a 9 exhiben propiedades de liberación de fármaco más rápidas que la formulación del ejemplo comparativo 1.

Ejemplo de prueba 2: prueba de permeabilidad de la piel en ratas

- 10 Para investigar las propiedades de liberación de fármaco de donepecilo para una formulación de SIS, particularmente las propiedades de liberación de donepecilo desde inmediatamente después de la administración hasta cuando el parche se une inicialmente, se llevó a cabo un ensayo de permeabilidad in vitro en ratas usando las respectivas formulaciones de absorción transdérmica de los Ejemplos 11 a 13, 15 a 18, 20 y 21.

Procedimiento

- 15 Se desprendió la piel abdominal de una rata sin pelo y se hizo que el lado de la dermis hiciera frente el lado de la capa receptora. El lado interno se impregnó con solución salina regulada con fosfato, y el agua tibia a 37 °C se sometió a reflujo a través de una camisa de agua.

- 20 Las formulaciones de prueba respectivas se cortaron en forma circular (1,54 cm²) y se pegaron en la piel extirpada. La solución del receptor fue muestreada a lo largo del tiempo, y la rata de permeación de la piel (µg/cm²/hr) en un estado constante (12 a 24 horas después de comenzar la prueba) se calculó midiendo la cantidad de impregnación de donepecilo con base en cromatografía líquida de alto rendimiento.

Resultados

Los resultados se muestran en la figura 2.

- 25 Con base en los resultados mostrados en la figura 2, se confirmó que las formulaciones de los ejemplos respectivos muestran propiedades de liberación rápida de fármacos. Este punto también se puede confirmar comparando la rata de permeación de la piel con el Ejemplo Comparativo 1 del Ejemplo de Prueba 1.

Ejemplo de prueba 3: prueba de permeabilidad de la piel en ratas

- 30 Para investigar las propiedades de liberación de fármaco de donepecilo, para una formulación acrílica, particularmente, las propiedades de liberación de donepecilo desde inmediatamente después de la administración hasta cuando el parche se une inicialmente, se llevó a cabo una prueba de permeabilidad in vitro en ratas usando las respectivas formulaciones de absorción transdérmica de Ejemplos 23 a 25 y el ejemplo comparativo 2.

Procedimiento

- 35 La piel abdominal se desprendió de una rata Wistar cuyo pelo se había eliminado, y se hizo que el lado de la dermis hiciera frente al lado de la capa receptora. El lado interno se impregnó con solución salina regulada con fosfato, y el agua tibia (37 °C) se sometió a reflujo a través de una camisa de agua.

- 40 Las formulaciones de prueba respectivas se cortaron en forma circular (1,54 cm²) y se pegaron en la piel extirpada. Se tomó una muestra de la solución del receptor a lo largo del tiempo, y se calculó la rata de permeación de la piel (µg/cm²/hr) en un estado constante (12 a 24 horas después de comenzar la prueba) midiendo la cantidad de permeación de donepecilo con base en cromatografía líquida de alto rendimiento.

Resultados

Los resultados se muestran en la figura 3.

Se confirmó que las formulaciones de los ejemplos respectivos muestran propiedades de liberación de fármaco más rápidas que la formulación del ejemplo comparativo 3.

45 Ejemplo de prueba 4: prueba de medición del nivel de sangre en el conejo

Se llevó a cabo una prueba para medir el nivel de donepecilo en el plasma de un conejo usando las formulaciones de absorción transdérmica del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1 (cantidad de administración de fármaco 70 mg, respectivamente).

Cada uno de los parches adhesivos (formulaciones de absorción transdérmica) se pegó en la región posterior de un conejo donde se había quitado el pelo, se recolectó sangre a lo largo del tiempo y se midió el nivel de donepecilo en el plasma con base en LC-MS.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

- 5 Con base en los resultados, se confirmó que el parche adhesivo (formulación de absorción transdérmica) del ejemplo 1 puede liberar un fármaco de manera más sostenible que el parche adhesivo (formulación de absorción transdérmica) del ejemplo comparativo 1.

Ejemplo de prueba 5: prueba de estabilidad de formulación

- 10 Se llevó a cabo la siguiente prueba de estabilidad en una muestra de cada una de las formulaciones de absorción transdérmica de los ejemplos 1, 3, 7, 11, 17, 23 y 24, que se habían almacenado durante 1 mes en condiciones de almacenamiento de 60 °C. Estos resultados se muestran en la Tabla 4.

Los ítems de prueba fueron los siguientes.

(1) Observación de la presencia o ausencia de precipitación cristalina en la superficie de la formulación

- 15 Cada una de las formulaciones almacenadas se observó en cuanto a la presencia o ausencia de precipitación cristalina en la superficie de la formulación visualmente y con un microscopio (x 450).

