

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 992**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61K 47/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2011 PCT/KR2011/003052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12002640**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2011 E 11801047 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 2589379**

54 Título: **Sistema de administración de fármacos transdérmico que contiene donepezil**

30 Prioridad:

**30.06.2010 KR 20100062433**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.10.2020**

73 Titular/es:

**NAL PHARMACEUTICAL GROUP LIMITED  
(100.0%)  
Room 2109 Windsor Housez, 311 Gloucester  
Road  
Causeway Bay, Hong Kong SAR, CN**

72 Inventor/es:

**CHOI, HOO-KYUN y  
CHUN, MYUNG-KWAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 785 992 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

Sistema de administración de fármacos transdérmico que contiene donepezil

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos transdérmico que comprende donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, más específicamente a un sistema de administración de fármacos transdérmico que comprende una capa de matriz que contiene fármacos cuya matriz está formada con un adhesivo híbrido de acrilato-caucho.

**Técnica anterior**

La demencia es un síndrome caracterizado por trastornos cognitivos complejos, tales como pérdida de memoria, degeneración de inteligencia, cambios de personalidad, comportamiento anormal, etc. Este síndrome es una enfermedad degenerativa cerebral, una de las enfermedades cerebrales en el sistema nervioso central (SNC). En este síndrome, la apoptosis continua de células neuronales que inducen enfermedades degenerativas del SNC da como resultado disfunciones irreversibles a la red neuronal, lo que conduce a daños permanentes en funciones correspondientes del cuerpo. La característica común de enfermedades degenerativas cerebrales es inducir apoptosis de células generales o específicas. Sin embargo, dado que no hay potencial regenerativo en células neuronales diferenciadas, la apoptosis de células neuronales da como resultado un deterioro irreversible de las funciones cerebrales.

A partir de los hechos de que las causas de la demencia no se dilucidan por completo y que la demencia tiene varios elementos etiológicos y fisiopatológicos, no hay agente terapéutico para la demencia que pueda usarse para la administración peculiar. Sin embargo, se ha sabido que la acetiltransferasa de colina (ChAT) para sintetizar acetilcolina se reduce a aproximadamente del 20 al 30 % en el cerebro de pacientes con demencia. Y también, se ha sabido que la concentración de acetilcolina, uno de los neurotransmisores, se reduce en aproximadamente del 16 al 30 %. Por tanto, las investigaciones para usar inhibidores contra la colinesterasa, que hidroliza el neurotransmisor, es decir, acetilcolina, se han llevado a cabo como terapia indirecta. La colinesterasa tiene dos formas, es decir, acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE). La acetilcolinesterasa hidroliza la acetilcolina, uno de los neurotransmisores mediadores del sistema nervioso parasimpático, para dar colina y acetato. La acetilcolinesterasa se forma en la membrana del retículo endoplásmico y luego se mueve a la membrana citoplasmática para realizar su función. La enzima se distribuye principalmente en los nervios colinérgicos y su entorno, especialmente en las uniones neuromusculares, aunque también se encuentra en plasma, hígado y otros tejidos.

Por tanto, la mayoría de agentes terapéuticos utilizados actualmente en la demencia de Alzheimer pertenecen a inhibidores contra la acetilcolinesterasa (es decir, enzimas degradantes de acetilcolina), que incluyen donepezil (Aricept™), rivastigmina (Exelon™), galantamina (Reminyl™). Entre los inhibidores de acetilcolinesterasa, se aprobó donepezil para pacientes con demencia por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 1996, y se está usando para tratar la demencia de Alzheimer leve y moderada o más. La inhibición reversible de donepezil contra enzimas degradantes de acetilcolina como acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa aumenta la cantidad de acetilcolina en el cerebro de los pacientes con Alzheimer en el que se redujo la cantidad de acetilcolina, activando de ese modo neuronas colinérgicas.

Como una formulación que contiene donepezil, se ha utilizado una forma de tableta que se administra por vía oral a pacientes que sufren de demencia de Alzheimer. Sin embargo, se ha informado que es imposible que las formulaciones orales de donepezil eviten el efecto de primer paso hepático, siendo de ese modo fácil afectar a la función hepática. Y también, se ha informado que la formulación oral de donepezil hace que el ingrediente activo (es decir, donepezil) exista a alta concentración en el tracto gastrointestinal, provocando de ese modo efectos secundarios gastrointestinales.

Y también, pacientes que sufren de demencia bastante avanzada tienen dificultad para tomar una formulación oral. Para resolver este problema, la publicación de patente japonesa n.º 1999-315016 ha dado a conocer una pomada y un supositorio para administración rectal. Sin embargo, estas formulaciones pueden no ser adecuadas para administrar un ingrediente activo de manera sostenida durante un largo período de tiempo, a través de una sola administración.

