

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 551**

51 Int. Cl.:

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2019 PCT/JP2019/003453**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2019 WO19151423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2019 E 19746696 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 3818982**

54 Título: **Sistema terapéutico de tizanidina**

30 Prioridad:

31.01.2018 JP 2018016010

31.01.2018 JP 2018016011

01.02.2018 JP 2018016804

01.02.2018 JP 2018016805

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

10.05.2024

73 Titular/es:

MEDRX CO., LTD. (100.0%)

431-7 Nishiyama Higashikagawa-shi

Kagawa 769-2712, JP

72 Inventor/es:

MIWA, YASUSHI;

HAMAMOTO, HIDETOSHI;

AKAZAWA, NAOYA y

TANIMOTO, TAKAHIRO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 968 551 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 terapéutico de tizanidina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación de parche transdérmico para administrar tizanidina a un sujeto que lo necesita y a una forma de dosificación farmacéutica de liberación modificada que incluye tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Específicamente, la presente invención se refiere a una preparación de parche transdérmico para administrar tizanidina en forma de dosificación transdérmica a un sujeto que lo necesita.

Técnica antecedente

10 La tizanidina es un agonista del receptor adrenérgico α_2 de acción central útil para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con lesiones de la neurona motora superior que resultan de una lesión cerebral o espinal, o ciertas otras afecciones neurológicas. Actualmente, una formulación de tizanidina de liberación inmediata (Zanaflex®) se dosifica por ruta oral hasta tres veces al día debido a su corta vida media. Esta dosificación oral frecuente produce grandes fluctuaciones en el perfil de liberación de tizanidina y, posteriormente, grandes fluctuaciones en la concentración sérica de tizanidina. Los efectos secundarios de la tizanidina de liberación inmediata, tal como la adormecimiento, se puede relacionar con las fluctuaciones en la concentración de tizanidina o con una concentración excesivamente alta de tizanidina, o con ambas. De acuerdo con la información de prescripción de Zanaflex®, en estudios clínicos de dosis múltiples controlados con placebo, el 48 % de los pacientes que recibieron cualquier dosis de tizanidina informaron sedación como un evento adverso frente al 10 % de los pacientes que recibieron placebo. En el 10 % de este caso, la sedación se calificó como grave en comparación con < 1 % en los pacientes tratados con placebo. Se advierte a los 15 20 pacientes acerca de la realización de actividades que requieran estar alerta, tales como conducir un vehículo u operar maquinaria mientras toman tizanidina (información de prescripción de Zanaflex®).

25 Los efectos sedantes pueden interferir con la actividad diaria y el efecto parece estar relacionado con la dosis. De acuerdo con la información de prescripción de Zanaflex®, en un estudio de dosis única, el 92 % de los pacientes que recibieron 16 mg de Zanaflex®, por ruta oral, cuando se les preguntó, informaron que estaban somnolientos durante el estudio de 6 horas en comparación con el 76 % de los pacientes que recibieron 8 mg de Zanaflex® y el 35 % de los pacientes con placebo. Los pacientes notaron la aparición de este efecto 20 minutos después de la dosificación. De los pacientes que recibieron una dosis única de 16 mg, el 51 % continuó informando somnolencia 6 horas después de la dosificación en comparación con el 13 % de los pacientes que recibieron placebo u 8 mg de tizanidina.

30 Por tanto, sigue subsistiendo la necesidad clínica no satisfecha de un método de administración de tizanidina a un paciente que proporcione una dosificación óptima para el manejo eficaz de la espasticidad y el dolor, con un perfil de efectos secundarios mejorado.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de Patente 1: US 645557 B

35 Además, los documentos EP 3342423 A1, US 2017/0056503 A1, EP 1340496 A1 y US 5364628 divulgan parches transdérmicos que comprenden tizanidina.

Documentos diferentes de patentes

40 Documento diferente de patente 1: A Clinically relevant review of tizanidine hydrochloride dose relationships to pharmacokinetics, drug safety and effectiveness in healthy subjects and patients (Int J Clin Pract, February 2008, 62, 2, 314-324)

Documento diferente de patente 2: Modified Release Tizanidine in the Treatment of Spasticity (The Journal of International Medical Research 1998; 16: 459-465)

Resumen de la invención

(Problemas a resolver)

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación de parche transdérmico para el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o trastorno musculoesquelético (por ejemplo, espasticidad, fibromialgia, dolor miofascial, dolores de cabeza tensionales, dolor neuropático, etc.), que comprende administrar a dicho paciente una preparación de parche transdérmico de liberación modificada como se define en las reivindicaciones adjuntas que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar a un paciente una preparación de parche transdérmico como se define en las reivindicaciones adjuntas que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para reducir los efectos secundarios indeseables.

- 5 Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para administrar una preparación de parche transdérmico que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que proporciona una dosificación continua del fármaco al paciente durante al menos aproximadamente 24 horas.

- 10 Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para administrar una preparación de parche transdérmico que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la que la biodisponibilidad de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma aumenta mediante la administración transdérmica con respecto a la administración de una dosificación comparable de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de dosificación oral.

- 15 De acuerdo con lo anterior, se puede entender que la preparación de parche transdérmico que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de la presente invención es útil para reducir los efectos secundarios acompañados de la administración oral de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Más aún, la preparación de parche transdérmico que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de la presente invención tiene una excelente tasa de permeación de la piel del fármaco y muestra una alta biodisponibilidad en comparación con su administración oral y disminuye en gran medida la variabilidad de la absorción entre pacientes, por lo que se espera que se pueda sustituir por la ruta de administración convencional de tizanidina.

(Medios para resolver los problemas)

- 20 Se ha descubierto sorprendentemente que los efectos secundarios tales como adormecimiento y mareos observados con la administración oral de tizanidina se reducen notablemente al controlar los parámetros farmacocinéticos de tizanidina a través de la administración transdérmica del fármaco.

(Efectos de la Invención)

- 25 De acuerdo con la presente invención, se pueden reducir los efectos secundarios tales como adormecimiento y mareos observados con la administración oral de tizanidina.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un gráfico que ilustra la concentración en plasma de tizanidina obtenida mediante un estudio clínico de dosis única en humanos.

La FIG. 2 ilustra la tasa de expresión de somnolencia en un estudio clínico de administración oral de dosis única.

- 30 La FIG. 3 ilustra la tasa de expresión de somnolencia en un estudio clínico de administración transdérmica de dosis única.

La FIG. 4 ilustra la tasa de expresión de somnolencia en un estudio clínico de administración transdérmica de dosis única.

- 35 La FIG. 5 ilustra la tasa de expresión de somnolencia en un estudio clínico de administración transdérmica de dosis única.

La FIG. 6 ilustra la concentración en plasma simulada de tizanidina en la terapia de dosis múltiples.

La FIG. 7 ilustra la concentración en plasma de tizanidina obtenida mediante un estudio clínico de dosis múltiples en humanos.

La FIG. 8 ilustra una composición del sistema transdérmico de tizanidina.

- 40 La FIG. 9 ilustra un diagrama del sistema transdérmico de tizanidina.

La FIG. 10 ilustra un diagrama (diseño de recubrimiento y revestimiento de liberación) del sistema transdérmico de tizanidina.

Descripción de las realizaciones

- 45 Antes de divulgar y describir los presentes métodos y sistemas, se debe entender que los métodos y sistemas no se limitan a métodos sintéticos específicos, componentes específicos o a composiciones particulares. También se debe entender que la terminología utilizada en el presente documento tiene solo el propósito de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

Como se utiliza en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los rangos se pueden expresar en el presente documento

- 5 desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho rango, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De igual manera, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización. Se entenderá además que los criterios de valoración de cada uno de los rangos son significativos tanto en relación con el otro criterio de valoración como independientemente del otro criterio de valoración.
- El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no.
- 10 Como se utiliza en el presente documento, el término "comprender" y variaciones del término, tales como "que comprende" y "comprende" significa "que incluye, pero no se limita a", y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas. El término "ejemplar" significa "un ejemplo de" y no pretende transmitir una indicación de una realización preferida o ideal. El término "tales como" no se utiliza en sentido restrictivo, sino con fines explicativos.
- 15 Se divulgan componentes que se pueden utilizar para realizar los métodos y sistemas divulgados. Estos y otros componentes se divulgan en el presente documento, y se entiende que cuando se divulguen combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos componentes, si bien se hace referencia específica de cada una de las diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos puede no divulgarse explícitamente, cada uno se contempla y describe específicamente en el presente documento, para todos los métodos y sistemas. Esto se aplica a todos los aspectos de esta solicitud, que incluyen, pero no se limitan a, las etapas en los métodos divulgados. Por lo tanto, si hay una variedad de etapas adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada uno de estos pasos adicionales se puede realizar con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos divulgados.
- 20 Como se utiliza en el presente documento, el término "tizanidina" se utiliza en sentido amplio para incluir no sólo "tizanidina" per se cómo una base libre sino también sus formas físicas farmacéuticamente aceptables de la misma. Las formas físicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, hidratos farmacéuticamente aceptables, anhidratos farmacéuticamente aceptables, isómeros farmacéuticamente aceptables, polimorfos farmacéuticamente aceptables, complejos farmacéuticamente aceptables y similares.
- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto original y no imparten efectos toxicológicos indeseables. Ejemplos de dichas sales son sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico y similares; sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácidos acético, oxálico, tartárico, succínico, maleico, fumárico, glucónico, cítrico, málico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalenosulfónico, poligalacturónico y similares; sales formadas a partir de aniones elementales tales como cloruro, bromuro y yoduro; sales formadas a partir de hidróxidos de metal tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de litio e hidróxido de magnesio; sales formadas a partir de carbonatos de metal tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio; sales formadas a partir de bicarbonatos de metal tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; sales formadas a partir de sulfatos de metal tales como sulfato de sodio y sulfato de potasio; y sales formadas a partir de nitratos de metal tales como nitrato de sodio y nitrato de potasio. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato.
- 30 Como se utiliza en el presente documento, el término "componente de sorbato" significa ácido sórbico en forma libre y/o una sal de metal de ácido sórbico. Ejemplos de sal de metal de ácido sórbico incluyen sorbato de sodio, sorbato de potasio y sorbato de calcio. La sal de metal del ácido sórbico es preferentemente sorbato de potasio.
- 35 En caso de que se utilice ácido sórbico o una sal de metal de ácido sórbico solo, el componente sorbato denota ácido sórbico o la sal de metal de ácido sórbico. En el caso de que se utilicen en combinación ácido sórbico y una sal de metal de ácido sórbico, el componente sorbato denota ácido sórbico y la sal de metal de ácido sórbico.
- 40 En caso de que se utilice ácido sórbico o una sal de metal de ácido sórbico solo, el término "concentración de componente sorbato" como se utiliza en el presente documento denota la concentración de ácido sórbico o la sal de metal. En caso de que se utilicen el ácido sórbico y una sal de metal de ácido sórbico en combinación, la concentración denota la concentración de ácido sórbico y la sal de metal de ácido sórbico.
- 45 El término "forma de dosificación de liberación modificada" como se utiliza en el presente documento incluye cualquiera de forma de dosificación oral, forma de dosificación nasal, forma de dosificación transmucosa y forma de dosificación transdérmica siempre que se obtengan los parámetros farmacocinéticos particulares de tizanidina como se define a continuación.
- 50 El término "transdérmico" (o "percutáneo") como se utiliza en el presente documento significa que un fármaco se suministra mediante el paso hacia la piel o el tejido mucoso y a través de la piel o la mucosa en la circulación sistémica. De ahí los términos "transdérmico" y "transmucoso" se utilizan indistintamente a menos que se especifique lo contrario.
- 55

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de tizanidina tal como se utiliza en el presente documento significa una cantidad no tóxica y suficiente de tizanidina para proporcionar un efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico deseado es el alivio del dolor y la espasticidad.

