

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 319**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 47/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2014 PCT/JP2014/080328**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15072564**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2014 E 14862046 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020 EP 3069712**

54 Título: **Formulación líquida coloidal absorbente transdérmica**

30 Prioridad:

17.11.2013 JP 2013237494

24.02.2014 JP 2014033471

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2021

73 Titular/es:

MEDRX CO., LTD. (100.0%)

431-7 Nishiyama

Higashikagawa-shi Kagawa 769-2712, JP

72 Inventor/es:

YAMASAKI, KEIKO

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 831 319 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

Formulación líquida coloidal absorbente transdérmica

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una nueva formulación líquida absorbente transdérmica. Específicamente, la presente invención se refiere a una preparación externa que contiene un medicamento y fosfatidilcolina.

10 Antecedentes

Existen varios métodos para hacer que un medicamento penetre a través de la piel. Un ejemplo de administración transdérmica se describe en J-B Park et al. "Administración transdérmica mejorada y optimización de la preparación de nano-liposomas usando un fármaco hidrófilo" Journal of Korean Pharmaceutical Sciences 2012; 42 n.º 2: 57-63.

15 En general, el medicamento se disuelve completamente en un disolvente y el gradiente de concentración o el efecto de un promotor de la absorción aseguran la permeabilidad del medicamento. Alternativamente, se sabe que la fosfatidilcolina se usa para formar una micela y para que un medicamento penetre a través de la piel (Documentos de patente 1 y 2).

20 Como preparación líquida externa que contiene fosfatidilcolina, se conocen una preparación líquida en la que está contenida L-carnitina para conseguir una excelente capacidad de absorción de fosfatidilcolina (Documento de patente 1), y una preparación líquida de emulsión de aceite en agua de clorhidrato de ropinirol (Documento de patente 2).

25 La formulación absorbente transdérmica ocasionalmente puede causar irritación cutánea dependiendo del tipo de medicamento. Por lo tanto, cuando se diseña la forma farmacéutica se debe considerar la supresión de la irritación cutánea. Por ejemplo, el colesterol se ha utilizado como agente supresor de la irritación cutánea de donepezilo (Documento de patente 3).

30 Documentos de la técnica anterior**Documentos de patente**

Documento de patente 1: WO2011/024354

35 Documento de patente 2: WO2011/111384

Documento de patente 3: WO2011/136288

40 Documentos no de patente

Documento no de patente 1: P. Santos et al., Skin Pharmacol Physiol 2008; 21: 246-259

Documento no de patente 2: Adenan Azeem et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 35: 252-547, 2009

45 Sumario de la invención**Problema a resolver por la invención**

50 Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación líquida absorbente transdérmica que presente una alta permeabilidad transdérmica de un medicamento y cuya irritación cutánea se suprima.

Medios para resolver los problemas

55 El presente inventor descubrió que la formulación en la que un medicamento y fosfatidilcolina se dispersan coloidalmente en propilenglicol o un disolvente que contiene propilenglicol como partículas que tienen un diámetro de 50-500 nm exhibe una permeabilidad transdérmica excelente y mantiene dicha permeabilidad excelente en comparación con una solución en la que un medicamento está completamente disuelto y existe en estado molecular. El inventor descubrió además que los efectos se duplican añadiendo una alcanolamina.

60 Las materias objeto de la presente invención son las siguientes.

(1) Una formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1.

65 (2) La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica según el punto (1) anterior, en la que la alcanolamina es trietanolamina.

(3) La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica según el punto anterior (1) o el punto anterior (2),

en la que el medicamento contiene un esqueleto de anillo de seis miembros y un grupo que contiene nitrógeno en una de sus estructuras.

(4) La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (4), en la que el contenido de propilenglicol en la formulación es igual o superior al 60 % en p/p.

(5) La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, en la que la fosfatidilcolina es una fosfatidilcolina insaturada.

(6) La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, en la que la fosfatidilcolina es al menos una seleccionada entre una fosfatidilcolina de yema de huevo y una fosfatidilcolina de soja.

Efectos de la invención

La formulación líquida coloidal de la presente invención tiene una permeabilidad transdérmica extremadamente mejorada y ha logrado una permeabilidad rápida y persistente al dispersar coloidalmente un medicamento. Por lo tanto, es posible conseguir una alta concentración en sangre igual que cuando se administra una preparación oral. Además, la irritación cutánea puede suprimirse notablemente administrando como la preparación líquida coloidal de la presente invención incluso si se sabe que el medicamento causa irritación cutánea.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La Figura 1 muestra la distribución del tamaño de partícula de la solución preparada en el Ejemplo de preparación de referencia.

[Figura 2] La Figura 2 muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación líquida coloidal que contiene bromhidrato de galantamina preparada en el Ejemplo 1c.

[Figura 3] La Figura 3 es un gráfico que muestra el resultado de la prueba de evaluación de la concentración en sangre de la formulación líquida coloidal que contiene galantamina preparada en los Ejemplos 1b y 1c.

[Figura 4] La Figura 4 muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación líquida coloidal que contiene ramelteón preparada en el Ejemplo 2a.

[Figura 5] La Figura 5 es un gráfico que muestra el resultado de la prueba de evaluación de la concentración en sangre de la formulación líquida coloidal que contiene ramelteón preparada en el Ejemplo 2a.

[Figura 6] La Figura 6 muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación líquida coloidal que contiene rasagilina preparada en el Ejemplo 3.

[Figura 7] La Figura 7 muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación líquida coloidal que contiene indometacina preparada en el Ejemplo 5.

[Figura 8] La Figura 8 es un gráfico que muestra el resultado de la prueba de evaluación de la concentración en sangre de la formulación líquida coloidal que contiene donepezilo preparada en el Ejemplo 6.

[Figura 9] La Figura 9 es una fotografía del parche adhesivo de tipo líquido utilizado en la prueba de evaluación de la concentración en sangre.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una formulación líquida coloidal absorbente transdérmica como se define en la reivindicación 1, en la que se dispersan un medicamento y fosfatidilcolina en propilenglicol o un disolvente que contiene propilenglicol, y que además comprende alcanolamina. La presente invención también se refiere a un método para su preparación. El término "disolvente que contiene propilenglicol" en esta memoria descriptiva representa propilenglicol en el que se disuelve y se mezcla un agente solubilizante tal como agua y/o un disolvente hidrófilo como se describe a continuación en detalle.

