

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 913**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/20	(2006.01)
A61K 47/22	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)
A61K 9/70	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2011 PCT/US2011/057080**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12058091**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2011 E 11836886 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2632463**

54 Título: **Composiciones de aripiprazol y métodos para su administración transdérmica**

30 Prioridad:

28.10.2010 US 407591 P

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

13.07.2018

73 Titular/es:

**AEQUUS PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2820-200 Granville Street
Vancouver, BC V6C 1S4, CA**

72 Inventor/es:

**PLAKOGIANNIS, FOTIOS, M. y
HOSSAIN, MUHAMMED, ANWAR**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 675 913 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 de aripiprazol y métodos para su administración transdérmica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de administración transdérmica de composiciones farmacéuticas, que tienen un rendimiento aceptable in vitro y una buena biodisponibilidad. En particular, las composiciones farmacéuticas transdérmicas de la presente invención incluyen líquidos o geles de aripiprazol en una forma de dosificación de parche.

Antecedentes de la invención

10 El aripiprazol (ARPZ) es el primero de una nueva clase de antipsicóticos atípicos (tercera generación). Bioquímicamente, ARPZ es un agonista parcial de la familia D2 de receptores de dopamina^{1,2}. Es activo contra los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.^{3,4} ARPZ es un derivado de quinolinona, polvo cristalino blanco, prácticamente insoluble en agua, con un bajo punto de fusión (135-140 °C), MW 448,38 g/mol y coeficiente de partición de 4.54.

15 La siguiente técnica anterior describe otros ejemplos de sistemas de administración transdérmica de aripiprazol. El documento US2004/170672 A1 describe parches transdérmicos que comprenden aripiprazol que contiene, por ejemplo, un potenciador de la permeación (por ejemplo, Brij 30), propanodiol y adhesivo de silicona. El documento WO2007/035348 A2 describe composiciones farmacéuticas que comprenden aripiprazol nanoparticulado y al menos un estabilizador de superficie. La composición se formuló para un intervalo de usos, incluida la administración tópica. Sin embargo, ninguna de las técnicas anteriores describe una combinación de solventes como se describe en la presente invención para proporcionar una buena permeación de la piel.

20 Descripción de la invención

Para que la invención pueda entenderse más completamente, se describirá ahora, a modo de ejemplo solamente, y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra el efecto de la concentración de fármaco sobre el flujo de ARPZ a través de la membrana de celulosa a partir de 0.5% de Carbopol 971 Gel Systems;

25 La figura 2 muestra la cantidad acumulada de 5% de ARPZ permeado a través de la piel de cadáver del 0.5% de Carbopol Gel Systems,

La figura 3 muestra la cantidad acumulada de fármaco impregnado a través de la piel de cadáver humano a partir de ARPZ al 5% en 0.5% de Carbopol Gel Systems con potenciadores (ácidos grasos).

Ejemplo

30 ARPZ es prácticamente insoluble en agua y se ha formulado como una forma de dosificación líquida y en gel (Tabla 1). Todos los valores informados están en porcentaje de peso/volumen (P/V)

TABLA 1: Composición de formulación de líquido y gel de aripiprazol (5% P/V)

	P/V	P/V
N-metil-2-pirolidona (NMP)	40 %	40 %
Dimetil sulfóxido (DMSO)	40 %	40%
Alcohol etílico	15 %	15%
Carbopol 971P		0.5 %
Agua	5 %	4.5%
Total	100.00 %	100.00%

Se usó un diseño de mezcla óptimo de experimentos para seleccionar los niveles de las variables de formulación. Se predijo que la composición óptima de una formulación líquida de ARPZ al 1% P/V al 20% P/V tenía NMP al 40%, DMSO al 40%, alcohol al 15% y agua al 5% (Tabla 1). La formulación en gel debe contener un agente gelificante en el intervalo de aproximadamente 0.1% a 5% P/V y la composición de APRZ óptima debe estar en el intervalo de aproximadamente 1% P/V a 20% P/V con aproximadamente 0.5% P/V del agente gelificante. Por lo tanto, se predijo que la formulación en gel tendría NMP de 40%, DMSO de 40%, alcohol de 15%, Carbopol 971 de 0.5% y agua 4.5% (Tabla 1). Sin embargo, la tabla 2 enumera otras combinaciones que también podrían producir formulaciones exitosas de ARPZ líquido y en gel.