5 El término "constante de tasa de eliminación" como se utiliza en el presente documento significa constante de tasa de eliminación terminal de primer orden aparente calculada a partir de una gráfica semilogarítmica de la curva de concentración en plasma versus tiempo, calculada mediante análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados utilizando el número máximo de puntos en la fase lineal logarítmica terminal

10 En el presente documento se divulga un método para el tratamiento de un paciente que sufre de espasticidad que comprende administrar a dicho paciente una forma de dosificación de liberación modificada que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En el presente documento se divulga un método para el tratamiento de un paciente que sufre de espasticidad que comprende administrar a dicho paciente una forma de dosificación transdérmica que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 La forma de dosificación transdérmica puede ser una preparación de parche acuosa o no acuosa. La preparación de parche es un parche que comprende un soporte y una capa adhesiva sobre una superficie del soporte. La capa adhesiva (también denominada "matriz adhesiva de fármaco" o "área de matriz de fármaco") puede incluir clorhidrato de tizanidina, un solvente orgánico, un acelerador de la absorción percutánea, un componente básico y un apósito.

20 En algunas realizaciones, la preparación del parche puede incluir 1) una capa de respaldo, 2) una capa adhesiva superpuesta que no contiene fármaco, 3) una capa de separación, 4) una matriz adhesiva de fármaco y 5) un revestimiento de liberación. En realizaciones más específicas, la capa de respaldo puede ser un respaldo no tejido. En realizaciones más específicas, la capa de separación puede ser un respaldo no tejido. En realizaciones específicas adicionales, el revestimiento de liberación puede tener una hendidura sobre el área de recubrimiento, es decir, un diseño que permite aplicar la preparación del parche a la piel sin tocar la matriz adhesiva de fármaco. En realizaciones específicas adicionales, la matriz adhesiva de fármaco puede contener de aproximadamente 0.4 mg/cm² a aproximadamente 0.8 mg/cm² de clorhidrato de tizanidina como el fármaco (equivalente a aproximadamente 0.34 mg/cm² a aproximadamente 0.69 mg/cm² de base de tizanidina). En realizaciones específicas adicionales, la preparación del parche se puede empacar en una bolsa laminada de polietileno y aluminio.

30 En algunas realizaciones, la cantidad de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición puede variar desde aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 10 % en peso o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la cantidad total de la capa adhesiva seca. La cantidad de dosificación de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición puede variar desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 128 mg, aproximadamente 6 mg hasta aproximadamente 72 mg, aproximadamente 8 mg hasta aproximadamente 56 mg o aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 50 mg.

35 En algunas realizaciones, el solvente orgánico puede ser un ácido alifático, un alcohol, un compuesto éster y un compuesto amida o una combinación de los mismos.

40 Los ejemplos de ácido alifático incluyen ácido levulínico, ácido sórbico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido oleico. Los ejemplos del alcohol incluyen un alcohol monovalente tal como alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico, alcohol isoesteárico y alcohol cetílico; un alcohol divalente tal como propilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol, diisobutilenglicol, polietilenglicol y hexilenglicol; y un alcohol trivalente tal como glicerina y hexanotriol. En algunas realizaciones, el alcohol es alcohol oleílico.

Los ejemplos del compuesto éster incluyen sebacato de dietilo, laurato de metilo, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media.

45 En algunas realizaciones, el acelerador de la absorción percutánea puede ser un componente de sorbato. El componente sorbato puede ser ácido sórbico y/o una sal de metal de ácido sórbico. Ejemplos de sal de metal de ácido sórbico incluyen una sal de metal alcalino tal como sorbato de potasio y sorbato de sodio; una sal de metal alcalinotérreo tal como sorbato de calcio. En algunas realizaciones, el acelerador de la absorción percutánea puede ser sorbato de potasio.

50 La concentración del componente sorbato puede ser de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3.5 moles, aproximadamente 0.6 a aproximadamente 3.5 moles, aproximadamente 0.7 a aproximadamente 3.5 moles, aproximadamente 0.8 a 3.5 moles, aproximadamente 0.9 a aproximadamente 3.5 moles, aproximadamente 1.0 a aproximadamente 3.5 moles, aproximadamente 1.1 a aproximadamente 3.4 moles, aproximadamente 1.1 a aproximadamente 3.3 moles, aproximadamente 1.1 a aproximadamente 3.2 moles, aproximadamente 1.1 a aproximadamente 3.1 moles, aproximadamente 1.1 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.2 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.3 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.4 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.6 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.7 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.8 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.8 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 1.9 a

aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 2.0 a aproximadamente 3.0 moles, aproximadamente 2.2 a aproximadamente 2.8 moles, aproximadamente 2.3 a aproximadamente 2.7 moles, aproximadamente 2.0 a aproximadamente 2.5 moles o aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.0 moles por mol de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 En el caso en donde el componente de sorbato sea una combinación de ácido sórbico y una sal de metal de ácido sórbico, la concentración del ácido sórbico puede ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2.5 moles, aproximadamente 0.2 a aproximadamente 2.0 moles, aproximadamente 0.3 a aproximadamente 1.6. moles, aproximadamente 0.4 a aproximadamente 1.5 moles o aproximadamente 0.6 a aproximadamente 1.2 moles por mol de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la concentración de la sal de metal de ácido sórbico puede ser de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5 moles, aproximadamente 0.6 a aproximadamente 2.4 moles, aproximadamente 0.6 a aproximadamente 2.0 moles, aproximadamente 0.6 a aproximadamente 1.8 moles, aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.7 moles, aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.8 moles o aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.6 moles por mol de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10
- 15 En algunas realizaciones, el componente básico puede incluir uno o más de compuestos básicos orgánicos, compuestos básicos inorgánicos y sales de base fuerte.

Los ejemplos del compuesto básico orgánico incluyen una alcanolamina C₂₋₉ tal como monoetanolamina, monoisopropanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina, trietanolamina, triisopropanolamina, etilendiamina y trishidroximetilaminometano (trometamol); y un aminoácido básico tal como arginina.

- 20 Los ejemplos del compuesto básico inorgánico incluyen un hidróxido tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio.

Los ejemplos de sal de base fuerte incluyen una sal de metal de ácido carboxílico tal como benzoato de sodio, propionato de sodio, propionato de calcio, fumarato de sodio, sorbato de sodio y sorbato de potasio; una sal de metal de ácido hidroxilo tal como lactato de sodio, tartrato de sodio, tartrato de potasio y citrato de sodio; sulfito de sodio; y piro-sulfito de sodio.

- 25 En algunas realizaciones, el apósito puede comprender un polímero. Los ejemplos del polímero incluyen un polímero acrílico, un polímero de caucho, un polímero de silicona y un polímero basado en éter de vinilo. En algunas realizaciones, se puede utilizar un polímero de caucho tal como copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno, poliisopreno, poliisobutileno y/o polibutadieno. La concentración del polímero de caucho puede ser de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % en peso o aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso del peso total de la capa adhesiva seca.
- 30

En algunas realizaciones, la matriz adhesiva de fármaco puede comprender además un agente de carga. La concentración del agente de carga puede ser de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 5 % en peso del peso total de la capa adhesiva. En algunas realizaciones, el agente de carga puede ser sílice pirógena. AEROSIL® es un ejemplo de sílice pirógena disponible comercialmente.

- 35 La matriz adhesiva de fármaco puede contener además otros aditivos tales como una resina adherente, un suavizante y un antioxidante. En algunas realizaciones, la resina adherente puede ser resina de terpeno. En algunas realizaciones, el suavizante puede ser parafina líquida. Ejemplos de antioxidantes incluyen dibutilhidroxitolueno, ácido ascórbico, galato de propilo, sulfito de sodio y piro-sulfito de sodio.

- 40 La matriz adhesiva de fármaco puede tener cualquier grosor adecuado y apropiado. En algunas realizaciones, el grosor de la matriz adhesiva de fármaco puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 600 µm, aproximadamente 50 a aproximadamente 500 µm, aproximadamente 100 a aproximadamente 400 µm, aproximadamente 150 a aproximadamente 350 µm o aproximadamente 200 a aproximadamente 300 µm.

- 45 En algunas realizaciones, el área de superficie de la preparación de parche transdérmico es suficiente para mantener el contacto eficaz con la piel durante la administración, y también proporciona una tasa de suministro del fármaco prevista. El área de superficie de la matriz adhesiva de fármaco que va a estar en contacto con la piel se puede cambiar, y el área de superficie en sí misma puede ser de cualquier tamaño adecuado y apropiado. El área de superficie del adhesivo de fármaco es de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 centímetros cuadrados, y preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 120 centímetros cuadrados. En una realización, el área de superficie de la matriz adhesiva de fármaco puede ser de aproximadamente 20 centímetros cuadrados, aproximadamente 40 centímetros cuadrados, aproximadamente 80 centímetros cuadrados o aproximadamente 120 centímetros cuadrados.
- 50

El área de superficie de la preparación del parche puede aumentar tras la inclusión de un recubrimiento adhesivo (también denominado como "área de recubrimiento") sobre la parte superior de la matriz adhesiva de fármaco. La preparación de parche de la presente invención, que generalmente es de color amarillo pálido a amarillo, puede tener una conformación cuadrada, circular, rectangular o triangular o puede tener otras conformaciones. El recubrimiento

- 55

adhesivo comprende una capa adhesiva que no contiene ningún ingrediente activo y exhibe una fuerza adhesiva excelente.

5 El grosor del recubrimiento adhesivo puede ser de cualquier dimensión adecuada y apropiada. Por ejemplo, el grosor del recubrimiento adhesivo puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 μm , aproximadamente 75 a aproximadamente 400 μm o de aproximadamente 120 a aproximadamente 300 μm .