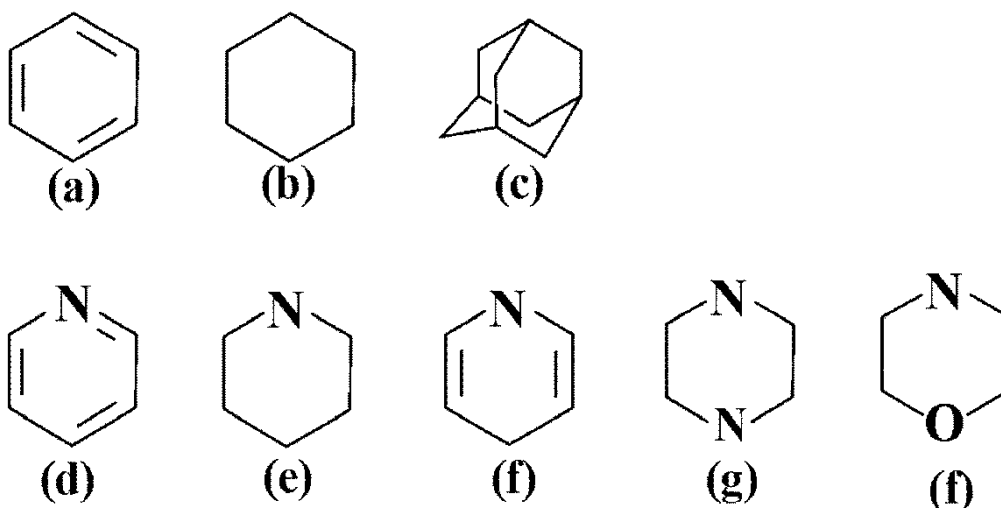
El término "dispersión coloidal" en esta descripción representa un líquido que presenta un fenómeno de Tyndall claro por irradiación con luz láser roja. El diámetro medio de partícula del dispersoide (partículas coloidales) en las dispersiones coloidales de la presente invención es de 0,05 a 0,5 μm , preferiblemente de 0,05 a 0,2 μm . Además, tiene un modo de diámetro de partícula de aproximadamente 0,1 μm (de 0,04 a 0,15 μm). Esta dispersión coloidal fue estable y no se observó agregación a lo largo del tiempo y similares.

Como "medicamento" se puede utilizar cualquiera de un medicamento neutro, un medicamento básico y un medicamento ácido. El término "medicamento" en esta descripción incluye su sal farmacéuticamente aceptable. "Medicamento neutro" significa un medicamento no iónico tal como un medicamento que tiene un grupo hidroxilo o un grupo amida. "Medicamento básico" significa un medicamento que tiene un grupo amino primario, secundario o terciario y que exhibe basicidad como compuesto completo. "Medicamento ácido" significa un medicamento que tiene un grupo carboxilo o similar y que presenta acidez como compuesto completo. Se prefiere particularmente el medicamento neutro o el medicamento básico como medicamento, porque exhiben particularmente los efectos significativos de la presente invención, tales como una excelente permeabilidad de la piel y estabilidad de la solución.

Preferiblemente, como medicamento se puede utilizar un compuesto que tiene una estructura de anillo de seis miembros y un grupo que contiene nitrógeno en su estructura. Cuando el medicamento tiene dicha estructura, se

forma un coloide estable, por lo que el efecto de la presente invención para mejorar la permeabilidad de la piel se expresa significativamente. El anillo de seis miembros en el esqueleto del anillo de seis miembros puede ser de anillos homocíclicos o anillos heterocíclicos. Dicho anillo de seis miembros incluye un anillo que tiene aromaticidad, un anillo alifático saturado o insaturado que puede tener una estructura de puente. Los ejemplos de anillos homocíclicos de seis miembros se muestran en (a) a (c), los ejemplos de anillos heterocíclicos de seis miembros se muestran en (d) a (f).

[Tabla 1]



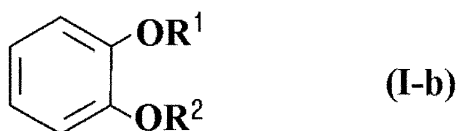
Como grupo que contiene nitrógeno se pueden ejemplificar un grupo amino, un grupo imino, un grupo amido, un grupo ciano, un grupo nitro. El grupo que contiene nitrógeno puede unirse al esqueleto del anillo de seis miembros descrito anteriormente mediante un grupo orgánico arbitrario.

En el caso de que el medicamento contenga un anillo de seis miembros que tenga nitrógeno, tal como piridina, piperidina y peperafina, dicho anillo de seis miembros también puede reconocerse como el grupo que contiene nitrógeno. En otras palabras, si el nitrógeno está contenido como uno de los elementos constituyentes del esqueleto del anillo de seis miembros, no se requiere que el medicamento contenga también otro grupo que contenga nitrógeno.

Se prefiere que el anillo de seis miembros forme una estructura representada por la siguiente fórmula I-a o I-b, ya que al menos dos átomos de carbono adyacentes tienen un sustituyente.



(en la fórmula, Y es igual o diferente, y representa un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, n representa un número entero de 3 a 5. Cada átomo representado por Y se une entre sí mediante un enlace sencillo o un doble enlace.)



(en la fórmula, R¹ y R² son iguales o diferentes, y representan un grupo orgánico que puede unirse entre sí o con otros sustituyentes para formar un anillo o un átomo de hidrógeno).

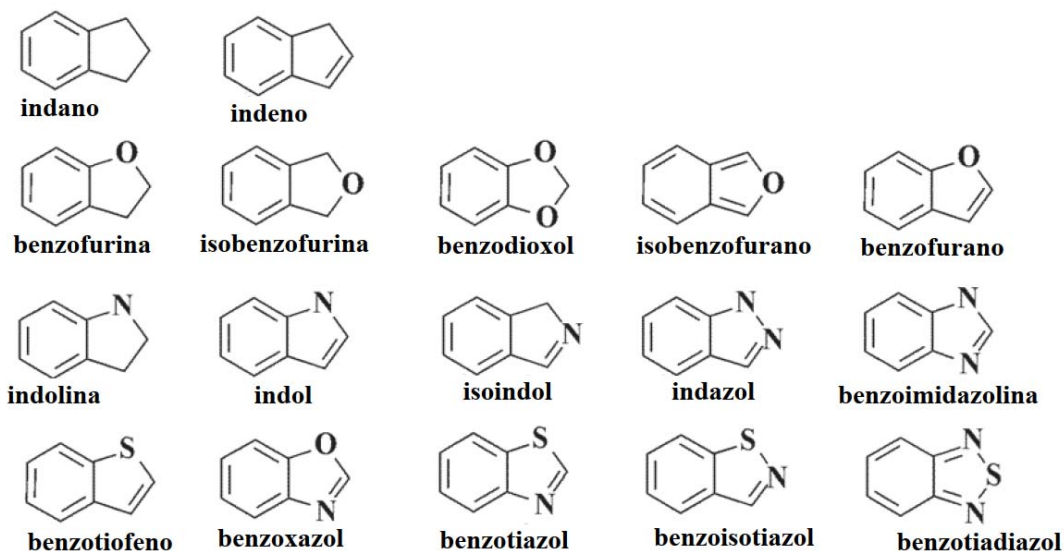
El valor de n es preferiblemente 3 o 4, lo más preferiblemente 3, en caso de que el medicamento contenga la estructura representada por la fórmula I-1.