La evaluación se realizó de la siguiente manera.

×: la precipitación cristalina podía confirmarse visualmente.

Δ: la precipitación cristalina podía confirmarse con un microscopio.

○: La precipitación cristalina no pudo confirmarse.

- 20 (2) Prueba principal de estabilidad de fármacos

El nivel de fármaco en las formulaciones de los Ejemplos 11, 17, 23 y 24, en el que no se observó precipitación cristalina en las formulaciones almacenadas, se midió mediante cromatografía líquida y la proporción residual del fármaco (frente al % inicial) de cada formulación después del almacenamiento se calculó en base al contenido de donepecilo en cada formulación antes del almacenamiento como un valor inicial (100 %).

- 25 (3) Prueba de estabilidad de liberación del fármaco principal

Se llevó a cabo una prueba de liberación de las formulaciones de los ejemplos 11, 17, 23 y 24, en las que no se observó precipitación cristalina en las formulaciones almacenadas, usando un procedimiento del Aparato de Liberación de Fármaco 6 (Cilindro) de USP para determinar la rata de liberación de donepecilo por cromatografía líquida.

- 30 Tabla 4: Resultados de la prueba de estabilidad para cada formulación

[Tabla 4]

	Ejemplo						
	1 ^(*)	3 ^(*)	7 ^(*)	11	17	23 ^(*)	24 ^(*)
Precipitación Cristalina	Δ	Δ	Δ	○	○	○	○
Contenido del fármaco principal (vs. % Inicial)	-	-	-	98,4	100,2	97,3	99,9
Propiedades de liberación (vs. % Inicial)	-	-	-	100≥	92,3	100≥	100≥
(*) solo para comparación y/o referencia							

En cada una de las formulaciones almacenadas, no hubo precipitación de cristales que pudieran confirmarse visualmente. En particular, en los ejemplos 11, 17, 23 y 24, respectivamente, la precipitación cristalina no se observó incluso bajo observación con un microscopio.

Además, el contenido del fármaco principal, y las propiedades de liberación de las formulaciones respectivas de los ejemplos 11, 17, 23 y 24 no se deterioraron sustancialmente, y se encontró así que éstas eran formulaciones de absorción transdérmica que exhibían una excelente estabilidad.

Ejemplo de prueba 6: prueba de irritación primaria de piel de conejo.

5 La irritación primaria de la piel de los ejemplos 11, 13, 18 a 21, 23 y 24, y un parche adhesivo antidemencia disponible comercialmente (rivastigmina, 9,6 mg de contenido) como agente de control, se probó con base en el procedimiento Draize usando un conejo.

10 Cada formulación de prueba se adhirió durante 24 horas en una piel sana en la espalda del conejo y en piel dañada. Las condiciones de la piel se determinaron visualmente 1 hora, 24 horas y 48 horas después de despegar el parche en base a los criterios de determinación mostrados en la Tabla 5, y se calculó un índice de estimulación de cada una de las formulaciones de prueba.

Los criterios de determinación del índice de estimulación se muestran en la Tabla 5, y los resultados de la medición se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 5]

Criterios de Determinación			
Eritema & Formación de Costra	Puntuación	Formación de Edema	Puntuación
Sin Eritema	0	Sin Edema	0
Eritema Ligero	1	Edema muy ligero	1
Eritema Claro	2	Ligero Edema	2
Eritema Medio a Fuerte	3	Edema Medio	3
Desde Eritema Fuerte a Formación Ligera de Costra	4	Edema Fuerte	4

15 (1) El índice de estimulación se determinó con base en la siguiente fórmula.

$$\text{Índice de estimulación (SI)} = [\text{Suma de la Puntuación Total de 1 y 48 horas después del despegue}] / 4$$

(2) La evaluación de la irritación con base en el índice de estimulación obtenido se realizó de la siguiente manera:

Evaluación de la irritación

- SI = 0: Sin irritación
- 0 < SI < 2: Débil irritación
- 2 ≤ SI < 5: Irritación de nivel medio
- 5 ≤ SI: Fuerte irritación

20

[Tabla 6]

Formulación de prueba	Ejemplo								Fármaco de Control
	11	13	18	19	20	21	23 ^(*)	24 ^(*)	
Índice de estimulación (SI)	2,9	3,0	3,0	3,0	3,0	2,8	2,5	2,5	3,3
(*) solo para comparación y/o referencia									

Con base en los resultados anteriores, podría confirmarse que la formulación de absorción transdérmica de la presente invención es una formulación altamente segura que es tan segura como o más segura que un parche adhesivo antidemencia disponible comercialmente.