La publicación de patente estadounidense n.º 2004/0258741 y la patente de publicación de patente coreana n.º 10-2005-0037405 han dado a conocer un sistema de administración transdérmico obtenido mediante el uso de un polímero de caucho sintético como estireno-isopreno-estireno (SIS) y/o poliisobutileno (PIB). Sin embargo, dado que el sistema de administración transdérmico tenía tasa una de penetración de la piel relativamente baja, se fabricó para tener un área muy grande, para superar el problema. Por tanto, el cumplimiento de los pacientes puede disminuir en el momento en el que el sistema de administración transdérmico se utilice para pacientes durante 1 a 2 días a través de una sola aplicación. Además, si la concentración de fármacos en la matriz del sistema de administración transdérmico es superior al 8 %, se forma un sólido cristalino, que puede provocar disminución de fuerza adhesiva,

tasa de penetración de la piel no uniforme y problemas de almacenamiento, siendo de ese modo difícil de contener el fármaco en el mismo en una alta concentración. El documento de patente EP 2016941A1 da a conocer el uso de un polímero de acrilato o un polímero de caucho en un parche que contiene donepezil.

5 Además, las publicaciones de patente estadounidense n.ºs 2010/0080842, 2008/0138388 y 2009/0175929 han dado a conocer un sistema de administración transdérmico obtenido mediante el uso de un adhesivo acrílico sensible a la presión que tiene un grupo funcional de ácido carboxílico o grupos funcionales hidroxilo, así como usando un potenciador de absorción específico o un donepezil cristalino específico (un cristal Form-B) o un agente de inhibición de cristalización específico (un copolímero de (meta)acrilato que tiene un grupo carboxílico). Sin embargo, si se usa  
10 un adhesivo acrílico sensible a la presión como una matriz del sistema de administración transdérmico, la difusión de fármacos se ralentiza en la capa adhesiva sensible a la presión debido a la interacción entre donepezil y el polímero acrílico en la capa, que también reduce el movimiento del fármaco de la capa adhesiva sensible a la presión a la piel. Para resolver este problema, la publicación de patente coreana n.º 10-2009-0101667 ha dado a conocer un sistema de administración transdérmico obtenido mediante el uso de un adhesivo de EVA (etilvinilacetato) y una resina de éster de colofonia como un agente de inhibición de cristalización.  
15

## Divulgación

### Problema técnico

20 La presente invención proporciona un sistema de administración de fármacos transdérmico que comprende donepezil o su sal como ingrediente activo, que no solo puede mostrar una tasa de penetración de la piel alta, sino también mantener de manera continua una concentración sanguínea terapéuticamente eficaz durante al menos 24 horas eficaz.4ex Y también, la presente invención proporciona un sistema de administración de fármacos transdérmico, que  
25 puede inhibir la recristalización de donepezil y mantener la tasa de penetración de la piel intacta, incluso durante el almacenamiento a largo plazo.

Es decir, la presente invención proporciona un sistema de administración de fármacos transdérmico que contiene donepezil, que muestra una tasa de penetración de la piel alta de manera continua durante más de 24 horas y que  
30 tiene una excelente estabilidad.

### Solución técnica

35 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema de administración de fármacos transdérmico que consiste en,

una capa de respaldo;

40 una capa de matriz que contiene fármacos; y una capa de liberación,

45 en el que la capa de matriz que contiene fármacos comprende: (a) donepezil o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo como ingrediente activo en una cantidad que oscila del 5 al 40 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos; y (b) un híbrido de acrilato-caucho como adhesivo en una cantidad que oscila del 60 al 90 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos, en el que el híbrido de acrilato-caucho es un polímero acrílico que comprende un monómero de acrilato de alquilo C<sub>4</sub> ~ C<sub>18</sub> injertado con un macrómero de caucho que tiene una temperatura de transición vítrea de no más de -30°C.

50 El sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención puede comprender además un polímero de acrilato o un polímero de metacrilato como un agente de inhibición de cristalización. El agente de inhibición de cristalización puede estar presente en una cantidad que oscila del 1 al 10 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos. El agente de inhibición de cristalización puede ser un copolímero de metacrilato de butilo, metacrilato de 2-dimetilaminoetilo y metacrilato de metilo en una proporción en peso de 1: 2 : 1.  
55

60 El sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención puede comprender además uno o más potenciadores de absorción seleccionados del grupo que consiste en terpenos; tensioactivos; éteres de alquilpolioxietileno; alcoholes grasos; ésteres de azúcar; gliceroles; hexanatos de 2-etilalquilo; y succinatos de dietoxietilo. El potenciador de absorción puede estar presente en una cantidad que oscila del 1 al 20 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos. El potenciador de absorción puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en glicérido de palmiste de polietilenglicol, polioxietileno lauril éter, poligliceril-3 oleato, alcohol láurico y alcohol oleílico.

### Efectos ventajosos

65 El sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención comprende una matriz obtenida

mediante el uso de un híbrido de acrilato-caucho como un adhesivo, que puede aumentar la tasa de difusión de donepezil desde la capa de matriz. Por tanto, el sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención no solo puede mostrar tasa de penetración de la piel alta, sino también mantener de manera continua una concentración sanguínea eficaz terapéuticamente durante al menos 24 horas. Y también, el sistema de administración de fármacos transdérmico de la presente invención puede inhibir la recristalización de donepezil y mantener la tasa de penetración de la piel intacta, incluso durante el almacenamiento a largo plazo. Por tanto, el sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención puede mejorar el cumplimiento de fármacos de pacientes que sufren de la enfermedad de Alzheimer.

## 10 Descripción de dibujos

La figura 1 muestra los resultados obtenidos mediante la medición de tasas de penetración de la piel de los sistemas de administración de fármacos transdérmicos según adhesivos.