Cuando n es 3, la estructura representada por la fórmula I-a puede ser, por ejemplo, una estructura de anillo condensado que comprende un anillo de seis miembros y un anillo de cinco miembros como se muestra en la Tabla 2. Específicamente, un anillo homocíclico como indano, indeno y similares; un anillo heterocíclico que contiene un átomo de oxígeno tal como benzofurina, isobenofurina, benzofurano, isobenzofurano y similares; un anillo

heterocíclico que contiene dos átomos de oxígeno tales como benzodioxol y similares; un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno tal como indolina, indol, isoindol y similares; un anillo heterocíclico que contiene dos átomos de nitrógeno tales como indazol, benzoimidazolina y similares; un anillo heterocíclico que contiene un átomo de azufre tal como benzotiofeno y similares; un anillo heterocíclico que contiene un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, como benzoxazol, benzoisoxazol y similares;

5

[Tabla 2]



- 10 Como medicamento que contiene la estructura representada por las fórmulas I-a y en la que n es 3, se puede ejemplificar un medicamento neutro que contiene una estructura de indano tal como ramelteón y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de indano tal como rasagilina, donepezilo y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de isobenzofurina tal como escitalopram, galantamina y similares; un medicamento neutro que contiene una estructura de benzofurina tal como ramelteón y similares; un medicamento
- 15 básico que contiene una estructura de benzofurina tal como morfina, oxicodona y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de benzodioxol tal como paroxetina y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de indolina tal como ropinirol y similares; un medicamento ácido que contiene una estructura de indol tal como indometacina y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de indol tal como pergolida, bromocriptina, ondansetrón y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de indazol tal como
- 20 granisetron y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de benzotiofeno tal como raloxifeno, zileutón y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de benzoisotiazol, tal como lurasidona y similares; un medicamento básico que contiene una estructura de benzotiadiazol tal como tizanidina y similares.

25 Cuando n es 4, la estructura representada por la fórmula I-a tiene una estructura en la que se condensan dos anillos de seis miembros. Específicamente, se pueden ejemplificar un esqueleto de naftaleno, un esqueleto de quinolona, un esqueleto de isoquinolina, un esqueleto de cinnolina, un esqueleto de quinazolina, un esqueleto de quinoxalina, un esqueleto de ftalazina, un esqueleto de cromano y similares. Como medicamento que contiene dicha estructura, se pueden ejemplificar apomorfina, morfina, oxicodona, pergolida, bromocriptina, propranolol, butorfanol, rotigotina, aripiprazol, doxazosina, quinapril, esuprona, procaterol, azelastina, clorpromazina y similares.

30 Cuando n es 5, la estructura representada por la fórmula I-a es un anillo condensado que comprende un anillo de seis miembros y un anillo de siete miembros. Como medicamento que contiene dicha estructura, se pueden ejemplificar imipurano, flurazepam, diltiazem, ketotifeno y similares.

35 Como medicamento que contiene la estructura representada por la fórmula I-b, puede ejemplificarse un medicamento básico en el que tanto R¹ como R² son átomos de hidrógeno tales como apomorfina, dopamina, isoprenalina y similares; un medicamento básico en el que tanto R¹ como R² son grupos hidrocarbonados alifáticos tales como donepezilo, verapamilo, oxipertina y similares; un medicamento básico en el que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, R² es un grupo alifático que forma un anillo junto con al menos dos átomos de

40 carbono que constituyen el anillo de seis miembros, como galantamina, morfina, oxicodona y similares.

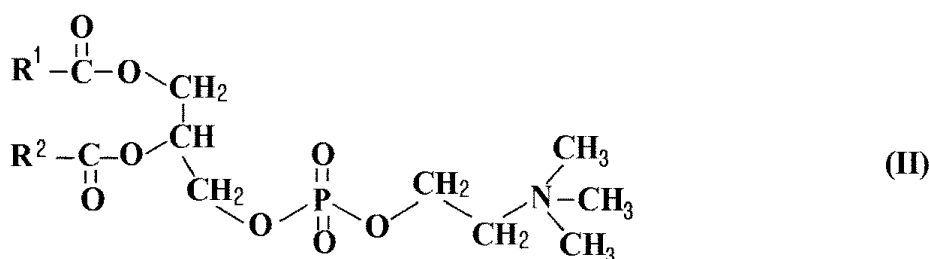
Además, como medicamento que contiene un esqueleto de anillo de seis miembros y un grupo que contiene nitrógeno, puede ejemplificarse un medicamento básico que contiene una estructura de piridina tal como nicametato, betahistina y similares; un medicamento básico que contiene el esqueleto de piperidina tal como difenidol, fentanilo, morfina, oxicodona, apomorfina, donepezilo, metilfenidato, eperisone, pridinol, trihexifenidilo, piridoxal y similares; un medicamento básico que contiene un esqueleto de dihidropiridina tal como nicardipina, benidipina, efonidipina y

45

similares; un medicamento básico que contiene una estructura de piperidina tal como flunarizina y similares; un medicamento básico que contiene un esqueleto de morfolina tal como timolol y similares; un medicamento básico que contiene un esqueleto de adamantano tal como amantadina, memantina, vildagliptina y similares; un medicamento básico que contiene un anillo de benceno y un anillo que contiene nitrógeno tal como tolazolina, clemastina, rilmafona y similares; un medicamento básico que contiene un anillo de benceno y un grupo amino secundario tal como bisoprolol, metoprolol, alprenolol, metanfetamina, tulobuterol y similares; un medicamento neutro que contiene un anillo de benceno y un grupo amino secundario tal como tolbutamida, glibenclamida, acetohexamida y similares; un medicamento básico que contiene un anillo de benceno y un grupo amino terciario tal como oxibutinina, neostigmina, lidocaína y similares; un medicamento básico que contiene un anillo de benceno y un grupo amino primario tal como procaína, y similares.

El contenido del medicamento se puede seleccionar en el intervalo del 0,1 al 10 % en p/p, preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 5 % en p/p.

- 15 Fosfatidilcolina es un término colectivo de un compuesto representado por la fórmula (II), normalmente proporcionado como una mezcla que tiene diferentes tipos y combinaciones de R^1 y R^2 .



- 20 (en la fórmula, R^1 y R^2 son idénticos o diferentes entre sí, y cada uno es un grupo hidrocarbonado C_{12-22})

En la presente invención se puede utilizar una fosfatidilcolina insaturada en la que al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo hidrocarburo insaturado. Aunque puede ser posible que un grupo hidrocarburo saturado como el grupo palmitilo (16:0), el grupo estearilo (18:0) esté incluido como R^1 y R^2 , la fosfatidilcolina insaturada que se puede utilizar en la presente invención contiene menos del 80 % del grupo hidrocarburo saturado, preferiblemente menos del 70 % del grupo hidrocarburo saturado, más preferiblemente menos del 60 % del grupo hidrocarburo saturado, lo más preferiblemente menos del 50 % del grupo hidrocarbonado saturado. Como grupo hidrocarburo insaturado se pueden ejemplificar el grupo palmitoilo (16:1), el grupo oleilo (18:1), el grupo linoleilo (18:2), el grupo linolenilo (18:3). Se prefiere que el contenido del grupo hidrocarburo insaturado que tiene 18 átomos de carbono, como el grupo oleilo, el grupo linoleilo, el grupo linolenilo y similares, sea igual o superior al 20 %, más preferiblemente igual o superior al 30 %, en particular preferiblemente igual o superior al 40 %. Con el uso de fosfatidilcolina insaturada, se puede preparar una dispersión coloidal estable que exhiba una excelente permeabilidad transdérmica.