Aplicabilidad industrial

- 5 De acuerdo con la formulación de absorción transdérmica que contiene donepecilo proporcionada por la presente invención, el donepecilo, que es el ingrediente activo, se puede absorber de manera eficiente en la circulación sanguínea a través de la piel.

- 10 Además, se pueden evitar los efectos secundarios en el sistema digestivo que se observan en la administración oral y los efectos secundarios en el sistema nervioso que pueden ser causados por un aumento repentino en el nivel de la sangre. Además, la formulación es particularmente efectiva como una formulación para uso externo que está destinada para la administración a largo plazo de donepecilo, y puede arrojar luz sobre el tratamiento de la demencia.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de absorción transdérmica que puede obtenerse disolviendo donepecilo, que es un ingrediente activo, en una base de parche adhesivo que contiene un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un éster de glicerina de colofonia hidrogenado, parafina líquida y un promotor de absorción, en la que,
- 5 (a) una proporción de mezcla entre el éster de glicerina de colofonia hidrogenado y el donepecilo es éster de glicerina de colofonia hidrogenado/donepecilo = 1,5 a 8, y
- (b) una proporción de mezcla entre el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y la parafina líquida es copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno/parafina líquida = 0,7 a 1,5.
- 10 2. La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una cantidad mezclada del promotor de absorción es de 1 a 10 % en peso.
3. La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, que se puede obtener disolviendo del 5 al 30 % en peso de donepecilo en la base del parche adhesivo que contiene de 5 a 90 % en peso del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, de 5 a 70 % en peso del éster de glicerina de colofonia hidrogenado, de 10 a 70 % en peso de parafina líquida y de 1 a 10 % en peso del promotor de absorción.
- 15 4. La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el promotor de absorción es un tipo o dos o más tipos seleccionados entre alcohol laurílico, citrato de trietilo, miristato de isopropilo, lactato de cetilo, alcohol oleico, monooleato de sorbitán, monoestearato de polietilenglicol, lauromacrogol, N-metil-2-pirrolidona y triacetina.
- 20 5. La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el promotor de absorción es un tipo o dos o más tipos seleccionados de alcohol laurílico, miristato de isopropilo, lauromacrogol y triacetina.
6. La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el promotor de absorción es un tipo o dos o más tipos seleccionados de alcohol laurílico, lauromacrogol y triacetina.
- 25 7. La formulación de absorción transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, que se puede obtener disolviendo de 5 a 30 % en peso de donepecilo en la base de parche adhesivo que contiene de 5 a 90 % en peso del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, de 5 a 70 % en peso del éster de glicerina de colofonia hidrogenado y de 10 a 70 % en peso de parafina líquida.