10 El área de superficie de la preparación de parche transdérmico, que comprende el área de recubrimiento, puede ser de cualquier tamaño adecuado y apropiado. En algunas realizaciones, el área de superficie de la preparación de parche transdérmico que comprende el área de recubrimiento puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 centímetros cuadrados, preferiblemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 155 centímetros cuadrados. En una realización, el área de superficie de la preparación de parche transdérmico que comprende el área de recubrimiento puede ser de aproximadamente 36 centímetros cuadrados, aproximadamente 62 centímetros cuadrados, aproximadamente 110 centímetros cuadrados o aproximadamente 155 centímetros cuadrados.

En realizaciones preferidas, la preparación de parche transdérmico de la presente invención es la siguiente;

15 Preparación de Parche 1, en la que la superficie de la matriz que se va a aplicar a la piel tiene un área de aproximadamente 20 centímetros cuadrados, comprende aproximadamente 9.2 mg de clorhidrato de tizanidina (equivalente a aproximadamente 8 mg de base de tizanidina) en la composición adhesiva de matriz.

En realizaciones específicas, la preparación de parche 1 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de hasta aproximadamente 6 mg/24 horas.

20 En realizaciones específicas adicionales, la preparación de parche 1 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de aproximadamente 6 mg/24 horas.

25 La preparación de parche 2, en la que la superficie de la matriz que se va a aplicar a la piel tiene un área de aproximadamente 40 centímetros cuadrados, comprende aproximadamente 18.4 mg de clorhidrato de tizanidina (equivalente a aproximadamente 16 mg de base de tizanidina) en la composición adhesiva de matriz.

30 En realizaciones específicas, la preparación de parche 2 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de hasta aproximadamente 12 mg/24 horas. En realizaciones específicas adicionales, la preparación de parche 2 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de aproximadamente 4 mg/24 horas a aproximadamente 12 mg/24 horas. En realizaciones específicas adicionales, la preparación de parche 2 mencionada anteriormente se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de aproximadamente 12 mg/24 horas.

35 La preparación de parche 3, en la que la superficie de la matriz que se va a aplicar a la piel tiene un área de aproximadamente 80 centímetros cuadrados, comprende aproximadamente 36.8 mg de clorhidrato de tizanidina (equivalente a aproximadamente 32 mg de base de tizanidina) en la composición adhesiva de matriz.

40 En realizaciones específicas, la preparación de parche 3 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de hasta aproximadamente 24 mg/24 horas. En realizaciones específicas adicionales, la preparación de parche 3 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de aproximadamente 8 mg/24 horas a aproximadamente 24 mg/24 horas. En realizaciones específicas adicionales, la preparación de parche 3 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de aproximadamente 24 mg/24 horas.

45 La preparación de parche 4, en la que la superficie de la matriz que se va a aplicar a la piel tiene un área de aproximadamente 120 centímetros cuadrados, comprende aproximadamente 55.2 mg de clorhidrato de tizanidina (equivalente a aproximadamente 48 mg de base de tizanidina) en la composición adhesiva de matriz.

50 En realizaciones específicas, la preparación de parche 4 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de hasta aproximadamente 36 mg/24 horas. En realizaciones específicas adicionales, la preparación de parche 4 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de aproximadamente 12 mg/24 horas a aproximadamente 36 mg/24 horas. En realizaciones específicas adicionales, la preparación de parche 4 anteriormente mencionada se aplica una vez al día a un paciente que lo necesita y es adecuada para lograr una liberación de tizanidina de aproximadamente 36 mg/24 horas.

55 En la preparación del parche de la presente invención, si se desea, se pueden utilizar varios miembros o recubrimientos de respaldo oclusivos y no oclusivos, flexibles y no flexibles. El respaldo de la preparación de parche transdérmico no debe ser irritante para la piel humana y se puede fabricar a partir de cualquier material(es) adecuado(s), siempre que

- 5 la preparación de parche transdérmico retenga efectivamente la composición de la capa adhesiva y no cambie durante la fabricación, envío, almacenamiento y uso. Cuando se selecciona un respaldo apropiado, la preparación de parche transdérmico no cambia durante el uso incluso si el respaldo es una preparación flexible, plegable y maleable. Si bien el respaldo del parche transdérmico se puede fabricar a partir de cualquier material(es) adecuado(s), el respaldo es normalmente una lámina de autosuporte de material soluble en agua o insoluble en agua, tejido o no tejido, polimérico o natural, durable que proporciona resistencia e integridad a la composición de la capa adhesiva.
- 10 En realizaciones específicas, el material adecuado forma un respaldo flexible, plegable, maleable y/o estirable. El respaldo puede incluir una lámina porosa o no porosa de material soluble o insoluble en agua que proporciona un soporte para la preparación del parche cutáneo adhesivo. Alternativamente, el respaldo puede incluir fibras poliméricas solubles o insolubles en agua, una película porosa o cualquier otro tipo de matriz con espacios dentro de la matriz. El respaldo específico incluye una tira liviana, porosa y maleable compuesta de una tela no tejida de fibras poliméricas o naturales tales como poliéster y algodón, o fibras de celulosa unidas opcionalmente con una resina de apresto. En realizaciones específicas, el respaldo incluye tela no tejida. En realizaciones específicas, las fibras poliméricas pueden incluir tereftalato de polietileno (PET o PETE). Por ejemplo, el respaldo puede incluir celofán, acetato de celulosa, etilcelulosa, copolímero de acetato de vinilo plastificado y cloruro de vinilo, polietileno tereftalato (PET), nailon, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilideno, acetato de etilvinilo, papel, paño, tela no tejida, espuma y papel de aluminio.
- 20 Para evitar el paso del fármaco lejos de la superficie expuesta de una preparación de parche de la invención antes de su uso, la superficie de la preparación de parche generalmente se puede cubrir con una película o lámina protectora de liberación, por ejemplo, papel encerado. La película de liberación puede ser una película o lámina de polímero tratada con un agente de liberación apropiado. La película o lámina de polímero puede estar compuesta de acetato de celulosa, etilcelulosa, copolímero de acetato de vinilo plastificado y cloruro de vinilo, tereftalato de polietileno (PET), nailon, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilideno y/o acetato de etilvinilo.
- 25 La preparación de parche transdérmico normalmente se empaqueta en una bolsa de dosis unitaria que coloca 1 preparación de parche dentro de una bolsa sellada e impresa. El material de bolsa de la presente invención es una película multilaminada cuya capa más externa es una capa imprimible y la capa más interna es una capa termosellable con una capa de lámina protectora intermedia para proporcionar una función de barrera, y puede estar libre de un eliminador de oxígeno, un desecante o cualquier otro material estabilizador. El material de bolsa seleccionado tiene características de estabilidad y termosellabilidad aceptable protegidas durante el transporte.
- 30 En una realización, el método para suministrar tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable a un paciente comprende proporcionar una preparación de parche transdérmico de la presente invención; colocar la preparación de parche transdérmico sobre la piel del paciente; y aplicar continuamente la preparación de parche a la piel durante un tiempo suficiente para permitir el suministro sistémico de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o lograr el efecto terapéutico deseado.
- 35 La preparación de parche de la presente invención se aplica a la piel del paciente y debe estar en contacto firme con la misma para que la preparación de parche se adhiera a la piel. La preparación del parche se puede aplicar a cada sitio de un paciente, por ejemplo, la espalda, parte superior/media/inferior del brazo, abdomen, muslo, detrás de la oreja, el pecho o hombro.
- 40 En algunas realizaciones, la preparación transdérmica se puede aplicar repetidamente a un paciente. El número de parche de la aplicación puede ser una vez al día, dos veces al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada 6 días o una vez a la semana.
- En algunas realizaciones, la preparación de parche transdérmico se puede aplicar a la piel una vez al día y se puede adherir a la piel durante aproximadamente 24 horas. En otra realización, la preparación de parche transdérmico se puede aplicar una vez cada tres días y se puede adherir a la piel durante aproximadamente 72 horas.
- 45 En una realización, el método de administración de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se utiliza en el presente documento se puede definir mediante algunos parámetros farmacocinéticos determinados mediante un estudio farmacocinético en humanos utilizando una forma de dosificación de liberación modificada.
- 50 En algunas realizaciones, la constante de tasa de eliminación de tizanidina determinada mediante un estudio farmacocinético humano de dosis única o de dosis múltiples es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.2; preferiblemente de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.18, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.15 o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.10.
- La constante de tasa de eliminación se debe definir en cualquier punto después del retiro o desaparición de la forma de dosificación de la piel humana.
- 55 En algunas realizaciones, la $T_{m\acute{a}x}$ de tizanidina determinada mediante un estudio farmacocinético de dosis única en humanos puede ser de aproximadamente 12 horas a 48 horas. En algunas realizaciones, la $T_{m\acute{a}x}$ de tizanidina

determinada mediante un estudio farmacocinético en humanos de dosis única puede ser de aproximadamente 24 horas.

5 En algunas realizaciones, la concentración en plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y AUC_{0-inf} (el área bajo la curva de concentración en plasma desde el tiempo 0 hasta el infinito) proporcionada por una administración de dosis única de una forma de dosificación de liberación modificada que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma satisface la siguiente condición. Es decir, el valor representado por la siguiente fórmula es de al menos 5 horas, al menos 10 horas o al menos 15 horas.

$$(AUC_{0-inf}) / (C_{m\acute{a}x})$$

10 En algunas realizaciones, cuando la forma de dosificación es una forma de dosificación transdérmica, AUC_{0-inf} (el área bajo la curva de concentración en plasma desde el tiempo 0 hasta el infinito) proporcionada por una administración de dosis única de una forma de dosificación de liberación modificada que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser al menos 1.0 ng*h/ml por mg de tizanidina, al menos 1.5 ng*h/ml por mg de tizanidina, o al menos 2.0 ng*h/ml por mg de tizanidina.

15 En la administración de dosis múltiples, la concentración en plasma de tizanidina puede alcanzar un estado estacionario. En algunas realizaciones, $C_{ss,m\acute{a}x}$ (la concentración en plasma máxima en estado estacionario) y $C_{ss,m\acute{i}n}$ (la concentración en plasma mínima en estado estacionario) satisfacen la siguiente fórmula:

$$\frac{C_{ss,m\acute{a}x} - C_{ss,m\acute{i}n}}{C_{ss,m\acute{a}x}} < 0,9.$$

20 En algunas realizaciones, cuando la forma de dosificación se aplica una vez al día, el valor calculado a partir de la siguiente fórmula (1) puede ser menor de 0.9, menor de 0.8, menor de 0.7, menor de 0.6, menor de 0.5, menor de 0.4 o menor de 0.3.

$$\frac{C_{ss,m\acute{a}x} - C_{ss,m\acute{i}n}}{C_{ss,m\acute{a}x}} \dots (1)$$

En algunas realizaciones, el $C_{ss,m\acute{a}x}$ puede ser de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 ng/ml por mg de tizanidina al día, preferiblemente de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.4 ng/ml por mg de tizanidina al día, más preferiblemente aproximadamente 0.025 ng/ml a aproximadamente 0.245 ng/ml por mg de tizanidina al día.