Una fosfatidilcolina altamente purificada que se puede utilizar en la presente invención es una fosfatidilcolina de origen natural tal como una lecitina de soja, una lecitina de yema de huevo, y cuyo contenido de fosfatidilcolina es igual o superior al 95 %. No es preferible usar una fosfatidilcolina química y/o biológicamente modificada, tal como una fosfatidilcolina hidrogenada obtenida por hidrotatamiento, o se usa una lisofosfatidilcolina, porque puede no obtenerse una dispersión coloidal estable. Sin embargo, de la fosfatidilcolina modificada química o biológicamente, como "fosfatidilcolina insaturada" de la presente invención puede utilizarse una fosfatidilcolina altamente purificada que tiene un alto grado de insaturación (por ejemplo, el índice de yodo es de 20 o más, y el contenido de lisolecitina es inferior al 10 %), tal como un producto parcialmente hidrogenado de una fosfatidilcolina de origen natural. Si no se forma el coloide, los efectos potenciadores de la capacidad de absorción transdérmica del medicamento son limitados.

La concentración de fosfatidilcolina se selecciona en el intervalo del 0,1 al 5 % en p/p, preferiblemente del 0,2 al 3,0 % en p/p, más preferiblemente del 0,3 al 2,0 % en p/p, en particular preferiblemente del 0,3 a 1,5 % en p/p. Es desfavorable que la concentración de fosfatidilcolina sea inferior al 0,1 % en p/p, porque puede que no se forme una dispersión coloidal estable. La adición de un exceso de fosfatidilcolina al 5 % en p/p no mejora la permeabilidad transdérmica dependiendo del aumento de la concentración de fosfatidilcolina.

La formulación líquida de la presente invención en la que un medicamento y fosfatidilcolina se dispersan coloidalmente en propilenglicol o un disolvente que contiene propilenglicol exhibe una excelente estabilidad de conservación y permeabilidad transdérmica. Además, la permeabilidad transdérmica del medicamento se mejora espectacularmente al contener además una alcanolamina como promotor de la absorción. Como alcanolamina se puede usar una alcanolamina primaria, secundaria o terciaria que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Entre estas, se prefieren las alcanolaminas secundarias o terciarias, siendo particularmente preferidas las alcanolaminas terciarias. Específicamente, se pueden ejemplificar dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina y triisopropanolamina. Se prefiere particularmente la trietanolamina, ya que el efecto promotor de la permeabilidad

transdérmica es excelente.

La concentración de alcanolamina se selecciona del intervalo del 0,01 al 10 % en p/p, dependiendo de las propiedades del medicamento. En la mayoría de medicamentos, el efecto promotor de la permeabilidad transdérmica se exhibe notablemente en el intervalo del 1 al 8 % en p/p, particularmente del 2 al 5 % en p/p. Sin embargo, en algunos casos, no es deseable añadir alcanolamina que supere el 1 % en p/p. El clorhidrato de donepezilo descrito a continuación es un ejemplo del caso.

La propiedad de la formulación líquida de la presente invención dependerá tanto de la propiedad del medicamento disuelto o de su sal como de la cantidad de aditivo de la alcanolamina. Aunque la propiedad preferida de la formulación líquida de la presente invención es alcalina débil, algunos medicamentos son inestables en condiciones alcalinas. Por tanto, la cantidad de aditivo de alcanolamina se puede ajustar de forma apropiada. Por ejemplo, en el caso del clorhidrato de donepezilo, la cantidad de aditivo deseable de trietanolamina es del 0,01 al 0,5 % en p/p, porque añadirlo en exceso al 1 % provoca la precipitación y agregación del cristal. Como se acaba de describir, el pH de la formulación líquida se puede ajustar apropiadamente con la cantidad de aditivo de alcanolamina dependiendo de la estabilidad del medicamento.

El "propilenglicol" usado en la presente invención no está particularmente limitado y se pueden usar los disponibles en el mercado. La dispersión coloidal de la presente invención se puede preparar mezclando el medicamento en estado disuelto en propilenglicol con fosfatidilcolina en estado disuelto en propilenglicol como se describe a continuación en detalle. Algunas sales del medicamento básico tienen baja solubilidad en propilenglicol (por ejemplo, menos del 1 % en p/p), por lo que el medicamento no se puede disolver en propilenglicol en la cantidad deseada. En ese caso, se añade un agente solubilizante tal como agua y polietilenglicol en propilenglicol a un disolvente que contiene propilenglicol. Entonces, el medicamento en estado disuelto en propilenglicol se puede preparar disolviendo el medicamento en dicho disolvente que contiene propilenglicol. La cantidad de aditivo del agente solubilizante se puede seleccionar de un intervalo en el que el contenido de propilenglicol en el disolvente que contiene propilenglicol es igual o superior al 50 % en p/p, preferiblemente igual o superior al 60 % en p/p, específicamente de forma preferible igual o superior al 65 % en p/p. Cuando la cantidad de aditivo de agente solubilizante es demasiado alta, con lo que se reduce el contenido de propilenglicol, es posible que no se forme un coloide estable que muestre una excelente permeabilidad transdérmica del medicamento. Esto no es preferible.

El disolvente que contiene propilenglicol puede incluir además un disolvente hidrófilo que sea miscible con propilenglicol si es necesario. Específicamente, se puede ejemplificar un poliol tal como glicerina, 1,3-butanodiol. El contenido del disolvente hidrófilo es inferior al 10 % en p/p de la solución que contiene propilenglicol.

Aunque se puede añadir una pequeña cantidad de poliol tal como glicerina o butanodiol al propilenglicol, no es adecuado para el líquido coloidal de la presente invención utilizar dicho poliol en lugar de propilenglicol. Por ejemplo, cuando se añade fosfatidilcolina a glicerina, se observa turbidez blanca y acumulación de fosfatidilcolina hacia la superficie del líquido, la fosfatidilcolina tiende a formar una asociación coloide por sí misma. Además, tiende a gelificarse después de que se añada el medicamento. Por otro lado, la fosfatidilcolina se disuelve completamente en 1,3-butanodiol como molécula similar al propilenglicol. Sin embargo, después de añadir el medicamento, tienden a producirse agregación y precipitación en un período corto, a diferencia del caso del propilenglicol.