15 La figura 2 muestra los resultados obtenidos mediante la medición de tasas de penetración de la piel de los sistemas de administración de fármacos transdérmicos según potenciadores de absorción.

La figura 3 muestra los resultados obtenidos mediante la comparación de tasas de penetración de la piel de los sistemas de administración de fármacos transdérmicos preparados según la presente invención y según la técnica anterior (publicación de patente estadounidense n.º 2008/0138388), respectivamente.

20 La figura 4 muestra los resultados obtenidos mediante la comparación de tasas de penetración de la piel de los sistemas de administración de fármacos transdérmicos preparados según la presente invención y según la técnica anterior (publicación de patente estadounidense n.º 2009/0175929), respectivamente.

25 La figura 5 muestra los resultados obtenidos mediante la medición de tasas de penetración de la piel del sistema de administración de fármacos transdérmico según el período de almacenamiento.

## 30 Mejor modo

Como se utiliza en el presente documento, el término adhesivo "híbrido de acrilato-caucho" se refiere a un polímero acrílico injertado con un macrómero de caucho, que incluye, por ejemplo, el polímero dado a conocer en la patente estadounidense 6.670.417. Preferiblemente, el adhesivo híbrido de acrilato-caucho puede ser un polímero acrílico que comprende un monómero de acrilato de alquilo de  $C_4 \sim C_{18}$  injertado con un macrómero de caucho que tiene una temperatura de transición vítrea de no más de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . Más preferiblemente, el adhesivo híbrido de acrilato-caucho puede ser uno o más seleccionados de híbridos de acrilato-caucho disponibles comercialmente, es decir, Duro-Tak™ 87-502A (National Starch), Duro-Tak™ 87-503A (National Starch) y Duro-Tak™ 87-504A (National Starch).

40 La presente invención proporciona un sistema de administración de fármacos transdérmico, que comprende una capa de matriz que contiene fármacos que comprende: (a) donepezil o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo como un ingrediente activo; y (b) un híbrido de acrilato-caucho como adhesivo.

45 En una realización de la presente invención, el sistema de administración de fármacos transdérmico puede consistir en una capa de respaldo, la capa de matriz que contiene fármacos y una capa de liberación.

50 En el sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención, el híbrido de acrilato-caucho se utiliza como un adhesivo; y el adhesivo híbrido de acrilato-caucho forma una matriz en la capa de matriz que contiene fármacos. Es decir, el donepezil o su sal aceptable farmacéuticamente se dispersa homogéneamente en el adhesivo híbrido de acrilato-caucho, formando de ese modo la capa de matriz que contiene fármacos.

55 Se ha encontrado recientemente por la presente invención que una matriz formada a partir del híbrido de acrilato-caucho que tiene temperatura de transición vítrea baja puede mejorar la flexibilidad de cadenas de polímeros, aumentando de ese modo una tasa de difusión de un ingrediente activo (es decir, donepezil o su sal aceptable farmacéuticamente) a la piel desde la capa de matriz. Por tanto, el uso del híbrido de acrilato-caucho conduce a una tasa de penetración de la piel mayor y una excelente fuerza adhesiva, en comparación no solo con adhesivos acrílicos que no tienen grupo funcional (por ejemplo, Duro-Tak™ 87-4098, Duro-Tak™ 87-900A, Duro-Tak™ 87-9301, etc.), sino también otros adhesivos acrílicos que tienen grupo funcional hidroxilo o carboxilo (por ejemplo, Duro-Tak™ 87-2516, Duro-Tak™ 87-2510, Duro-Tak™ 87-2525, Duro-Tak™ 87-2596, Duro-Tak™ 87-2825, Duro-Tak™ 87-2502, Duro-Tak™ 87-2979, Duro-Tak™ 87-2074 etc.).

60 El adhesivo híbrido de acrilato-caucho puede usarse en una cantidad suficiente para formar una capa de matriz, por ejemplo, en una cantidad que oscila del 60 al 90 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos.

65 En el sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención, el donepezil o su sal aceptable farmacéuticamente puede usarse en una cantidad suficiente para obtener una concentración sanguínea eficaz

5 terapéuticamente, por ejemplo, en una cantidad que oscila del 5 al 40 % en peso, preferiblemente del 10 al 20 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos. Si la cantidad de donepezil o su sal aceptable farmacéuticamente es superior al 40 % en peso, pueden formarse cristales de fármacos en el sistema de administración de fármacos transdérmico, lo que da como resultado la reducción de fuerza adhesiva o disminución de tasa de absorción del fármaco.

10 El sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención puede comprender además un agente de inhibición de cristalización. El agente de inhibición de cristalización puede ser un polímero de acrilato o un polímero de metacrilato, preferiblemente un copolímero de metacrilato de butilo, metacrilato de 2-dimetilaminoetilo y metacrilato de metilo en una proporción en peso de 1 : 2 : 1 (por ejemplo, Eudragit™ E100). El agente de inhibición de cristalización puede estar presente en una cantidad que oscila del 1 al 10 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos.

15 Y también, el sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención puede comprender un potenciador de absorción convencional usado en el campo de un sistema de administración de fármacos transdérmico. El potenciador de absorción puede estar presente en una cantidad que oscila del 1 al 20 % en peso, preferiblemente del 5 al 15 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos. Si la cantidad de un potenciador de absorción es superior al 20 % en peso, la fuerza adhesiva puede reducirse; o puede darse flujo frío debido a que se debilita la fuerza cohesiva.