25 Como se utiliza en el presente documento, la " $C_{ss,m\acute{a}x}$ por mg de tizanidina" se calcula para cada cantidad de dosificación única. En otras palabras, cuando se administra P mg por dosis de tizanidina, " $C_{ss,m\acute{a}x}$ por mg de tizanidina" se obtiene al dividir $C_{ss,m\acute{a}x}$ por P. También se aplica un método de cálculo similar a " $C_{ss,m\acute{i}n}$ por mg de tizanidina".

30 En algunas realizaciones, el $C_{ss,m\acute{i}n}$ puede ser de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.3 ng/ml por mg de tizanidina al día, preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.2 ng/ml por mg de tizanidina al día, más preferiblemente aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 ng/ml por mg de tizanidina al día.

En algunas realizaciones, cuando la forma de dosificación se aplica una vez al día, el $C_{ss,m\acute{i}n}$ puede ser de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.30 ng/ml por mg de tizanidina al día, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.25 ng/ml por mg de tizanidina al día, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.20 ng/ml por mg de tizanidina al día, o aproximadamente 0.07 a aproximadamente 0.15 ng/ml por mg de tizanidina al día.

35 En algunas realizaciones, el $C_{ss,m\acute{i}n}$ puede ser menor de aproximadamente 0.3 ng/ml por mg de tizanidina al día, menor de aproximadamente 0.2 ng/ml por mg de tizanidina al día, o aproximadamente 0.1 ng/ml por mg de tizanidina al día.

40 En una realización, el proceso de preparar la preparación de parche transdérmico comprende preparar una masa de fármaco que comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un material adhesivo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; verter la masa de fármaco sobre una película de revestimiento antiadherente; secar el revestimiento de liberación y la masa de fármaco para formar una capa adhesiva sobre el revestimiento de liberación; laminar una capa de respaldo a la capa adhesiva; cortar y recortar la capa de recubrimiento laminada; y troquelar el producto laminado en unidades de dosificación con una troqueladora rotativa de tamaño fijo.

Ejemplos

45 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan como ejemplo de la invención y no limitan el alcance de la invención.

I. Preparación de la preparación del parche dérmico.

50 Se prepararon preparaciones de parches transdérmicos que comprenden tizanidina utilizando los ingredientes y las cantidades relativas de los mismos que se muestran en la Tabla 1 a continuación (Ejemplos de Preparación 1-4). Se mezclaron clorhidrato de tizanidina, ácido sórbico, sorbato de potasio, ácido oleico, alcohol oleílico, glicerina concentrada, agua purificada, propilenglicol, butilenglicol, sulfito de sodio, galato de propilo y parafina líquida y luego

se disolvieron para producir una solución homogénea. Se agregaron a esto resina de terpeno, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y AEROSIL® (sílice pirógena) y se mezclaron uniformemente para producir una composición adhesiva que contenía el ingrediente activo. La composición adhesiva resultante se recubrió sobre la película de PET. Luego se secó la composición para eliminar el tolueno y producir una capa adhesiva que contenía el ingrediente activo.

5

Tabla 1

Ingrediente	Ejemplo de Preparación 1	Ejemplo de Preparación 2	Ejemplo de Preparación 3	Ejemplo de Preparación 4
Clorhidrato de tizanidina	1.72	1.72	1.72	1.72
Acido sórbico	0	0.66	0.66	0.33
Sorbato de potasio	0.89	0.89	1.34	0.89
Ácido oleico	1.5	1.5	1.5	1.5
Alcohol oleílico	10.0	10.0	10.0	10.0
Glicerina concentrada	5.0	5.0	5.0	5.0
Agua purificada	0.5	0.5	0.5	0.5
Propilenglicol	8.0	8.0	8.0	8.0
Butilenglicol	3.0	3.0	3.0	3.0
AEROSIL®	3.0	3.0	3.0	3.0
Parafina líquida	22.24	21.58	21.13	21.91
Resina de terpeno	28	28	28	28
Copolímero en bloque de estileno-isopreno-estileno	16	16	16	16
Sulfito de sodio	0.1	0.1	0.1	0.1
Galato de propilo	0.05	0.05	0.05	0.05
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

II. Estudio farmacocinético de dosis única y simulación de estado estacionario

Se realizó un estudio farmacocinético comparativo de la preparación de parche transdérmico que comprende tizanidina (4TZT). Específicamente, se realizó un estudio PK abierto, de secuencia fija y de 4 períodos. Los sujetos recibieron cada tratamiento en la secuencia fijada, específicamente la dosis oral única de 4 mg de tizanidina en cápsula (ejemplo de referencia) en el Período 1 (Tratamiento A), la aplicación única de 1 preparación de parche transdérmico que comprende 4 mg de tizanidina (en adelante también definido como "4TZT- a") después de una aplicación de 24 horas en el Período 2 (Tratamiento B), la aplicación única de 2 preparaciones de parche transdérmico que comprenden cada una 4 mg de tizanidina durante un período de 24 horas en el Período 3 (Tratamiento C) y la aplicación única de 1 preparación de parche transdérmico que comprende 8 mg de tizanidina (en adelante también definida como "4TZT-b") durante un período de 72 horas en el Período 4 (Tratamiento D). El muestreo PK de tizanidina se tomó previa a la dosis (antes de cada administración oral o aplicación de cada preparación de parche) y a las 24 horas posterior a la dosis en el Período 1, a las 48 horas posterior a la dosis (desde el inicio de la aplicación de la preparación de parche) en los Períodos 2 y 3, y a las 96 horas posterior a la dosis (desde el inicio de la aplicación de la preparación del parche) en el Período 4. En el estudio se midieron la fuerza adhesiva y la irritación dérmica de cada preparación. Hubo un lavado de al menos 4 días entre cada período de tratamiento (desde la administración oral o desde el inicio de la aplicación de la preparación del parche).

10

15

20

Los tratamientos se describen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Período	Forma de dosificación	Concentración	Régimen
1	cápsula (Zanaflex®)	4 mg/cápsula	4 mg de 1 cápsula en dosis única oral
2	preparación de parche dérmico (4TZT-a)	4 mg/20 cm ² grosor 150 µm	4 mg de 1 parche de preparación de 24 horas de aplicación
3	preparación de parche dérmico (4TZT-a)	4 mg/20 cm ² grosor 150 µm	4 mg de 2 preparaciones de parche de 24 horas de aplicación
4	preparación de parche dérmico (4TZT-b)	8 mg/20 cm ² grosor 300 µm	8 mg de 1 preparación de parche de 72 horas de aplicación

25

Las preparaciones del parche se aplicaron sobre la piel intacta de la parte superior del brazo.

Se recolectaron muestras de sangre en cada punto de muestreo que se muestra en la Tabla 3 a continuación.

[Tabla 3]

Período	Punto de muestreo
1	0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 1 hr, 1.25 hr, 1.5 hr, 1.75 hr, 2 hr, 2.5 hr, 3 hr, 4 hr, 5 hr, 6 hr, 7 hr, 8 hr, 24 hr
2	0 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 8 hr, 10 hr, 12 hr, 16 hr, 20 hr, 24 hr, 28 hr, 32 hr, 36 hr, 40 hr, 48 hr
3	0 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 8 hr, 10 hr, 12 hr, 16 hr, 20 hr, 24 hr, 28 hr, 32 hr, 36 hr, 40 hr, 48 hr
4	0 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 8 hr, 10 hr, 12 hr, 16 hr, 20 hr, 24 hr, 36 hr, 48 hr, 60 hr, 72 hr, 76 hr, 80 hr, 84 hr, 88 hr, 96 hr

Preparación de la preparación de parche dérmico

Se prepararon 4TZT-a y 4TZT-b con las composiciones del Ejemplo de Preparación 1 anterior de manera similar a la descrita para I. Preparación de la preparación de parche dérmico. El grosor de la capa adhesiva en cada preparación se ajustó a 150 µm o 300 µm.

5 Resultado del estudio

Para todos los sujetos, las muestras de sangre para medir tizanidina se recolectaron en tubos de recolección de sangre de 4 ml que contenían D₂EDTA en los momentos programados que se muestran en la Tabla 3 anterior. Después de la recolección de sangre, las muestras recolectadas se centrifugaron (aproximadamente a 3000 rpm durante 10 minutos) a temperatura ambiente lo antes posible. Después de la centrifugación, las muestras de plasma resultantes se dividieron en 2 alícuotas y se clasificaron en tubos adecuadamente etiquetados con 90 minutos de recolección en un congelador a una temperatura de -20 ± 10 °C. Las muestras se analizaron para tizanidina en plasma con un método bioanalítico validado. Los parámetros farmacocinéticos calculados se muestran en la Tabla 4 a continuación. El cambio en las concentraciones en plasma (mostrado como media geométrica) de tizanidina observado en cada tratamiento se muestra en la FIG. 1.

15 [Tabla 4]

Parámetro farmacocinético	4 mg de Zanaflex® (Tratamiento A)		4TZT-a (24 horas) (Tratamiento B)		2 X 4TZT-a (24 horas) (Tratamiento C)		4TZT-b (72 horas) (Tratamiento D)	
	Media geométrica (% de CV Geom.)	n	Media geométrica (% de CV Geom.)	n	Media geométrica (% de CV Geom.)	n	Media geométrica (% de CV Geom.)	n
AUC0-24 (ng*hr/ml)	.	.	3.106 (286.6)	15	10.20 (174.6)	16	7.251 (162.0)	15
AUC0-72 (ng*hr/ml)	33.69 (57.2)	15
AUC0-t (ng*hr/ml)	7.030 (57.3)	16	9.616 (89.2)	15	23.13 (100.3)	16	37.06 (53.7)	15
AUC0-inf (ng*hr/ml)	7.341 (57.5)	16	14.65 (54.1)	11	21.43 (63.5)	13	39.97 (55.0)	11
AUC %extrap (%)	4.220 ± 1.8136	16	10.67 ± 5.4316	11	12.97 ± 8.7498	13	2.038 ± 1.7366	11
Cmáx (ng/ml)	2.887 (54.2)	16	0.5880 (145.6)	15	1.449 (151.2)	16	0.9548 (70.3)	15
Tmáx (hr)	0.9999 (0.747, 2.50)	16	24.00 (20.0, 48.0)	15	24.00 (16.0, 28.0)	16	20.13 (20.0, 48.0)	15
Eliminador (ng/ml)	.	.	0.1294 (286.6)	15	0.4252 (174.6)	16	0.4680 (57.2)	15
Kel (1/hr)	0.4520 ± 0.056736	16	0.06724 ± 0.017706	11	0.07055 ± 0.023515	13	0.1095 ± 0.047129	11
T1/2 (hr)	1.557 ± 0.19954	16	11.21 ± 3.8812	11	10.67 ± 2.8872	13	7.208 ± 2.3554	11

Tratamiento A: Dosis oral única de 1 x 4 mg de cápsula de Zanaflex® (HCl de tizanidina)
 Tratamiento B: Dosis transdérmica única de 1 x 4 mg de preparación de parche 4TZT-a durante 24 horas
 Tratamiento C: Dosis transdérmica única de 2 x 4 mg (8 mg) de preparación de parche 4TZT-a durante 24 horas
 Tratamiento D: Una dosis transdérmica única de 1 X 8 mg de preparación de parche 4TZT-b durante 72 horas
 · = Valor faltante o no reportable
 Tmáx se presenta como mediana (mínima, máxima). AUC%extrap, Kel y T1/2 se presentan como Media ± DE.
 n = Número de observaciones
 Los datos de un sujeto se excluyeron para el Tratamiento D, porque la concentración previa a la dosis era > 5% de Cmáx.