La formulación líquida de la presente invención no contiene ningún disolvente hidrófobo. El término "disolvente hidrófobo" en esta memoria descriptiva representa un disolvente oleaginoso que no se disuelve en propilenglicol en una proporción arbitraria. Específicamente, se pueden ejemplificar hidrocarburos tales como parafina líquida, escualeno y similares; ácidos grasos superiores tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico y similares; alcohol superior tal como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico y similares; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo y similares; aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de jojoba y similares.

La formulación líquida coloidal de la presente invención contiene propilenglicol en una concentración igual o superior al 60 % en p/p, y consta únicamente de componentes que son solubles en propilenglicol o disolvente que contiene propilenglicol.

Si es necesario, se pueden añadir a la formulación líquida coloidal de la presente invención diversos aditivos que se utilizan convencionalmente en una preparación externa o un cosmético. Como posibles aditivos, se pueden ejemplificar perfumes, agente antioxidante, agente antiséptico, agente colorante, agente tamponante, agente de ajuste del pH y similares. Como perfumes, se ejemplifican etanol, esencia de naranja y similares. Como agente antioxidante, se pueden ejemplificar acetato de tocoferol, edetato de sodio, ácido eritórico, 1,3-butilenglicol, metabisulfito de sodio, y similares. Como agente antiséptico, se pueden ejemplificar el ácido sórbico, la taurina y similares. Como agente de ajuste del pH, se pueden ejemplificar ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico y similares; ácidos inorgánicos tales como ácido fosfórico, clorhidrato y similares. Además, se pueden añadir un absorbente de ultravioleta y un agente antibacteriano dependiendo de los fines.

La dispersión coloidal de la presente invención se puede preparar mezclando el medicamento en estado disuelto en

propilenglicol o disolvente que contiene propilenglicol con fosfatidilcolina en estado de disolución en propilenglicol o disolvente que contiene propilenglicol. Cuando se disuelve cualquier medicamento o fosfatidilcolina, se convierte en una verdadera solución y no se observan partículas cuyo diámetro sea igual o superior a 10 nm. Tanto la solución de medicamento como la solución de fosfatidilcolina no muestran el fenómeno de Tyndall. Sin embargo, cuando el medicamento en estado disuelto se mezcla con fosfatidilcolina en estado disuelto, se convierte en una dispersión coloidal que muestra el fenómeno de Tyndall, y la moda de su tamaño de partícula se observa alrededor de 100 nm.

Como método para mezclar el medicamento en estado disuelto y fosfatidilcolina en estado disuelto, se ejemplifican los siguientes métodos, pero no están particularmente limitados. Es decir, se preparan respectivamente un método de una solución (solución I) en la que el medicamento se disuelve en propilenglicol o disolvente que contiene propilenglicol y la otra solución (solución II) en la que se disuelve fosfatidilcolina en propilenglicol o disolvente que contiene propilenglicol, mezclando así dicha solución I con dicha solución II; un método para añadir fosfatidilcolina a dicha solución I y mezclarla; un método para añadir el medicamento a dicha solución II y mezclarla; un método para añadir fosfatidilcolina y el medicamento al mismo tiempo en propilenglicol o disolvente que contiene propilenglicol. El método en el que la solución I y la solución II se preparan respectivamente y luego se mezclan entre sí es excelente en cuanto a que se puede confirmar de manera fiable que la fosfatidilcolina y el medicamento están en su estado disuelto. Mezclando y agitando el medicamento en estado disuelto con fosfatidilcolina en estado disuelto, se puede obtener un líquido dispersante coloidal estable que tiene un diámetro medio de partícula de 50 a 500 nm.

Se pueden añadir alcanolamina y otros aditivos en cualquier momento.

Un método para adaptar la formulación líquida a la piel no está particularmente limitado, y se puede ejemplificar un método para revestir o extender; un método para unir un vehículo adecuado que lleva la formulación líquida sobre la piel. Entre ellos, es preferible un método para unir una matriz espumada que lleva la formulación líquida en su interior, porque tiene buenas propiedades de manipulación y es fácil de ajustar la dosis. La "matriz espumada" es un cuerpo poroso obtenido mediante la formación de resinas con un procedimiento físico o químico. Específicamente, se puede ejemplificar la espuma de poliuretano. La "espuma de poliuretano" se obtiene formando polioli y poliisocianato con polimerización añadiendo un agente de hinchamiento, un estabilizador de espuma, un catalizador y un agente colorante. La espuma de poliuretano se abrevia como espuma de uretano, y se clasifica ampliamente en los siguientes tres grupos por proceso de formación de espuma. Es decir, una "espuma de uretano blanda" que tiene células interconectadas, es blanda y posee capacidad de restauración, una "espuma de uretano rígida" que tiene poros cerrados, es dura y no tiene elasticidad, con una "forma de uretano semirrígida" que tiene propiedades intermedias. Es preferible la espuma de uretano rígida de tipo discontinuo porque las fugas son pequeñas cuando transporta la solución de medicamento.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se explica en detalle con ejemplos. La presente invención no está limitada de ninguna manera por estos ejemplos.

[Ejemplo de preparación de referencia]

Se disolvió fosfatidilcolina (0,5 partes en peso) en propilenglicol (94,5 partes en peso), se añadió más trietanolamina (5 partes en peso) y se agitó para obtener un líquido transparente. Se irradió un láser rojo al líquido, pero no se observó el fenómeno de Tyndall. Aunque la distribución del tamaño de partícula se midió mediante Zeta Sizer Nano (fabricado por Malvern Instruments, Inc.), no se observó ninguna distribución que tuviera un tamaño de partícula superior. El resultado de la medición de la distribución del tamaño de partículas se muestra en la Figura 1.

[Preparación de una formulación líquida que contiene galantamina] (Ejemplos 1a a 1c) y (Ejemplos Comparativos 1a a 1c)

Se preparan las formulaciones líquidas como la composición que se muestra en la Tabla 3. La solución transparente obtenida se irradia con un rayo láser rojo, para observar la presencia o ausencia del Fenómeno de Tyndall. Además, se evaluó la permeabilidad transdérmica de la galantamina de la formulación líquida obtenida con el uso de células de Franz. La piel utilizada para la prueba era piel extirpada abdominal de ratas sin pelo (macho) de 5 semanas de edad, la solución receptora era una solución (agua: etanol = 9: 1). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Ej. 1a	Ej. 1b	Com. 1a	Com. 1b	Ej. 1c	Com. 1c
galantamina	5,0	5,0	5,0	5,0	-	-
HBr de galantamina	-	-	-	-	4,0	4,0
PG	94,5	89,5	90,0	89,5	70,5	-
PEG	-	-	-	-	-	61,5
agua purificada	-	-	-	-	20,0	30,0
PC	0,5	0,5	-	-	0,5	0,5

(continuación)