20 El potenciador de absorción puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en terpenos; tensioactivos; éteres de alquilpolioxietileno; alcoholes grasos; ésteres de azúcar; gliceroles; hexanatos de 2-etilalquilo; y succinatos de dietoxietilo.

25 Ejemplos de los terpenos incluyen cineol, limoneno, etc.

Ejemplos de los tensioactivos incluyen miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, 2-(2-etoxietoxi) etanol, éster oleico de ácido oleílico, macroglicérido de caprilcaproilo, macroglicérido de oleoilo, diisopropildirrerato, adipato de diisopropilo, laurato de hexilo, polisorbato, oleato de sorbitano, etc.

30 Ejemplos de los éteres de alquilpolioxietileno incluyen glicérido de palmiste de polietilenglicol, 2-etilhexil hidroxistearato, polioxietileno lauril éter, éter de cetilpolioxietileno, etc.

35 Ejemplos de los alcoholes grasos incluyen poligliceril-3 oleato, glicéridos de almendra de polietilenglicol, alcohol láurico, alcohol oleílico, etc.

Ejemplos de ésteres de azúcar incluyen estearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, behenato de sacarosa, oleato de sacarosa, erucato de sacarosa, etc.

40 Ejemplos de los hexanatos de 2-etilalquilo incluyen 2-etilhexanonato, 2-etilhexanonato de cetilo, 2-etilhexanonato de estearilo, etc.

45 Entre los potenciadores de absorción mencionados anteriormente, los éteres de polioxietileno alquilo y/o los alcoholes grasos pueden usarse preferiblemente. Más preferiblemente, el potenciador de absorción puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en glicérido de palmiste de polietilenglicol (por ejemplo, Crovol™ A40), polioxietileno lauril éter (por ejemplo, Brij™ 30, Brij™ 52, etc.), poligliceril-3 oleato (por ejemplo, Plurol oleique™ cc497), alcohol láurico, y alcohol oleílico. De la manera más preferible, puede usarse polioxietileno lauril éter (por ejemplo, Brij™ 30) como potenciador de absorción.

50 El sistema de administración de fármacos transdérmico de la presente invención puede prepararse formando la capa de matriz que contiene fármacos sobre una capa de liberación y luego formando una capa de respaldo sobre la misma. Para la capa de liberación, pueden utilizarse los revestimientos de liberación convencionales o sus laminados usados en el campo de un sistema de administración de fármacos transdérmico. Por ejemplo, puede utilizarse una película, un papel, o laminados de los mismos, que están hechos de polietileno, poliéster, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, etc. recubierto con resina de silicona o resina de fluoruro. Y también, materiales flexibles y no absorbibles de fármacos usados convencionalmente en el campo de un sistema de administración de fármacos transdérmico que puede usarse como la capa de respaldo (también conocida como "membrana de respaldo"). Por ejemplo, puede usarse poliolefina, poliéter, una película multicapa de acetato de etilvinilacetato, poliéster, poliuretano, etc. Puede prepararse el sistema de administración de fármacos transdérmico de la presente invención, por ejemplo, mediante la disolución de donepezil o su sal aceptable farmacéuticamente y un adhesivo híbrido de acrilato-caucho, opcionalmente junto con un potenciador de absorción y/o un agente de inhibición de cristalización, en un disolvente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), colando la disolución resultante sobre un revestimiento de liberación recubierto con silicona seguido de un secado de la mezcla y luego laminando una capa de respaldo.

65 La presente invención se describirá en detalle adicional con referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos

experimentales. Estos ejemplos y ejemplos experimentales son para fines meramente ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

**Ejemplos 1 a 11**

5 Los sistemas de administración de fármacos transdérmicos se prepararon según los componentes y cantidades mostrados en la tabla 1. A una mezcla de donepezil y un adhesivo híbrido de acrilato-caucho, opcionalmente junto con un potenciador de absorción y/o un agente de inhibición de cristalización (Eudragit E100), se añadió acetato de etilo como un disolvente para alcanzar un 25 % de contenido sólido. Después de agitar cada mezcla, cada solución  
10 resultante se coló sobre un revestimiento de liberación recubierto con silicona, seguido de un secado de la mezcla. Se laminó una película de polietileno sobre cada capa resultante para formar una membrana de respaldo, con el fin de preparar cada sistema de administración de fármacos transdérmico que contiene donepezil.

<Tabla 1>

15

L/I	Componente	Ejemplo comparativo (% en peso)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Ingrediente activo	Donepezil	10	15	15	15	15	15	15	15	15	35	15	15
Adhesivo híbrido de acrilato-caucho	Duro-Tak™ 87-502A	90	85	80	80	80	80	80	80	75	55		74
	Duro-Tak™ 87-503A											37,5	
	Duro-Tak™ 87-504A											37,5	
Potenciador de absorción	Brij™ 30			5					5	5	5	5	
	Plurol oleique™ CC497				5								
	Crovol™ A40					5							
	Alcohol oleílico						5						
	Alcohol láurico							5					
	Brij™ 52										5		5
Agente de inhibición de cristalización	Eudragit™ E100								5	5			6