10 TABLA 2. Intervalos de concentración de N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), alcohol etílico y agua en la formulación de aripiprazol líquido. La formulación 4 describe la invención. Los ejemplos 1-3 y 5-12 en la tabla 2 no entran dentro del alcance de la invención.

Formulación	NMP	DMSO	Alcohol	Agua
1.	50	50	—	----
2.	40	40	20	----
3.	40	40	----	20
4.	40	40	15	5
5.	40	40	10	10
6.	40	40	5	15
7.	30	30	20	20
8.	30	30	30	10
9.	30	40	25	5
10.	40	30	25	5
11.	45	45	10	0
12.	45	40	10	5

Aparte de estos componentes, se pueden usar otros solventes conocidos para los expertos en el arte apropiados para su uso en la presente invención para preparar la formulación líquida, y combinaciones de los mismos, que incluyen, pero no se limitan a, alcoholes tales como, pero no se limitan a (metilo, etilo, butilo, propilo, isopropilo, miristato de isopropilo, etc.), glicoles tales como, pero no se limitan a (propileno, polietileno, glicerina, etc.) aceites minerales, aceites vegetales y otros.

Ejemplo

Se evaluó el efecto de los agentes gelificantes y su concentración sobre la permeación de ARPZ a través de membranas artificiales y piel de cadáver humano y se muestran dos gráficos característicos en las figuras 1 y 2. La composición óptima deseada de la formulación en gel ARPZ contiene 0.5% P/V de Carbopol 971. ARPZ se puede gelificar mediante agentes gelificantes, que incluyen pero no se limitan a, polímeros naturales (tales como agar, ácido alginico y derivados, cassia tora, colágeno, gelatina, goma gellum, goma guar, pectina, potasio o carragenano de sodio, tragacanto, xantano, etc.), polímeros semisintéticos (tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.) polímeros sintéticos (tales como polímeros de carboxivinilo o carbómeros: carbopol 940, carbopol 934, carbopol 971, poloxámero, poliácridamida, alcohol polivinílico, polietileno y sus copolímeros, etc.) y arcillas (tales como silicatos, etc.). Además, aparte de las membranas de celulosa, ARPZ se puede evaluar con otras membranas artificiales que incluyen pero no se limitan a membranas de silicona (polidimetilsiloxano), membranas recubiertas con liposoma, membranas líquidas con soporte sólido, membranas de organogel de lecitina y otras. Además de las formulaciones en gel de ARPZ, se pueden usar otras formas de dosificación que incluyen, pero no se limitan a, ungüentos, cremas, emulsiones, liposomas, etc.

Con referencia ahora a la figura 1, se muestra el efecto de la concentración de fármacos sobre el flujo de ARPZ a través de la membrana de celulosa a partir de 0.5% de Carbopol 971 Gel Systems.

Con referencia también a la figura 2, se muestra la cantidad acumulada de 5% de ARPZ permeado a través de la piel de cadáver a partir del 0.5% de Carbopol Gel Systems. La línea inferior muestra un ejemplo.

Ejemplo

5 Se evaluó el efecto de potenciadores sobre el flujo de ARPZ a través de piel de cadáver humano y se muestra en la figura 3. La composición óptima deseada de la formulación en gel ARPZ contenía ácido láurico y mirístico. Además del potenciador ácido láurico y mirístico, la administración transdérmica de ARPZ se puede ver influenciada por los potenciadores que incluyen, pero no se limitan a, agua, sulfóxidos y sustancias químicas similares, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMAC), dimetilformamida (DMF), decimetilsulfóxido (DCMS), etc., azona, pirrolidonas N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona (2p), etc., ésteres de ácidos grasos (etanoato de butilo, etanoato de etilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmito de isopropilo, etanoato de metilo, etc.), grasos ácidos (cáprico, caprílico, láurico, oleico, mirístico, linoleico, esteárico, palmítico, etc.), alcoholes, alcoholes grasos y glicoles (metanol, dodecanol, propilenglicoles, glicerol, etc.), urea, aceites esenciales, terpenos y terpenoides (limoneno, timol, cineola, etc.), liposomas, niosomas, transferomas, etanosomas, etc.

15 Con referencia ahora a la figura 3, se muestra la cantidad acumulada de fármaco impregnado a través de piel de cadáver humano a partir de 5% de ARPZ en 0.5% de Carbopol Gel Systems con potenciadores (ácidos grasos).