En base los datos obtenidos del estudio de dosis única, se simuló la concentración en plasma de tizanidina en la administración de dosis múltiples. Los resultados de simulación para una cápsula oral de 4 mg de tizanidina administrada 3 veces al día, 1 preparación de parche transdérmico que comprende 8 mg de tizanidina administrados una vez cada tres días y 1 preparación de parche transdérmico que comprende 8 mg de tizanidina administrados una vez al día se muestran en la Fig. 6.

Durante el estudio clínico, se realizó un examen físico completo de acuerdo con un procedimiento predeterminado. No se informó ningún evento adverso grave durante el estudio. Del examen, mereció especial atención la evaluación de efectos secundarios como adormecimiento y mareos. Las tasas de expresión de los efectos secundarios tal como adormecimiento y mareos en cada tratamiento se muestran en la Tabla 5.

10 [Tabla 5]

	Tratamiento				General
	A	B	C	D	
Número de sujetos dosificados	16	16	16	16	16
Trastorno del sistema nervioso	5 (31 %)	0 (0 %)	1 (6 %)	0 (0 %)	1 (6 %)
Mareos Somnolencia	1 (6 %) 4 (25 %)	0 (0 %) 0 (0 %)	0 (0 %) 1 (6 %)	0 (0 %) 0 (0 %)	1 (6 %) 4 (25 %)

La tasa de expresión de adormecimiento se redujo notablemente en los Tratamientos B a D, aunque el adormecimiento es uno de los principales eventos adversos debido al uso de tizanidina.

15 Además de la monitorización de seguridad de rutina, la somnolencia, adormecimiento y sedación en los sujetos se evaluaron de acuerdo con la Escala de Somnolencia de Stanford (SSS). Específicamente, el personal de una clínica pidió a los sujetos que eligieran qué número de la SSS en la Tabla 6 describe mejor su nivel actual de alerta o somnolencia.

Tabla 6

Escala	
1	Sentirse activo, vital, alerta, completamente despierto
2	Funcionar a un nivel alto pero no al máximo, capaz de concentrarse
3	Relajado, despierto pero no completamente alerta, receptivo.
4	Un poco nebuloso, decepcionado
5	Nebuloso, comenzando a perder la pista, dificultad para mantenerse despierto
6	Con sueño, prefiere acostarse, mareado
7	Casi en ensueño, no puede permanecer despierto, el inicio del sueño parece inminente

20 Los resultados de cada tratamiento se muestran con la concentración en plasma de tizanidina en las Fig. 2 a Fig. 5.

II. Estudio farmacocinético de dosis múltiples:

Este estudio fue un estudio comparativo, de dosis múltiples, de secuencia fija, de 2 períodos, de 3 tratamientos, farmacocinético y farmacodinámico de la preparación de parche transdérmico que comprende 8 mg de tizanidina. En el estudio se incluyeron 30 sujetos adultos sanos, hombres y mujeres. En el Período 1, todos los 30 sujetos recibieron la dosis oral múltiple de cápsulas de tizanidina de 2 mg o 4 mg (ejemplo de referencia) administradas dos veces al día con un intervalo de 4 horas entre dosis de 4 mg/día el Día 1 y luego aumentaron a 8 mg/día el Día 2 y 16 mg/día el Día 3 (régimen de referencia). En el Período 2, los sujetos que completaron el Período 1 fueron asignados al azar para realizar uno de los 2 regímenes de prueba, ya sea la aplicación de 1 preparación de parche transdérmico que comprende 8 mg de tizanidina aplicada cada 24 horas durante 7 días o la aplicación de 2 preparaciones de parche transdérmico que comprenden cada una 8 mg de tizanidina aplicados cada 24 horas durante 7 días (regímenes de prueba). Hubo un período de lavado de al menos 5 días entre la administración del fármaco del estudio en el Período 1 (desde la primera dosis oral en la mañana del Día 3) y la primera administración del fármaco del estudio en el Período 2 (desde el inicio de la primera aplicación de la preparación del parche)

Los tratamientos se describen en la Tabla 7 a continuación.

35 Tabla 7

	4 mg de Zanaflex® (Tratamiento Am)	8 mg de 4TZT-a (Tratamiento Bm)	2*8 mg de 4TZT-b (Tratamiento Cm)
--	---------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

ES 2 968 551 T3

Parámetro farmacocinético	Media geométrica	Media geométrica	Media geométrica
C _{ss,máx} (ng/ml)	-	0.45	0.82
C _{ss,mín} (ng/ml)	-	0.22	0.40
C _{avg}		0.33	0.61
Kel (1/hr)	0.391	0.059	0.056
T1/2 (hr)	1.8	11.8	12.5
{C _{ss} (máx) - C _{ss} (mín)}/C _{ss} (máx)	-	0.51	0.51
Tratamiento Am: (régimen de referencia): dosis orales múltiples proporcionadas como 4 mg/día el Día 1 y luego aumentan a 8 mg/día el Día 2 y 16 mg/día el Día 3 de cápsulas de tizanidina (1 x 2 mg y luego 1 x 4 mg y 2 x4 de cápsulas de HCl tizanidina; Acorda Zanaflex®) proporcionadas dos veces al día con un intervalo de 4 horas entre dosis. Tratamiento Bm: (régimen de prueba 1): Dosis de 8 mg de transdérmico múltiple de 1 preparación de parche X 4TZT-b (8 mg) después de una aplicación de 24 horas durante 7 días en los Días 1 a 7. Tratamiento cm: (régimen de prueba 2): dosis de 16 mg transdérmicas múltiples de 2 preparaciones de parche x 4TZT-b (8 mg) después de una aplicación de 24 horas durante 7 días los Días 1 al 7.			

Las preparaciones del parche se aplicaron sobre la piel intacta en la parte media de la espalda en la Hora 0 de la mañana de los Días 1 a 7.

- 5 Se tomó una muestra PK para tizanidina antes de la dosis (antes de cada administración oral o aplicación de cada preparación de parche); a las 4 horas después de la dosis por la mañana el Día 2 del Período 1; a las 24 horas siguientes a las dosis en la mañana el Día 3 del Período 1 y el Día 1 del Período 2; y a las 48 horas siguientes a la aplicación de la preparación del parche el Día 7 del Período 2.

- 10 Las evaluaciones de PD (pruebas computarizadas de función cognitiva y pruebas de sedación) se realizaron antes y 6 horas después de cada primera dosis oral por la mañana los Días 2 y 3 en el Período 1, y antes y 24 horas después de cada aplicación de preparaciones de parche en los Días 1 y 7 del Período 2. En el estudio se midieron la fuerza adhesiva y la irritación dérmica de cada preparación.

Preparación de la preparación del parche dérmico.

Las preparaciones de parches se prepararon de acuerdo con la manera similar a la descrita para I. Preparación de la preparación de parche dérmico.

15 Resultado del estudio

- 20 Para todos los sujetos, las muestras de sangre para medir tizanidina se recolectaron en tubos de recolección de sangre de 4 ml que contenían D₂EDTA en puntos de tiempo programados. Después de la extracción de sangre, las muestras recolectadas se centrifugaron (aproximadamente a 3000 rpm durante 10 minutos) a temperatura ambiente lo antes posible. Después de la centrifugación, las muestras de plasma resultantes se dividieron en 2 alícuotas y se clasificaron en tubos adecuadamente etiquetados con 90 minutos de recolección en un congelador a una temperatura de -20 ± 10 °C. Las muestras se analizaron para tizanidina en plasma con un método bioanalítico validado. Los parámetros farmacocinéticos calculados para el estudio farmacocinético de dosis múltiples se muestran en la Tabla 7 a continuación. El cambio en las concentraciones plasmáticas (mostradas como media geométrica) de tizanidina observado en cada tratamiento en el estudio farmacocinético de dosis múltiples se muestra en la Fig. 7.

- 25 Los siguientes valores (valores de la media y DE de la concentración residual de tizanidina (%)) se obtuvieron de una población de 12 sujetos, durante 7 días con 1 preparación de parche.

[Tabla 8]

Tratamiento B (1 preparación de parche) (N=12)

		Concentración residual de tizanidina (%)						
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Sujeto No.	1	65		82			71	78
	4	69					66	67
	6	66					76	79
	8	54		64			69	60
	10	73					69	72
	12	75					76	71
	13	66					61	59
	15	63				68	60	65
17	93						59	68

ES 2 968 551 T3

	20	71		76	68		72	74
	21	86	107	75			66	76
	24	94					76	79
Media		72.7					68.8	70.2
DE		12.3					5.6	7.4

Los siguientes valores (valores de media y DE de la cantidad residual de tizanidina (mg)) se obtuvieron de una población de 12 sujetos, durante 7 días con 1 preparación de parche.

[Tabla 9]

5 Tratamiento B (1 preparación de parche) (N=12)

		Cantidad residual de tizanidina (mg)							
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	
Sujeto No.	1	5.2		6.6			5.6	6.3	
	4	5.5					5.3	5.3	
	6	5.3					6.1	6.3	
	8	4.3		5.1			5.5	4.8	
	10	5.8					5.5	5.7	
	12	6.0					6.1	5.7	
	13	5.3					4.9	4.7	
	15	5.0				5.5	4.8	5.2	4.9
	17	7.4					4.8	5.4	
	20	5.6		6.1	5.5		5.7	5.9	
	21	6.8	8.5	6.0			5.2	6.0	
	24	7.5					6.1	6.3	
Media		5.8				5.5	5.6		
DE		1.0				0.4	0.6		

Los siguientes valores (valores de media y DE de la concentración residual de tizanidina (%)) se obtuvieron de una población de 12 sujetos, durante 7 días con 2 preparaciones de parche.