**Ejemplos comparativos 1 a 9**

20 Los sistemas de administración de fármacos transdérmicos se prepararon según los componentes y cantidades mostrados en la tabla 2. A una mezcla de donepezil y un adhesivo, opcionalmente junto con un potenciador de absorción y/o un agente de inhibición de cristalización (Eudragit E100), se añadió acetato de etilo como un disolvente para alcanzar un 25 % de contenido sólido. Después de agitar cada mezcla, cada solución resultante se coló sobre un revestimiento de liberación recubierto con silicona, seguido de un secado de la mezcla. Se laminó una película de polietileno sobre cada capa resultante para formar una membrana de respaldo, con el fin de preparar cada sistema de  
25 administración de fármacos transdérmico que contiene donepezil. En el caso del ejemplo comparativo 6, el revestimiento de liberación recubierto con polímero de fluoruro (es decir, Scotchpak™ 1022) se utilizó como un revestimiento de liberación.

<Tabla 2>

30

L/I	Componente	Ejemplo comparativo (% en peso)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ingrediente activo	Donepezil	10	10	10	10	10	10	15	35	30
Adhesivo	Adhesivo de poliisobutileno (Duro-Tak™ 87-608A)	90								
	Estireno-butadieno adhesivo (Kraton™)		90							

	Adhesivo acrílico que no tiene grupo funcional (Duro-Tak™ 87-4098)			90					
	Acrílico adhesivo que tiene grupo hidroxilo (Duro-Tak™ 87-2516)				90		75	55	64
	Adhesivo acrílico que tiene grupo carboxilo (Duro-Tak™ 87-2677)					90			
	Adhesivo de silicona (Dow Corning Bio-PSA 7-4302)					90			
Potenciador de absorción	Alcohol láurico						5	5	
	Ácido palmítico								3
	Ácido oleico								3
Agente de inhibición de cristalización	Eudragit™ E100					5	5		

**Ejemplo experimental 1. Medición de tasa de penetración de la piel de las composiciones de administración de fármacos transdérmicas según adhesivos**

5 Los sistemas de administración de fármacos transdérmicos preparados en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1 a 6 se aplicaron sobre pieles de ratón sin pelo, para determinar sus tasas de penetración de la piel. Específicamente, se extirparon pieles de ratones sin pelo (de 6 a 8 semanas de edad) inmediatamente antes del experimento. Cada sistema de administración de fármacos transdérmico se cortó en forma circular teniendo un tamaño de 2 cm<sup>2</sup> y luego se unió a las pieles aisladas. Cada piel resultante se fijó en cada célula de difusión de flotación con una abrazadera de la misma. Al receptor del mismo se le añadió una disolución de tampón de fosfato isotónica (pH 6,0). Mientras que la célula de difusión se mantuvo a 37°C bajo agitación con un agitador magnético, se recogieron muestras en un intervalo de 4 horas durante 24 horas. Las muestras se sometieron a análisis cuantitativos usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento en las siguientes condiciones.

15 <Tabla 3>

Columna	C-18 (Gemini, 10 cm, 5 μm)
Fase móvil	Tampón de acetonitrilo / fosfato (pH 2,7) = 70/30
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	315 nm
Temperatura	30°C

20 La figura 1 muestra los resultados obtenidos mediante la medición de tasas de penetración de la piel como en lo anterior. A partir de los resultados mostrados en la figura 1, puede observarse que el sistema de administración de fármacos transdérmico obtenido mediante el uso de adhesivo híbrido de acrilato-caucho según la presente invención mostró una tasa de penetración de la piel aumentada de manera notable, en comparación con aquellas obtenidas mediante el uso de otros adhesivos. El sistema de administración de fármacos transdérmico del ejemplo comparativo 6 en el que se utilizó un adhesivo de silicona que mostró una tasa de penetración de la piel relativamente mayor que aquellos en los que se utilizaron adhesivos acrílicos; pero la tasa de penetración del mismo se redujo con el lapso de tiempo. Sin embargo, el sistema de administración de fármacos transdérmico del ejemplo 1 mostró una tasa de penetración de la piel significativamente mayor que la del ejemplo comparativo 6; y la tasa de penetración del mismo se aumentó más con el lapso de tiempo.

**Ejemplo experimental 2. Medición de tasa de penetración de la piel de los sistemas de administración de fármacos transdérmicos según potenciadores de absorción**

35 Las tasas de penetración de la piel de los sistemas de administración de fármacos transdérmicos preparados en los ejemplos 2 a 7 se determinaron según los mismos métodos que en el ejemplo experimental 1. Los resultados de los mismos se muestran en la figura 2. A partir de los resultados mostrados en la figura 2, puede observarse que los sistemas de administración de fármacos transdérmicos de los ejemplos 3 a 7 que comprenden un potenciador de absorción mostraron una tasa de penetración de la piel más excelente que la del ejemplo 2 que no tiene potenciador de absorción. Especialmente, el sistema de administración de fármacos transdérmico del ejemplo 3, que comprende polioxietileno lauril éter (por ejemplo, Brij™ 30) como un potenciador de absorción, mostró la tasa de penetración de

la piel más excelente.