Ejemplo

20 Se evaluaron los efectos del pH sobre la permeación de ARPZ a través de piel de cadáver humano y se muestra un gráfico característico en la figura 2. La composición óptima preferida de la formulación transdérmica en gel de ARPZ tenía un pH en el intervalo de aproximadamente 6 a 7. Aparte de estos valores óptimos de pH, la administración transdérmica de ARPZ puede estar influenciada por valores de pH fuera del intervalo preferido, pero en menor medida. De este modo, la presente invención se puede conseguir todavía fuera del intervalo de pH preferido de aproximadamente 6 a 7, dependiendo de las circunstancias de uso.

25 Los sistemas de este descubrimiento pueden administrar ARPZ a un flujo entre 50 mcg/ch-2. h y 800 mcg/ch-2.h, que puede producir los niveles sanguíneos de ARPZ terapéuticos requeridos. La velocidad de flujo se puede cambiar modificando parámetros tales como concentración inicial de ARPZ, área de superficie del parche, pH de la formulación, composición del vehículo, tipo y composición de potenciador, etc., de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

30 El resultado terapéutico óptimo requiere no solo una selección apropiada de fármacos sino también una administración efectiva de fármacos. El cumplimiento de los fármacos sicotrópicos con los rigurosos horarios regulares de medicamentos es de gran importancia. En muchos casos, la administración oral de agentes psicotrópicos se considera un sistema de entrega menos que óptimo debido al incumplimiento del paciente⁵. La administración transdérmica de fármacos psicotrópicos, especialmente con una duración prolongada de la acción, sería valiosa para aumentar el cumplimiento de la medicación, especialmente en la población geriátrica. Además, las ventajas potenciales de la administración transdérmica de ARPZ son las siguientes: falta de efecto de primer paso hepático; eliminando el potencial de sobredosificación o subdosificación; permitiendo la flexibilidad de terminar la administración del fármaco simplemente eliminando el parche; proporcionar un régimen terapéutico simplificado, ayudando así a la conformidad de la medicación en la población geriátrica.

Referencias

40 1. Inoue,T., Domae,M.,Yamada,K.,and Furukawa,T. Effects of the novel antipsychotic agent 7-([4-2,3-dichlorophenyl-1-piperazinyl] b Neurotyloxyo-3,4-dihydro2 (1H) -quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary. J.Pharmacol. Exp. Ther. 1996;277(1):137-143.

2. Burris,K.D., Moiski,T.F., Ryan,E., Xu,C., Tottori,K., Kikuchi,T., Yocca,F.D, and Molinoff,P.B. Aripiprazole is a high affinity partial agonist at human D2 dopamine receptors. Int. J.Neuropsychopharmacol. 2000;3(Suppl.1), S129.

45 3.Petrie,J.L., Saha,A.R., and McEvoy,J.P. Aripiprazole, a new atypical antipsychotic: Phase II clinical trial results. Eur.Neuropsychopharm 1997; 7 (Suppl 2): S227.

4. Saha,A.R., McQuade,R., Carson,W.H.,Ali,M.,W.,Durbar,G.C.,and Ingenito,G. Efficacy and safety of Aripiprazole and Risperidone vs.Placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. World J. Biol Psych 2001; 2 (Suppl 1): 305S.