[Tabla 10]

10 Tratamiento C (2 preparaciones de parche) (N=12)

		Concentración residual de tizanidina (mg)						
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Sujeto No.	2	69					69	69
	3	72					72	69
	5	70	75				73	74
	7	69				72	74	70
	9	77			74		72	78
	11	64			65		64	65
	14	69			70		71	64
	16	68					57	77
	18	84			81		82	93
	19	73	8.5				74	75
	22	82		75			71	73
	23	81		72			76	75
Media		72.9				71.2	73.6	
DE		6.4				6.1	7.5	

Los siguientes valores (valores de la media y DE de la cantidad residual de tizanidina (mg)) se obtuvieron de una población de 12 sujetos, durante 7 días con 2 preparaciones de parche.

[Tabla 11]

15 Tratamiento C (2 preparaciones de parche) (N=12)

		Cantidad residual de tizanidina (mg)						
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7

Sujeto No.	2	11.0					11.0	11.0
	3	11.5					11.5	11.0
	5	11.2	12.1				11.7	11.9
	7	11.0				11.5	11.8	11.2
	9	12.3			11.8		11.5	12.5
	11	10.2			10.4		10.3	10.4
	14	11.0			11.3		11.4	10.2
	16	10.8					9.1	12.4
	18	13.4			13.0		13.1	14.8
	19	11.6	13.7				11.8	12.0
	22	13.1		12.0			11.3	11.7
	23	13.0		11.5			12.1	12.0
	Media	11.7					11.4	11.8
DE	1.0					1.0	1.2	

III. Sistema transdérmico de tizanidina

A. Descripción del sistema transdérmico de tizanidina

Estructura de la preparación del parche

- 5 Como se muestra en la Fig. 8, el sistema transdérmico de tizanidina es una preparación de parche de conformación rectangular que consiste en 1) una capa de respaldo, 2) una capa adhesiva de recubrimiento que no contiene fármaco, 3) una capa de separación, 4) una matriz adhesiva de fármaco y 5) un revestimiento de liberación. Como se muestra en las Fig. 9 y 10, el revestimiento de liberación tiene una hendidura sobre el área de recubrimiento, es decir, un diseño que permite aplicar la preparación del parche a la piel sin tocar la matriz adhesiva de fármaco. La matriz adhesiva de fármaco contiene de 0.46 mg/cm² a aproximadamente 0.8 mg/cm² de clorhidrato de tizanidina como el fármaco (0.46 mg/cm² equivalente a aproximadamente 0.40 mg/cm² de base de tizanidina). 1 preparación de parche se empaqueta en una bolsa laminada de polietileno y aluminio.

[Tabla 12]

Tabla 12: Tamaño de la preparación del parche

	Preparación del parche (1)	Preparación del parche (2)	Preparación del parche (3)	Preparación del parche (4)
Área de la matriz de fármaco	20 cm ² (40 x 50 mm)	40 cm ² (55 x 73 mm)	80 cm ² (70 x 115 mm)	120 cm ² (85 x 140 mm)
Área de recubrimiento	36 cm ² (55 x 65 mm)	62 cm ² (70 x 88 mm)	110 cm ² (85 x 130 mm)	155 cm ² (100 x 155 mm)
Contenido de tizanidina	8 mg	16 mg	32 mg	48 mg

15

[Tabla 13]

Tabla 13: Grosor del adhesivo

	Húmedo	Seco
Área de la matriz de fármaco	Aproximadamente 600 μm (380 g/m ²)	Aproximadamente 300 μm (267 g/m ²)
Área de recubrimiento	Aproximadamente 300 μm (180 g/m ²)	Aproximadamente 120 μm (90 g/m ²)

B. Un ejemplo de preparación

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Fórmula de lote (escala de 10 kg)
		Cantidad por lote (g)
Matriz adhesiva de fármacos		
HCl de tizanidina	1.72	172
Ácido oleico	1.50	150
Sorbato de potasio	0.89	89
Ácido sórbico	0.66	66

	Sulfito de sodio	0.10	10
	galato de propilo	0.05	5
	Agua purificada	0.50	50
	Glicerina concentrada	5.00	500
	Propilenglicol	8.00	1000
	Butilenglicol	3.00	375
	Alcohol oleílico	10.00	1000
	Dióxido de silicio coloidal	3.00	300
	Aceite mineral	21.58	2158
	Resina de terpeno	28.00	2800
	Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	16.00	1600
	Acetato de etilo	(40)	4000
	Peso total de la matriz adhesiva de fármaco	100.00	14275
	Capa de separación		
Tela de PET no tejida	-	-	
Sujeto No.	Capa adhesiva de recubrimiento		
	DURO-TAK 387-2287	89	17800
	Propilenglicol	8	1200
	Butilenglicol	3	450
	Peso total de la capa adhesiva de recubrimiento	100	19450
	Capa de respaldo/Revestimiento de liberación		
	Tela de PET no tejida	-	-
Revestimiento de liberación	-	-	

: El acetato de etilo se elimina durante el proceso de fabricación.

IV. Proceso de fabricación del sistema transdérmico de tizanidina

El sistema transdérmico de tizanidina se puede fabricar de la siguiente manera, pero no se limita a esto.

a) Proceso de fabricación del rollo de matriz adhesiva de fármaco

5 (i) Disolución del ingrediente activo (API)

Se mezclaron y disolvieron clorhidrato de tizanidina y solventes.

(ii) Disolución del adhesivo

Los adhesivos se disolvieron en acetato de etilo.

(iii) Mezcla de soluciones adhesivas.

10 Los anteriores (i) y (ii) se mezclaron y agitaron homogéneamente.

(iv) Recubrimiento/Secado/Laminado

La mezcla resultante se recubre/lamina sobre el revestimiento de liberación y se seca. Se laminaron el revestimiento de liberación/matriz adhesiva de fármaco (pasta seca) y el respaldo no tejido (capa de separación).

b) Proceso de fabricación del rollo de recubrimiento.

15 (i) Mezcla de solución adhesiva

Se mezclaron DURO-ATK y solventes.

(ii) Recubrimiento/Secado/Laminado

La mezcla resultante se recubrió sobre el revestimiento antiadherente y se secó. Se laminan el revestimiento/adhesivo de liberación y el respaldo no tejido (respaldo de recubrimiento).

20 c) Proceso de fabricación del sistema transdérmico de tizanidina.

(i) Conversión: Laminación/Corte de múltiples capas

Laminación de múltiples capas del rollo laminado de matriz adhesiva de fármaco (a) y recubrimiento (b) y luego corte

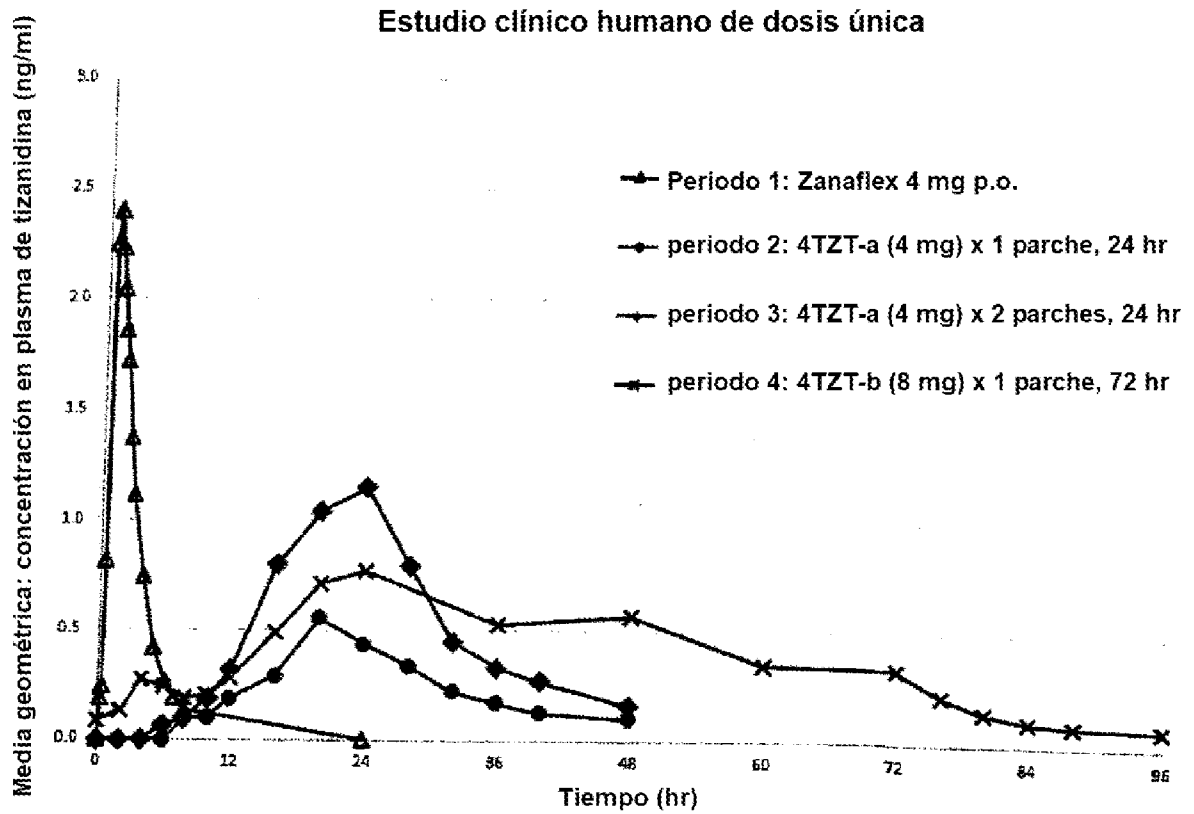
(ii) Empaque

Las preparaciones de parches se empaquetaron en bolsas laminadas de aluminio.