**Ejemplo experimental 3. Estudio comparativo de tasa de penetración de la piel (1)**

5 Se determinaron tasas de penetración de la piel de los sistemas de administración de fármacos transdérmicos según la publicación de patente estadounidense n.º 2008/0138388 (ejemplos comparativos 7 y 8) y los sistemas de administración de fármacos transdérmicos de la presente invención (ejemplos 8 y 9) según los mismos métodos que en el ejemplo experimental 1. Los resultados de los mismos se muestran en la figura 3.

10 A partir de los resultados mostrados en la figura 3, puede observarse que los sistemas de administración de fármacos transdérmicos según la presente invención mostraron una tasa de penetración de la piel mayor que aquellos de los ejemplos comparativos 7 y 8. Especialmente, aunque el sistema de administración de fármacos transdérmico del ejemplo 8 comprende donepezil en una cantidad menor que el del ejemplo comparativo 8, el sistema de administración de fármacos transdérmico del ejemplo 8 mostró una tasa de penetración de la piel notablemente alta.

15 **Ejemplo experimental 4. Estudio comparativo de tasa de penetración de la piel (2)**

20 Se determinaron tasas de penetración de la piel del sistema de administración de fármacos transdérmico según la publicación de patente estadounidense n.º 2009/0175929 (ejemplo comparativo 9) y el sistema de administración de fármacos transdérmico de la presente invención (ejemplo 10) según los mismos métodos que en el ejemplo experimental 1. Los resultados de los mismos se muestran en la figura 4.

25 A partir de los resultados mostrados en la figura 4, puede observarse que el sistema de administración de fármacos transdérmico según la presente invención mostró una tasa de penetración de la piel mayor que la del ejemplo comparativo 9. Especialmente, aunque el sistema de administración de fármacos transdérmico del ejemplo 10 comprende donepezil en una cantidad menor que el del ejemplo comparativo 9, el sistema de administración de fármacos transdérmico del ejemplo 10 mostró una tasa de penetración de la piel notablemente alta.

30 **Ejemplo experimental 5. Medición de tasa de penetración de la piel del sistema de administración de fármacos transdérmico según período de almacenamiento**

35 Se determinaron tasas de penetración de la piel del sistema de administración de fármacos transdérmico del ejemplo 11 inmediatamente después de la preparación del mismo y después del almacenamiento del mismo a temperatura ambiente durante 3 meses, según los mismos métodos que en el ejemplo experimental 1. Los resultados del mismo se muestran en la figura 5. A partir de los resultados mostrados en la figura 5, puede observarse que las tasas de penetración de la piel de ambas muestras fueron las mismas. Y también, como resultado de la observación a simple vista, no se formó ningún cristal de donepezil en la muestra después del almacenamiento durante 3 meses.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema de administración de fármacos transdérmico que consiste en,  
5 una capa de respaldo;  
una capa de matriz que contiene fármacos; y una  
10 capa de liberación,  
en el que la capa de matriz que contiene fármacos comprende  
(a) donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo en una cantidad que  
15 oscila del 5 al 40 % en peso, basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos; y  
(b) un híbrido de acrilato-caucho como adhesivo en una cantidad que oscila del 60 al 90 % en peso,  
20 basándose en el peso total de la capa de matriz que contiene fármacos, en el que el híbrido de acrilato-caucho es un polímero acrílico que comprende un monómero de acrilato de alquilo C<sub>4</sub> ~ C<sub>18</sub> injertado con un macrómero de caucho que tiene una temperatura de transición vítrea de no más de -30°C.
2. Sistema de administración de fármacos transdérmico según la reivindicación 1, que comprende además un  
polímero de acrilato o un polímero de metacrilato como agente de inhibición de cristalización.
3. Sistema de administración de fármacos transdérmico según la reivindicación 2, en el que el agente de  
25 inhibición de cristalización está presente en una cantidad que oscila del 1 al 10 % en peso, basándose en el  
peso total de la capa de matriz que contiene fármacos.
4. Sistema de administración de fármacos transdérmico según la reivindicación 2, en el que el agente de  
30 inhibición de cristalización es un copolímero de metacrilato de butilo, metacrilato de 2-dimetilaminoetilo y  
metacrilato de metilo en una proporción en peso de 1 : 2 : 1.
5. Sistema de administración de fármacos transdérmico según la reivindicación 1, que comprende además uno  
35 o más potenciadores de absorción seleccionados del grupo que consiste en terpenos; tensioactivos; éteres  
de alquilpolioxietileno; alcoholes grasos; ésteres de azúcar; gliceroles; hexanatos de 2-etilalquilo; y succinatos  
de dietoxietilo.
6. Sistema de administración de fármacos transdérmico según la reivindicación 5, en el que el potenciador de  
40 absorción está presente en una cantidad que oscila del 1 al 20 % en peso, basándose en el peso total de la  
capa de matriz que contiene fármacos.
7. Sistema de administración de fármacos transdérmico según la reivindicación 5, en el que el potenciador de  
absorción es uno o más seleccionados del grupo que consiste en glicérido de palmiste de polietilenglicol,  
polioxietileno lauril éter, poligliceril-3 oleato, alcohol láurico y alcohol oleílico.