Fig. 1

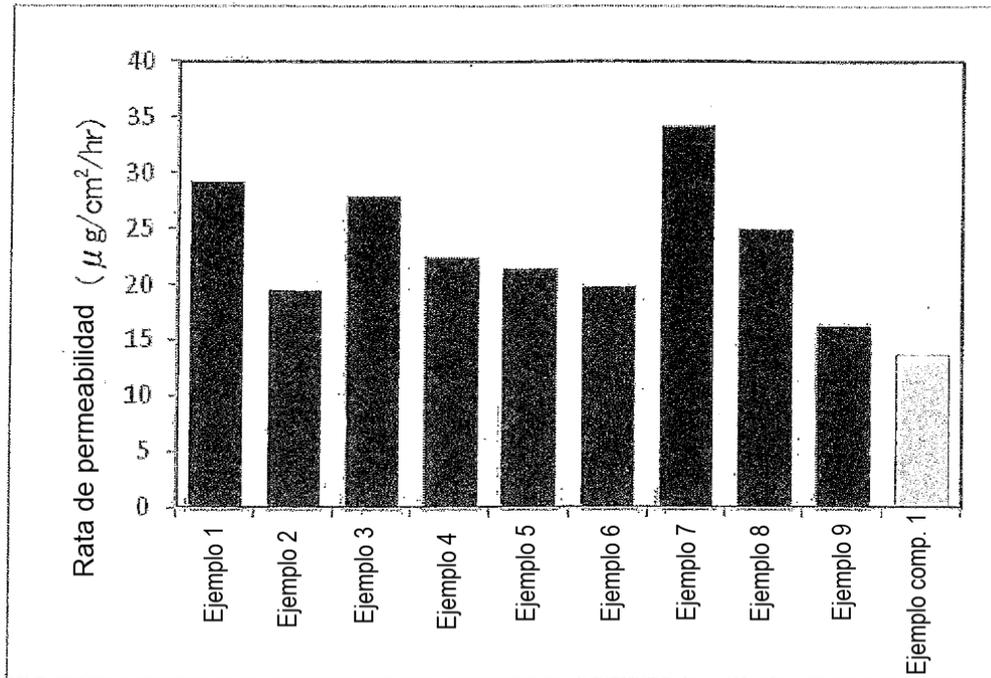


Fig. 2

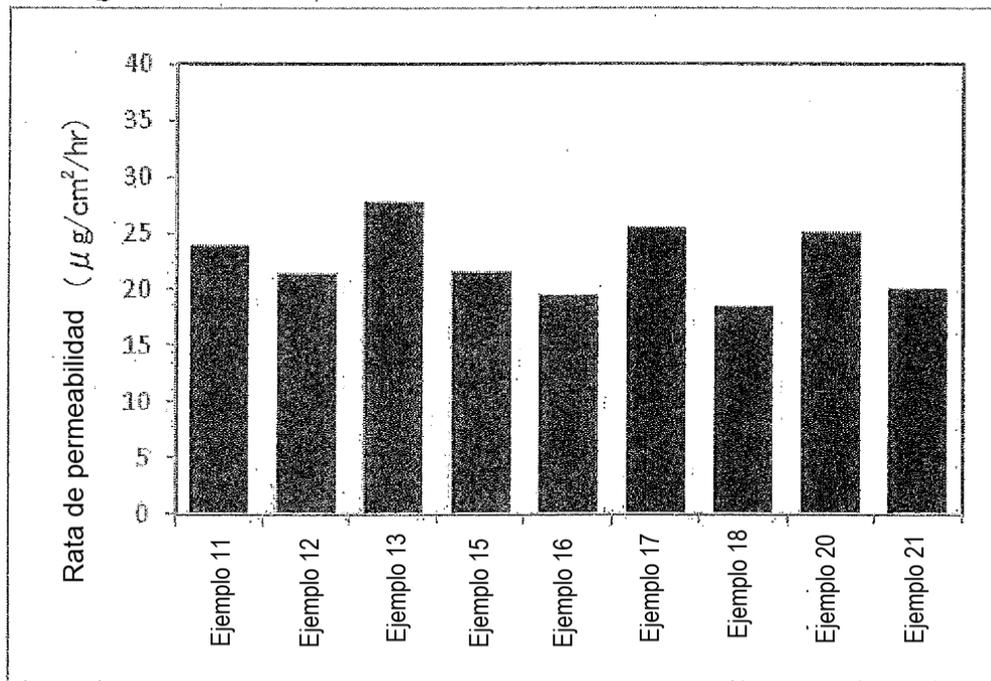


Fig. 3

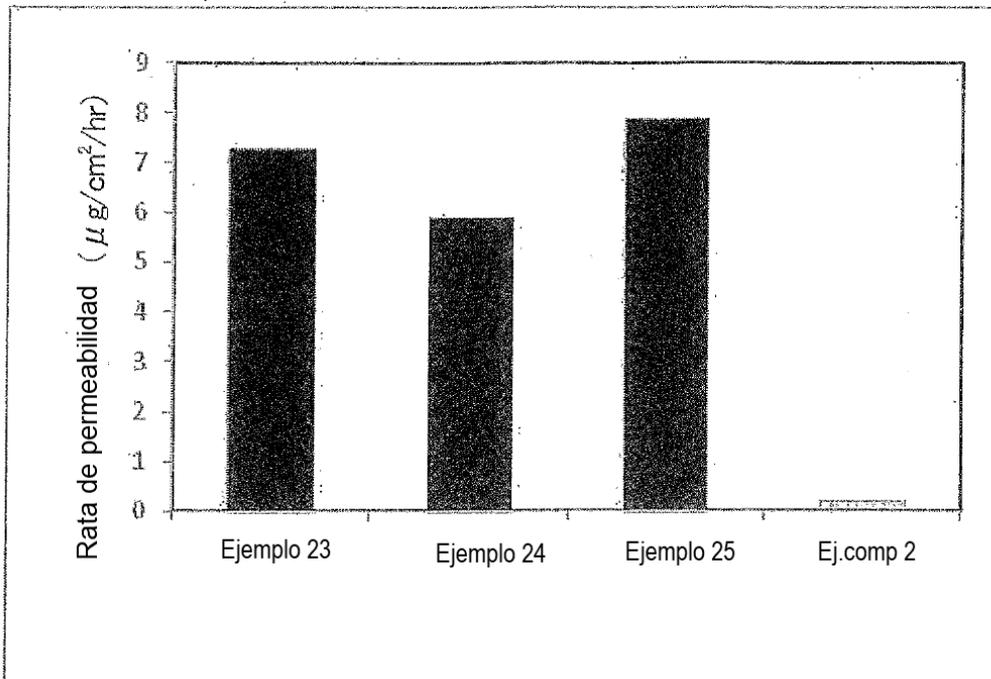


Fig. 4