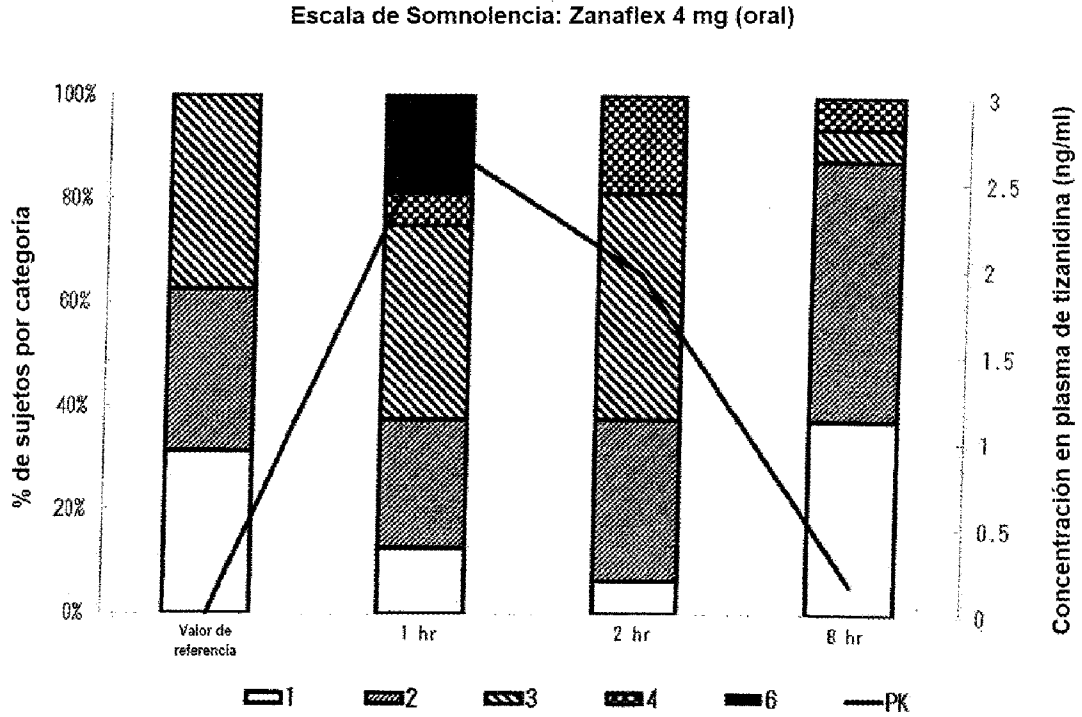
REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación de parche transdérmico que comprende un soporte y una matriz adhesiva de fármaco sobre una superficie del soporte, en la que la matriz adhesiva de fármaco comprende tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la preparación de parche transdérmico tiene un área de superficie de aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 200 cm², y en la que la preparación transdérmica proporciona una constante de tasa de eliminación de tizanidina de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.2 h⁻¹ y libera de 4 mg a 36 mg de tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante al menos aproximadamente 24 horas.
- 10 2. La preparación de parche transdérmico de la reivindicación 1, en la que la preparación de parche transdérmico proporciona una C_{ss,máx} de aproximadamente 0.01 ng/ml a aproximadamente 0.3 ng/ml por mg de tizanidina al día.
3. La preparación de parche transdérmico de la reivindicación 1 o 2 con un AUC_{0-inf} de al menos 1.0 ng*h/ml por mg de tizanidina.
4. La preparación de parche transdérmico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento de la espasticidad.
- 15 5. La preparación de parche transdérmico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o para uso de acuerdo con la reivindicación 4, que se debe aplicar una vez al día.
6. La preparación de parche transdérmico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la matriz adhesiva de fármaco tiene un grosor de aproximadamente 20 a aproximadamente 600 µm.
- 20 7. La preparación de parche transdérmico de la reivindicación 6, en la que la matriz adhesiva de fármaco tiene un grosor de aproximadamente 600 µm en estado húmedo y/o un grosor de aproximadamente 300 µm en estado seco.
8. La preparación de parche transdérmico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende un componente de sorbato seleccionado de ácido sórbico y/o una sal de metal de ácido sórbico.
- 25 9. La preparación de parche transdérmico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la matriz adhesiva de fármaco comprende al menos uno de un componente de sorbato seleccionado de ácido sórbico y/o una sal de metal de ácido sórbico, un ácido alifático C₄₋₂₀ saturado o insaturado, un alcohol monovalente, un alcohol trivalente, un alcohol divalente, un agente de carga, un suavizante, una resina adherente, un polímero de caucho, un compuesto básico inorgánico y un antioxidante.
- 30 10. La preparación de parche transdérmico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la matriz adhesiva de fármaco comprende (i) ácido sórbico y una sal de metal de ácido sórbico, (ii) un ácido alifático C₄₋₂₀ saturado o insaturado, (iii) un alcohol monovalente, (iv) un alcohol trivalente, (v) un alcohol divalente, (vi) un agente de carga, (vii) un suavizante, (viii) una resina adherente, (ix) un polímero de caucho, (x) un compuesto básico inorgánico, y (xi) un antioxidante.
11. La preparación de parche transdérmico de la reivindicación 9 o 10, en la que la matriz adhesiva de fármaco tiene un grosor de aproximadamente 20 a aproximadamente 600 µm.
- 35 12. La preparación de parche transdérmico de la reivindicación 11, en la que la matriz adhesiva de fármaco tiene un grosor de aproximadamente 600 µm en estado húmedo y/o un grosor de aproximadamente 300 µm en estado seco.

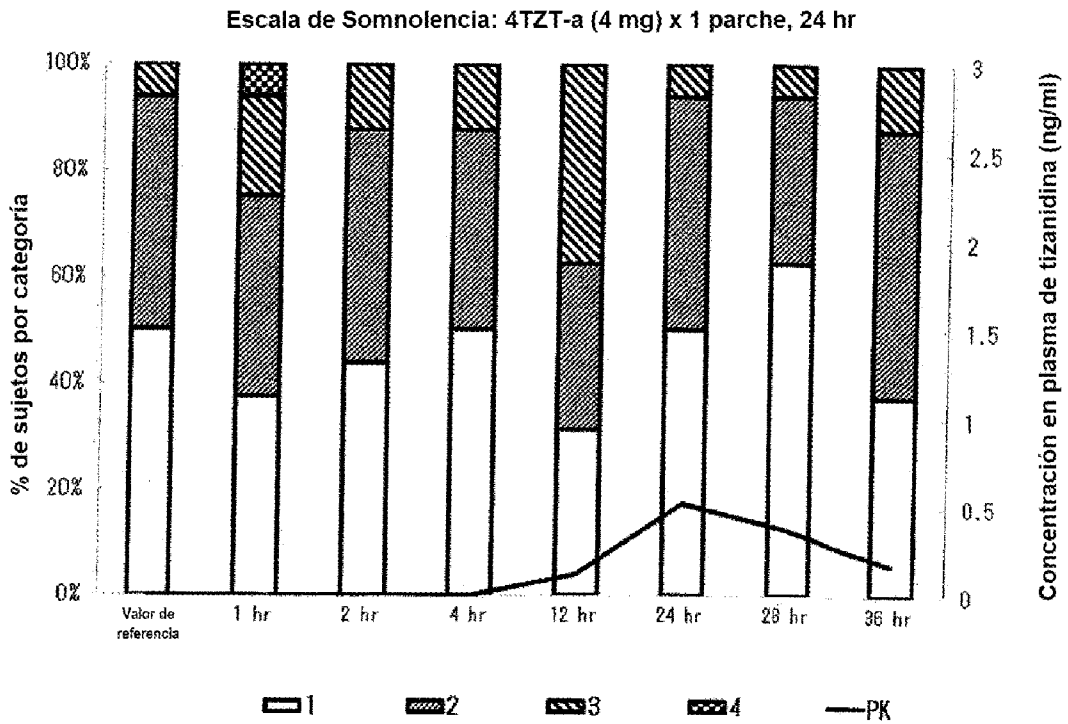
[FIG. 1]



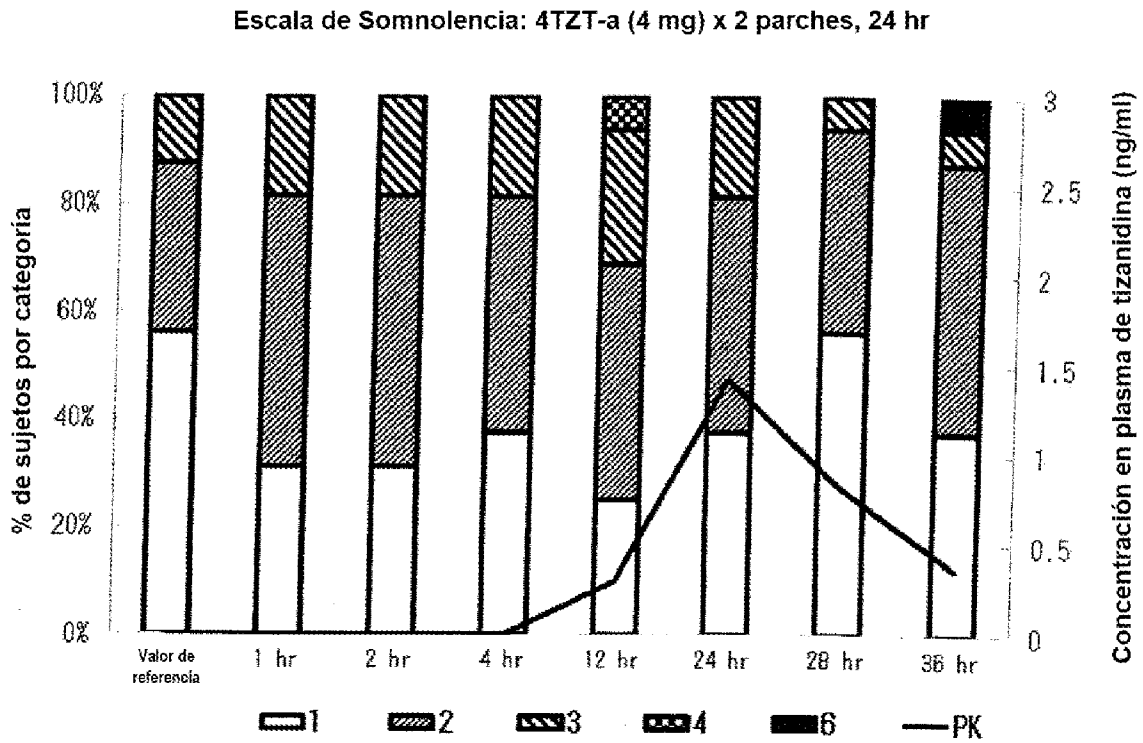
[FIG. 2]