50 5. Geeta,A., Sanju, D., Psychotropic Drugs and Transdermal Delivery. An Overview. Int. J. of Pharma and Bio Science, 2001;V 1(2).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende aripiprazol en una forma de dosificación en gel para administración transdérmica, en la que la composición comprende:
- a) aripiprazol en la cantidad de 1 a 20% p/v;
- 5 b) un agente gelificante en el intervalo de aproximadamente 0.1% a 5% p/v seleccionado del grupo que consiste en polímeros naturales, polímeros semisintéticos, polímeros sintéticos, polímeros de carboxivinilo o carbómeros, carbopol 940, carbopol 934, carbopol 971, poloxámero, poliacrilamida, alcohol polivinílico, polietileno y copolímeros de los mismos;
- 10 c) una mezcla de solventes que tiene 40% de N-metil-2-pirrolidona, 40% de dimetilsulfóxido, 15% de alcohol y 5% de agua, en la que el alcohol es alcohol etílico;
- d) un potenciador de la permeación.
- y en la que el pH de la composición es de 6 a 7.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el potenciador de la permeación se selecciona del grupo que consiste en ácido láurico, ácido mirístico, sulfóxidos, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, decimetilsulfóxido, azona, pirrolidonas, ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, alcoholes, grasas alcoholes y glicoles, urea, aceites esenciales, terpenos y terpenoides, liposomas, niosomas, transferomas y etanosomas.
- 15 3. Una composición farmacéutica que comprende aripiprazol en una forma de dosificación líquida para administración transdérmica, en la que la composición comprende:
- a) aripiprazol en la cantidad de 1 a 20% p/v;
- 20 b) una mezcla de solventes que tiene 40% de N-metil-2-pirrolidona, 40% de dimetilsulfóxido, 15% de alcohol y 5% de agua, en la que el alcohol es alcohol etílico;
- en la que el pH de la composición es de 6 a 7.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3 que se presenta en forma de un líquido y que comprende un alcohol, glicol, aceite mineral y/o aceite vegetal.
- 25 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende además un potenciador de la permeación.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el potenciador de la permeación se selecciona del grupo que consiste en ácido láurico, ácido mirístico, sulfóxidos, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, decimetilsulfóxido, azona, pirrolidonas, ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, alcoholes, alcoholes grasos y glicoles, urea, aceites esenciales, terpenos y terpenoides, liposomas, niosomas, transferomas y etanosomas.
- 30