	Ej. 1a	Ej. 1b	Com. 1a	Com. 1b	Ej. 1c	Com. 1c
lisolecitina	-	-	-	0,5	-	-
TEA	-	5,0	5,0	5,0	4,0	4,0
total	100	100	100	100	100	100
Presencia o ausencia del fenómeno de Tyndall	presencia	presencia	ausencia	ausencia	presencia	ausencia
Cantidad acumulativa de permeación cutánea a las 6 h (mg/cm ²)	208	359	15	37	226	18
PG: propilenglicol PEG: polietilenglicol PC: fosfatidilcolina TEA: trietanolamina						

- La formulación líquida del Ejemplo 1a que contenía fosfatidilcolina mostró una excelente permeabilidad cutánea en comparación con la formulación líquida del Ejemplo Comparativo 1a que no contenía fosfatidilcolina. La formulación líquida del Ejemplo 1b que además contenía etanolamina mostró una permeabilidad cutánea superior a la formulación líquida del Ejemplo 1a. La formulación líquida del Ejemplo Comparativo 1b que contenía lisolecitina en lugar de fosfatidilcolina no mostró el fenómeno de Tyndall y no mostró una mejora de la permeabilidad de la piel. El bromhidrato de galantamina tiene baja solubilidad en propilenglicol. Por lo tanto, se disolvió en un disolvente que contenía propilenglicol en el que se añadió agua purificada como agente solubilizante, y así se preparó líquido coloidal con el mismo procedimiento que la galantamina libre (Ejemplo 1c). La formulación líquida obtenida mostró una excelente permeabilidad cutánea. La formulación líquida del Ejemplo Comparativo 1c que contenía polietilenglicol en lugar de propilenglicol no mostró el fenómeno de Tyndall y no mostró una mejora de la permeabilidad de la piel.
- La distribución del tamaño de partícula de la formulación líquida del Ejemplo 1c se midió mediante Zeta Sizer Nano (fabricado por Malvern Instruments, Inc.). La moda del tamaño de partícula se observó alrededor de 70 nm. El resultado de la medición se muestra en la Figura 2. La formulación líquida del Ejemplo 1b y del Ejemplo 1c (0,08 g) se impregnó en espuma de uretano (área: 2 cm²; espesor: 0,5 mm; densidad aparente: 0,2 g/3 cm³) para preparar un parche adhesivo de tipo líquido. El parche adhesivo de tipo líquido preparado se adhirió a la espalda de ratas (5 semanas de edad, macho) y se evaluó la transición de la concentración sanguínea en ratas de acuerdo con el método convencional. El resultado se muestra en la Figura 3. Tanto la formulación líquida del Ejemplo 1c que contiene galantamina libre como la formulación líquida del Ejemplo 1c que contiene bromhidrato exhiben una excelente capacidad de absorción transdérmica y no hubo diferencia en la transición de la concentración sanguínea.
- [Preparación de formulación líquida que contiene ramelteón] (Ejemplo 2a) y (Ejemplos Comparativos 2a a 2e)
- Se preparan las formulaciones líquidas como la composición (% en p/p) que se muestra en la Tabla 4. Se evaluó la permeabilidad cutánea de Ramelteón para la formulación líquida obtenida en una célula de Franz. Los resultados se muestran en la Tabla 4. La distribución del tamaño de partícula se midió con Zeta Sizer Nano (fabricado por Malvern Instruments, Inc.) para la formulación líquida de 2a. La moda del tamaño de partícula se observó alrededor de 110 nm. El resultado se muestra en la Figura 4. La piel usada en la prueba de células de Franz era piel extirpada del abdomen de ratas sin pelo de 5 semanas (machos), y la solución receptora fue una solución (agua: etanol = 9: 1).

[Tabla 4]

		Ej. 2a	Com. 2a	Com. 2b	Com. 2c	Com. 2d	Com. 2e
Ramelteón		5,0	5,0	5,0	10,0	5,0	5,0
PG		89,5	89,5	89,5	90,0	90,0	90,0
PC		0,5	-	-	-	-	-
Tween80		-	0,5	-	-	-	-
HCO40		-	-	0,5	-	-	-
TEA		5,0	5,0	5,0	-	-	5,0
Ácido palmítico		-	-	-	-	5,0	-
Total		100	100	100	100	100	100
Presencia o ausencia del fenómeno de Tyndall		presencia	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia
Cantidad acumulativa de permeación cutánea (µg/cm²)	a las 6 h	72	23	19	-	7	13
	a las 24 h	1324	211	197	12	91	112
PG: propilenglicol PC: fosfatidilcolina POC40: aceite de ricino endurecido con polioxietileno TEA: trietanolamina							

Todas las formulaciones líquidas de los Ejemplos Comparativos 2a a 2e no formaron líquido coloidal y tenían poca permeabilidad cutánea. Los Ejemplos Comparativos 2a y 2b contienen Tween80 y HCO40 en lugar de fosfatidilcolina. Son iguales a la fosfatidilcolina en el punto de tener actividad superficial. Sin embargo, tanto el

La formulación líquida del Ejemplo 2a (0,3 g) se impregnó en espuma de uretano (área: 9 cm²; espesor: 0,5 mm; densidad aparente: 0,2 g/3 cm³) para preparar un parche adhesivo de tipo líquido. El parche adhesivo de tipo líquido preparado se adhirió a la espalda de ratas (5 semanas de edad, macho) y se evaluó la transición de la concentración sanguínea en ratas de acuerdo con el método convencional. El resultado se muestra en la Figura 5. Se recogieron los parches adhesivos que se habían adherido a la rata durante 6 horas para medir la cantidad de ramelteón que quedaba en el parche adhesivo y en la superficie de la piel. La cantidad residual de ramelteón era de aproximadamente el 65 %. Es decir, aproximadamente el 35 % del ramelteón contenido en el parche adhesivo se transfirió a la sangre. La tasa de descarga de ramelteón fue de aproximadamente 5,5 mg/hoja.

[Examen del contenido de fosfatidilcolina y promotor de la absorción]

Se preparan las formulaciones líquidas como la composición (% en p/p) que se muestra en la Tabla 5. La permeabilidad de la piel se evaluó por la célula de Franz para cada formulación líquida. Los resultados se muestran en la Tabla 5. La piel utilizada en el ensayo de células de Franz fue piel extirpada del abdomen de ratas sin pelo de 5 semanas (macho), y la solución receptora fue una solución (agua: etanol = 9: 1).