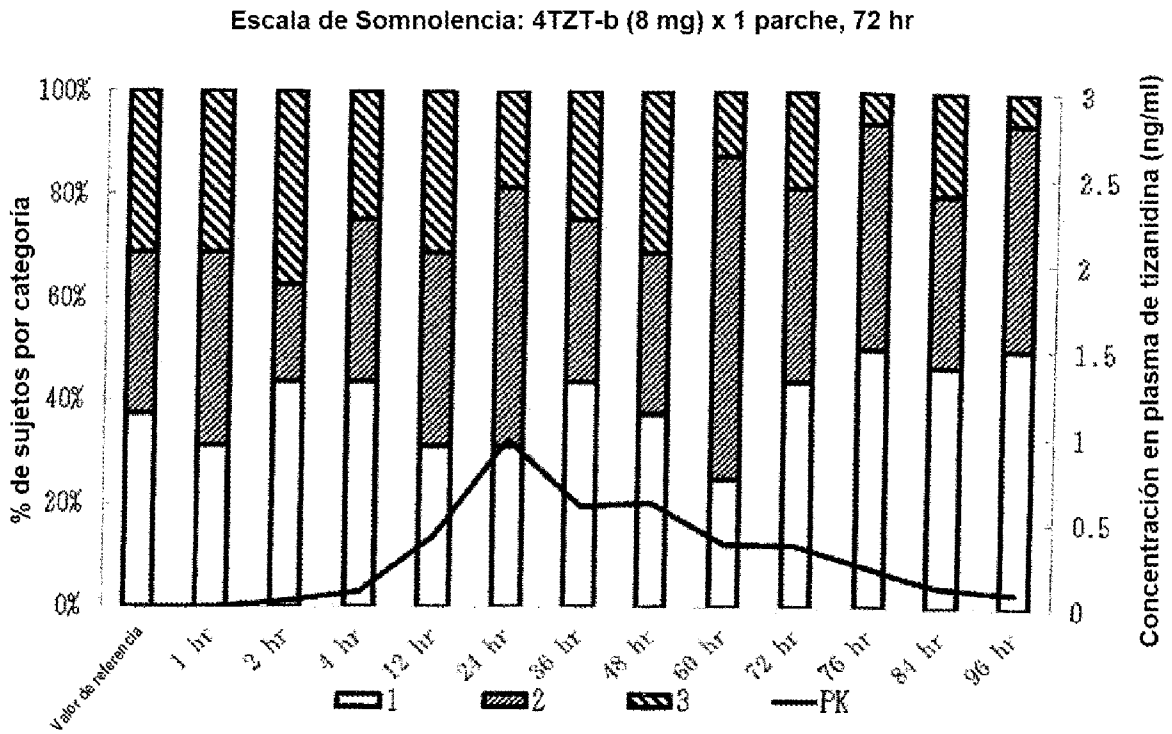
[FIG. 3]



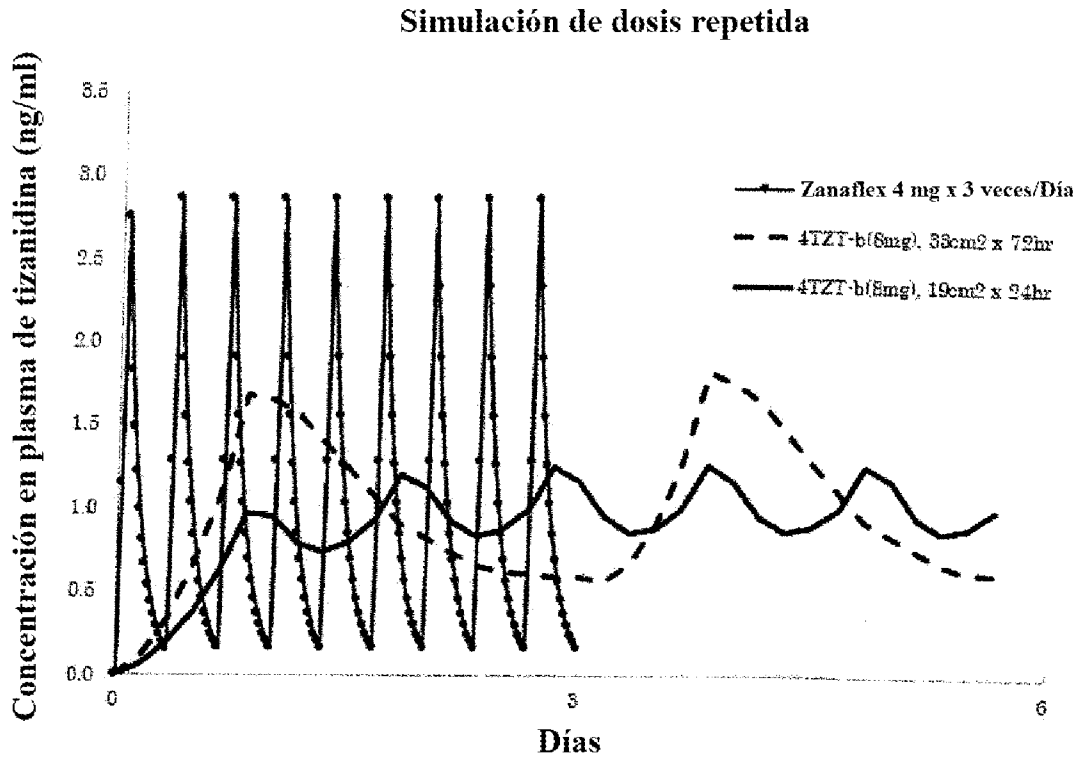
[FIG. 4]



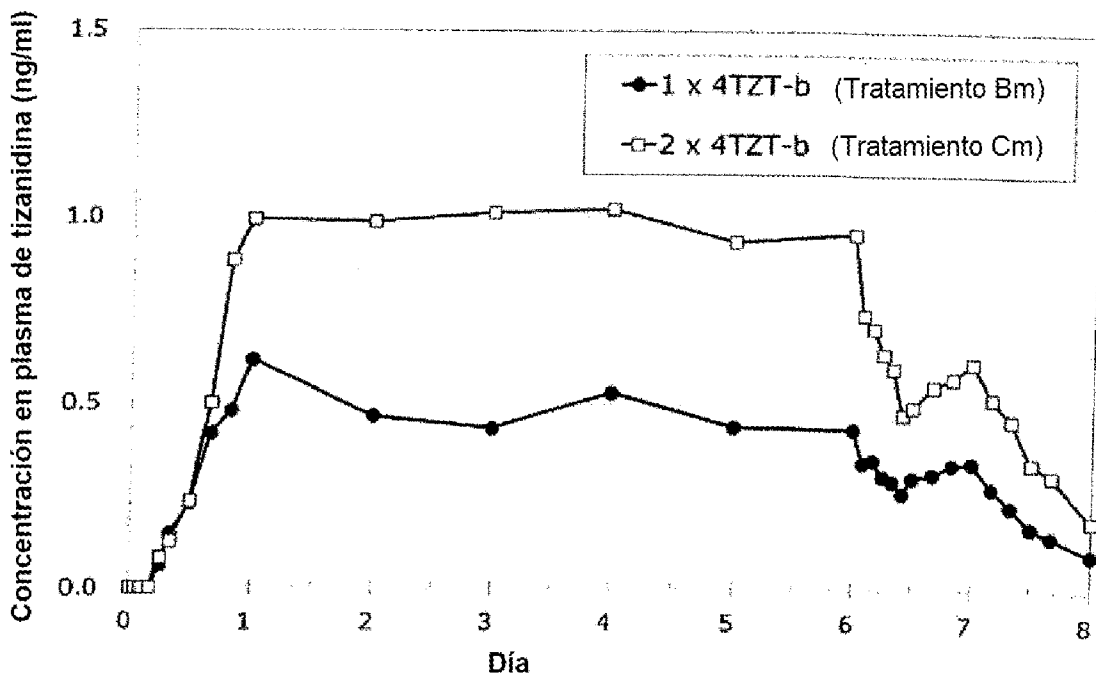
[FIG. 5]



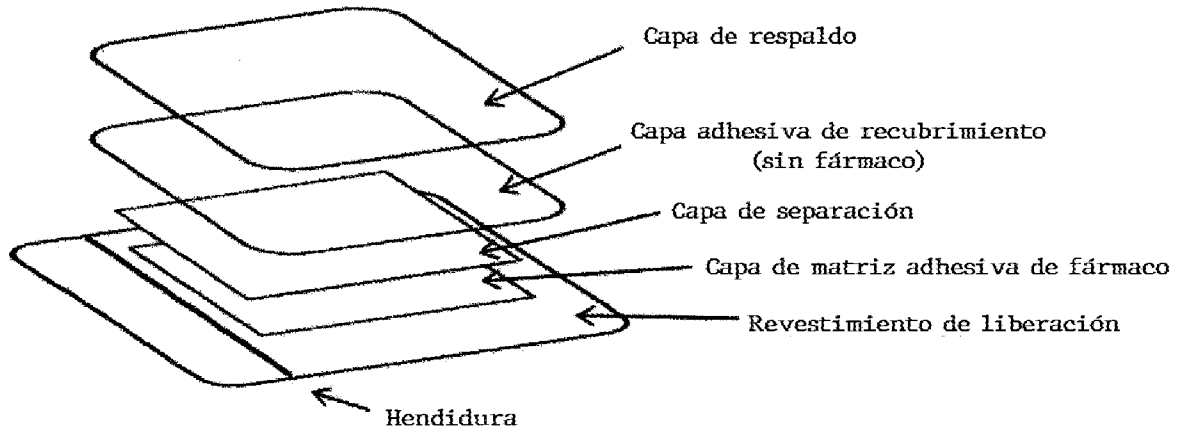
[FIG. 6]



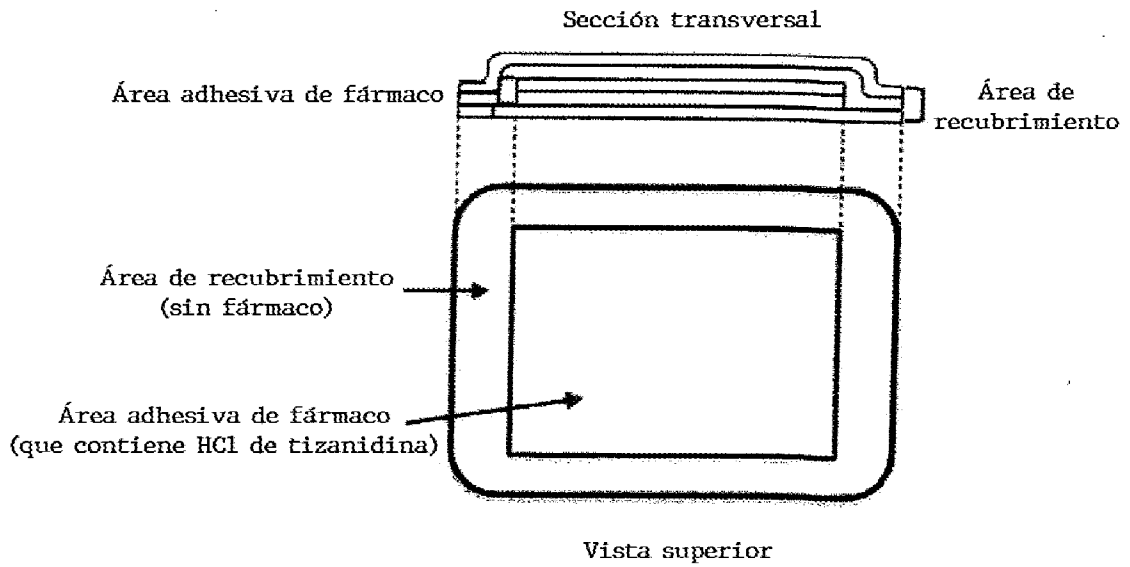
[FIG. 7]



[FIG. 8]



[FIG. 9]



{FIG. 10}