FIG. 1

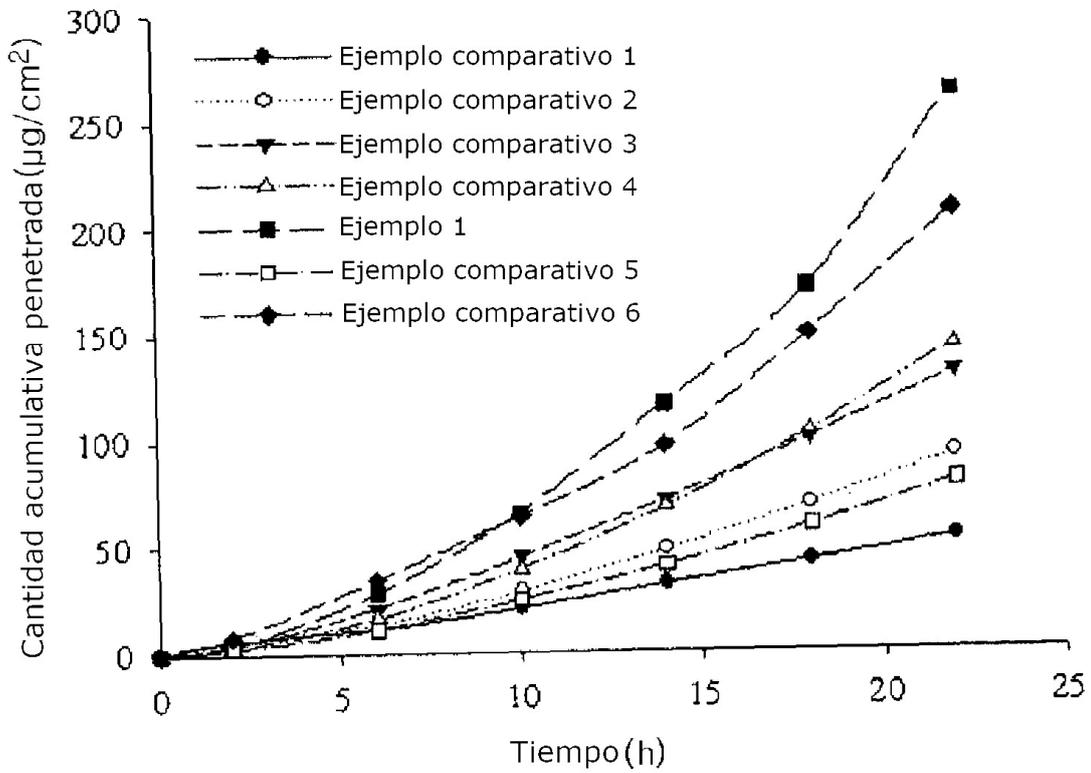
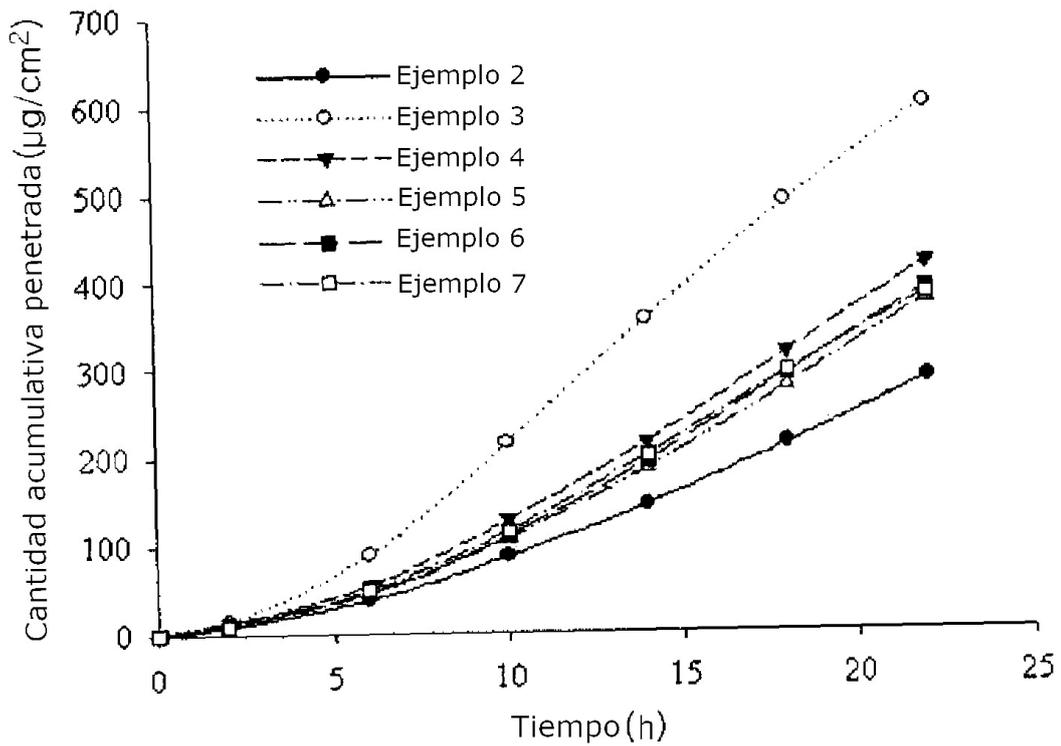
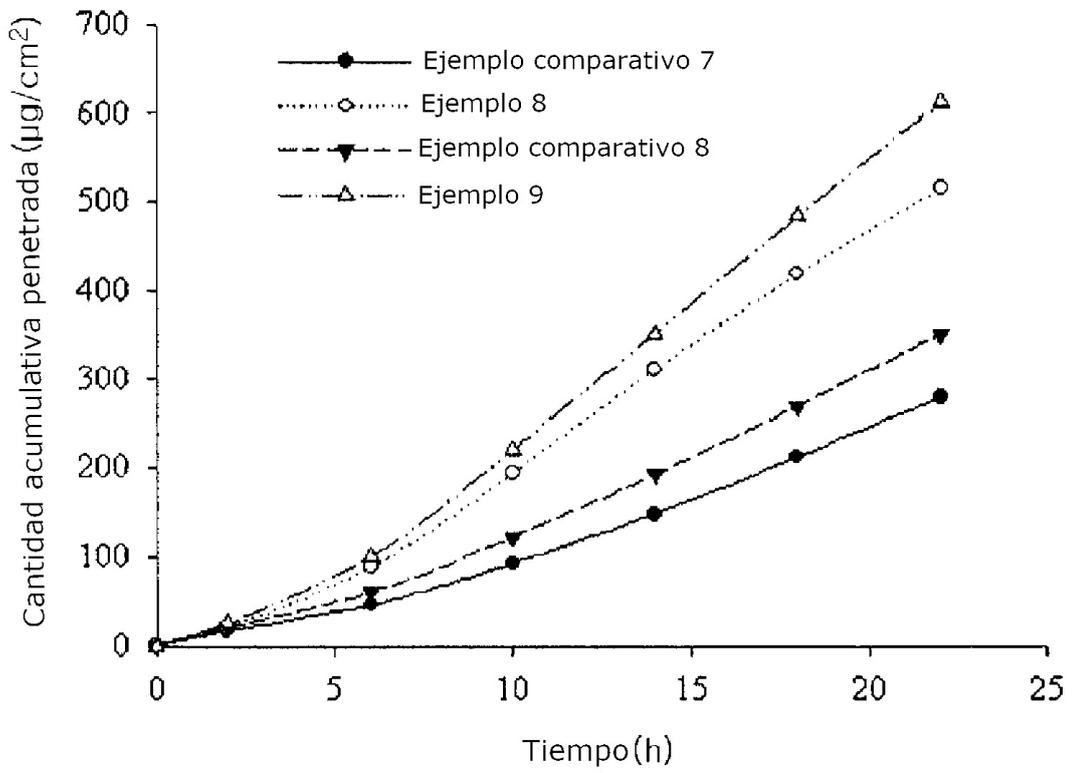