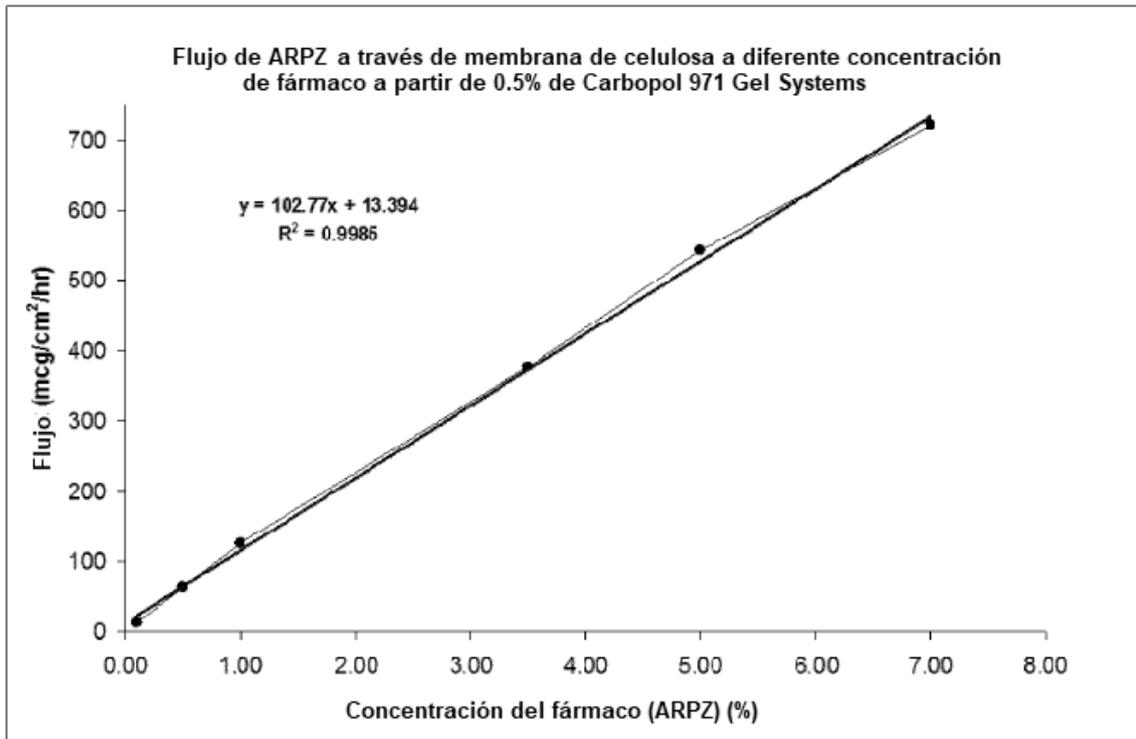


FIGURA 1

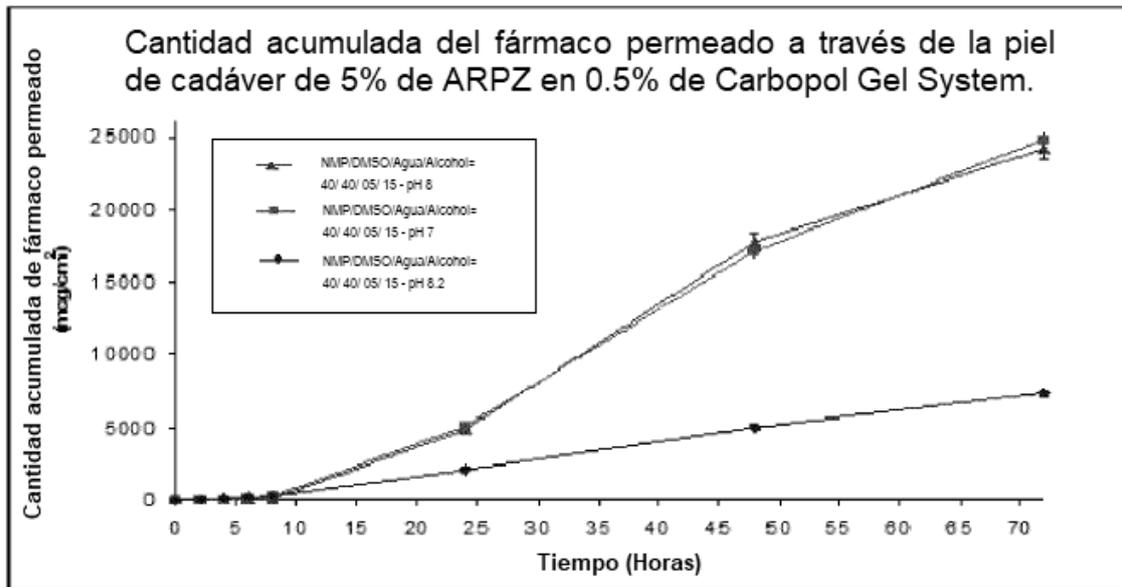


FIGURA 2

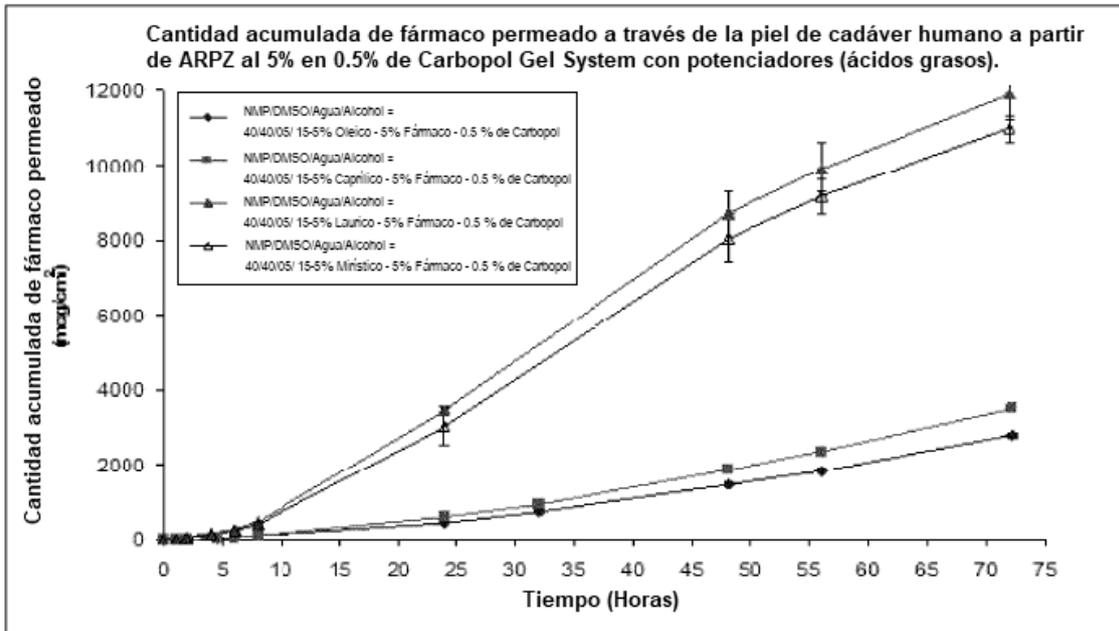


FIGURA 3