[Tabla 5]

		Ej. 2a	Ej. 2a	Ej. 2c	Ej. 2d	Ej. 2e	Ej. 2f
Ramelteón		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
PG		89,75	89,5	87,0	87,0	89,5	89,5
PC		0,25	0,5	3,0	3,0	0,5	0,5
TEA		5,0	5,0	5,0	-	-	-
DEA		-	-	-	-	5,0	-
DIPA		-	-	-	-	-	5,0
Ácido palmítico		-	-	-	5,0	-	-
Presencia o ausencia del fenómeno de Tyndall		presencia	presencia	presencia	presencia	presencia	presencia
total		100	100	100	100	100	100
Cantidad acumulativa de permeación cutánea (µg/cm²)	a las 6 h	26	72	88	17	18	32
	a las 24 h	826	1324	1153	239	-	-
PG: propilenglicol PC: fosfatidilcolina TEA: trietanolamina DEA: dietanolamina DIPA: diisopropanolamina							

La cantidad de permeación cutánea aumentó dependiendo del contenido de fosfatidilcolina. Sin embargo, no se observó un aumento marcado en la permeabilidad de la piel con la adición de fosfatidilcolina superior al 0,5 % en p/p. Por lo tanto, el contenido de fosfatidilcolina se selecciona habitualmente en el intervalo del 0,1 al 5 % en p/p, preferiblemente del 0,3 al 2,0 % en p/p. La trietanolamina exhibe un efecto acelerado de permeación cutánea significativo en un período más corto en comparación con los otros promotores de la absorción tales como dietanolamina, diisopropanolamina y similares.

[Examen del contenido de promotor de absorción] (Ejemplos 2g a 2j)

Se preparan las formulaciones líquidas como la composición (% en p/p) que se muestra en la Tabla 6. La permeabilidad de la piel se evaluó por la célula de Franz para cada formulación líquida. Los resultados se muestran en la Tabla 6. La piel utilizada en el ensayo de células de Franz fue piel extirpada del abdomen de ratas sin pelo de 5 semanas (macho), y la solución receptora fue una solución (agua: etanol = 9: 1).

[Tabla 6]

	Ej. 2g	Ej. 2h	Ej. 2i	Ej. 2a	Ej. 2j
Ramelteón	5,0	5,0	5,09	5,0	5,0
PG	94,0	93,5	91,5	89,5	54,5
PC	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

(continuación)

		Ej. 2g	Ej. 2h	Ej. 2i	Ej. 2a	Ej. 2j
TEA		0,5	1,0	3,0	5,0	10,0
total		100	100	100	100	100
Cantidad acumulativa de permeación cutánea ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	a las 6 h	13	20	55	72	58
	a las 24 h	438	720	1146	1324	1103
PG: propilenglicol PC: fosfatidilcolina TEA: trietanolamina						

5 La cantidad de permeación cutánea aumentó dependiendo de la cantidad de trietanolamina. El contenido de trietanolamina se puede seleccionar entre el 0,01 y el 10 % en p/p. Con el fin de obtener un efecto promotor de la absorción suficiente, es preferiblemente del 1 al 8 % en p/p, de manera particularmente preferida del 2,5 al 5,5 % en p/p.

10 [Preparación de formulaciones líquidas que contienen diversos medicamentos] (Ejemplos 3 a 7b) y (Ejemplos Comparativos 3 a 7)

15 Se preparan las formulaciones líquidas como la composición (% en p/p) que se muestra en la Tabla 7 y la Tabla 8. La permeabilidad de la piel se evaluó por la célula de Franz para cada formulación líquida. Los resultados se muestran en la Tabla 7 y la Tabla 8. La distribución del tamaño de partícula se midió mediante Zeta Sizer Nano (fabricado por Malvern Instruments, inc.). Los resultados se muestran en la Figura 6 y Figura 7. La piel usada en la prueba de células de Franz fue piel extirpada del abdomen de ratas sin pelo de 5 semanas (machos), y la solución receptora fue una solución (agua: etanol = 9: 1).

[Tabla 7]

		Ej. 3	Com. 3	Ej. 4	Com. 4	Ej. 5	Com. 5	Ej. 6	Com. 6
Mesilato de rasagilina		6,25	6,25	-	-	-	-	-	-
Maleato escitalopram		-	-	2,0	2,0	-	-	-	-
Indometacina		-	-	-	-	0,5	0,5	-	-
Clorhidrato de donepezilo		-	-	-	-	-	-	5,0	5,0
PG		88,25	88,75	92,5	93,0	99,0	99,5	78,3	79,3
Agua purificada		-	-	-	-	-	-	15,0	15,0
ordenador personal		0,5	-	0,5	-	0,5	-	1,0	-
TEA		5,0	5,0	5,0	5,0	-	-	0,5	0,5
Pirosulfito de sodio		-	-	-	-	-	-	0,2	0,2
total		100	100	100	100	100	100	100	100
Presencia o ausencia del fenómeno de Tyndall		presencia	ausencia	presencia	ausencia	presencia	ausencia	presencia	ausencia
Cantidad acumulativa de permeación cutánea ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	a las 2 horas	93	24	-	-	-	-	-	-
	a las 6 h	-	-	45	0	-	-	77	3
	a las 24 h	-	-	-	-	282	57	-	-
PG: propilenglicol PC: fosfatidilcolina TEA: trietanolamina									

20

[Tabla 8]

	Ej. 7a	Ej. 7b	Com. 7
HCl de apomorfina	3,0	3,0	3,0
PG	96,3	95,8	96,8
PC	0,5	0,5	-
TEA	-	0,5	-
Pirosulfito de sodio	0,2	0,2	0,2
total	100	100	100

(continuación)

		Ej. 7a	Ej. 7b	Com. 7
Presencia o ausencia del fenómeno de Tyndall		presencia	presencia	ausencia
Cantidad acumulativa de permeación cutánea ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	a las 6 h	20	50	0
	a las 24 h	459	1428	0
PG: propilenglicol PC: fosfatidilcolina TEA: trietanolamina				

En todos los medicamentos, las formulaciones líquidas coloidales que contienen fosfatidilcolina mostraron una marcada mejora en la cantidad de permeación cutánea en comparación con la formulación líquida que no contenía fosfatidilcolina. La adición de trietanolamina provocó un aumento drástico adicional en la cantidad de permeación de la piel. La formulación líquida coloidal de la presente invención exhibe una excelente permeación transdérmica para cualquiera de los medicamentos básicos, medicamentos ácidos y medicamentos neutros.

La formulación líquida del Ejemplo 6 (0,18 g) se impregnó en espuma de uretano (área: 6 cm^2 ; espesor: 0,5 mm; densidad aparente: $0,2 \text{ g}/\text{cm}^3$) para preparar un parche adhesivo de tipo líquido. Los parches adhesivos de tipo líquido preparados se adhirieron a la espalda de ratas (5 semanas de edad, macho) y se evaluó la transición de la concentración sanguínea en ratas de acuerdo con el método convencional. El resultado se muestra en la Figura 8. Aunque se ha informado de irritación de la piel causada por donepezilo, no se observó ninguna indicación como eritema en la piel de las ratas después de que se despegó el parche adhesivo. Se presume que se debe al efecto protector de la piel de la fosfatidilcolina.