FIG. 2



**FIG. 3**



**FIG. 4**

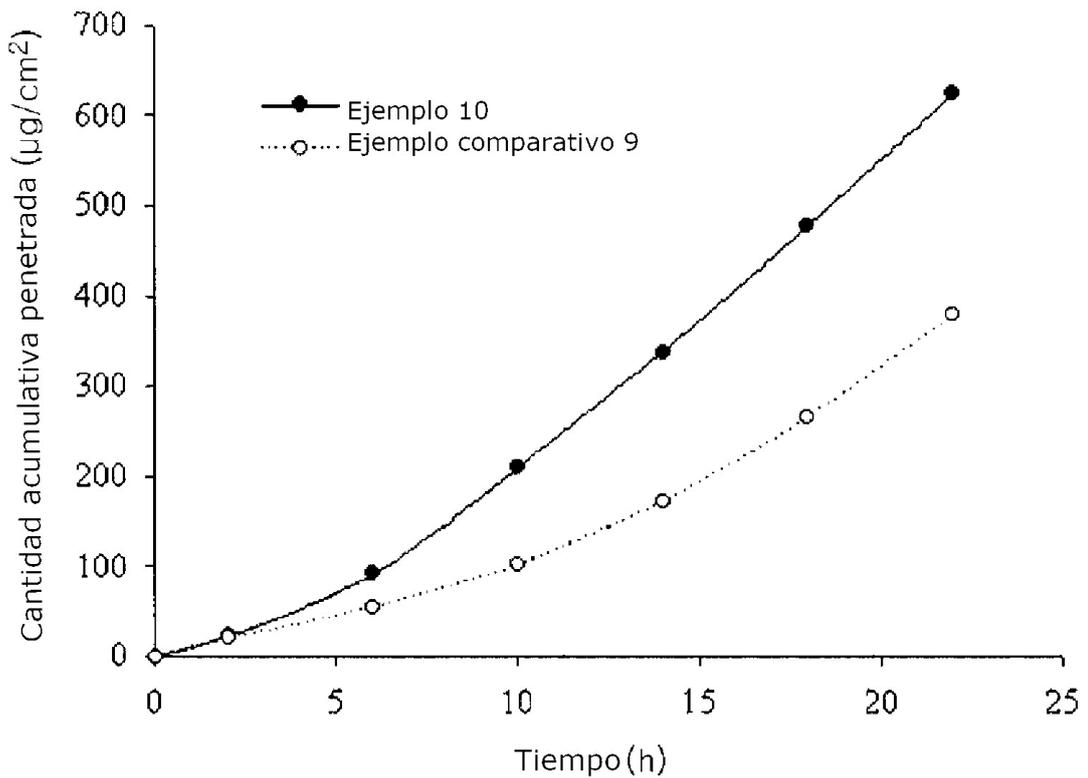


FIG. 5