Aplicabilidad industrial

La formulación líquida coloidal de la presente invención se puede utilizar como preparación líquida para administrar una variedad de medicamentos por vía transdérmica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación líquida coloidal absorbente transdérmica en la que un medicamento o una sal del mismo se dispersa coloidalmente en propilenglicol o un disolvente que contiene propilenglicol en presencia de fosfatidilcolina en la que:
- 10 la formulación comprende además del 0,01 al 10 % en p/p de alcanolamina; y el contenido de fosfatidilcolina es del 0,1 al 5 % en p/p; y
el contenido de propilenglicol en el disolvente que contiene propilenglicol es igual o superior al 50 % en p/p.
- 15 2. La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la alcanolamina es trietanolamina.
3. La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el medicamento contiene un esqueleto de anillo de seis miembros y un grupo que contiene nitrógeno en una de sus estructuras.
- 20 4. La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido de propilenglicol en la formulación es igual o superior al 60 % en p/p.
5. La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la fosfatidilcolina es una fosfatidilcolina insaturada.
- 25 6. La formulación líquida coloidal absorbente transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la fosfatidilcolina es al menos una seleccionada entre una fosfatidilcolina de yema de huevo y fosfatidilcolina de soja.

Fig.1

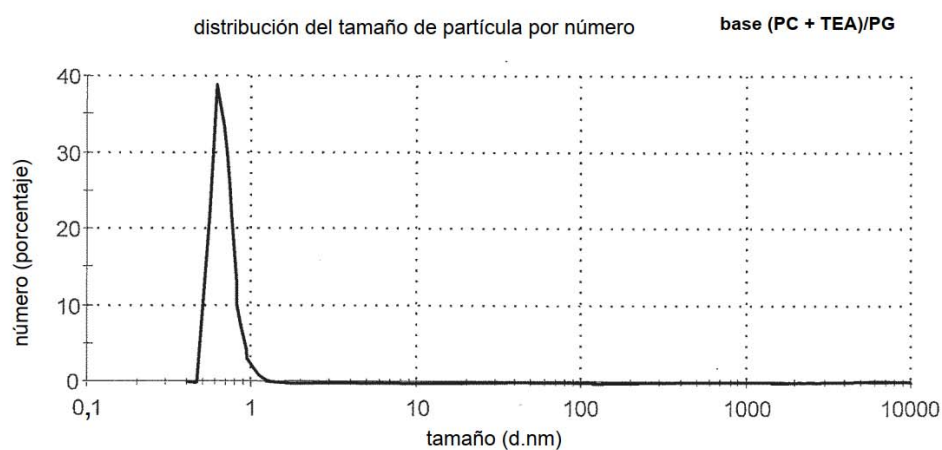


Fig.2

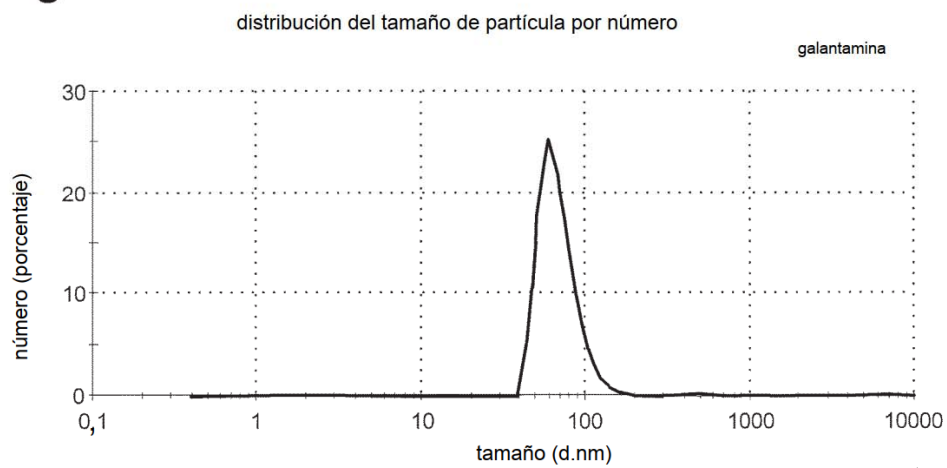


Fig. 3

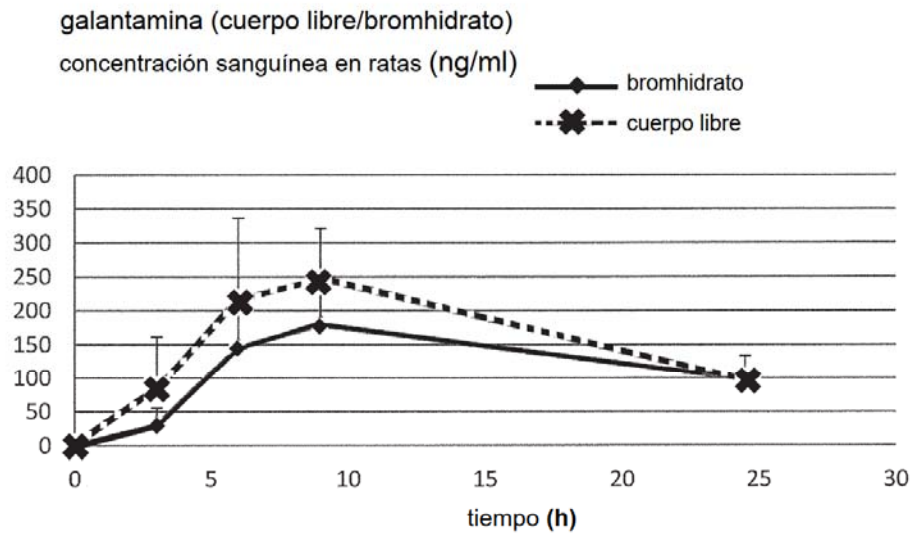


Fig.4

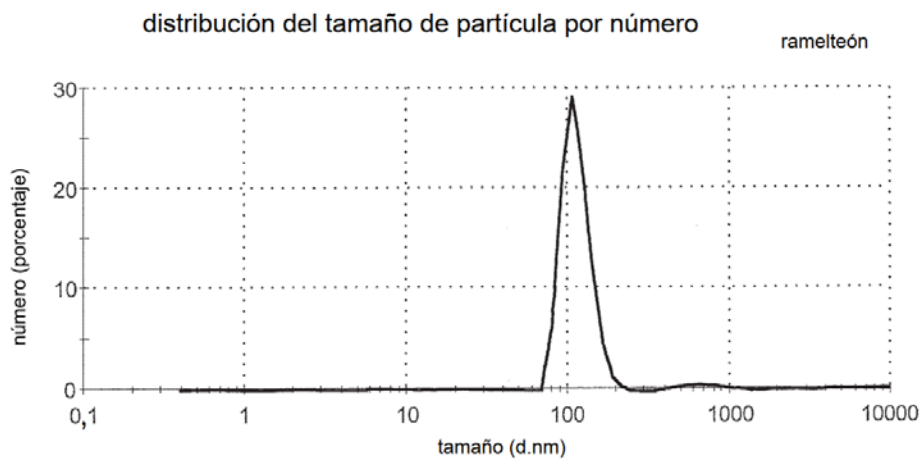


Fig. 5

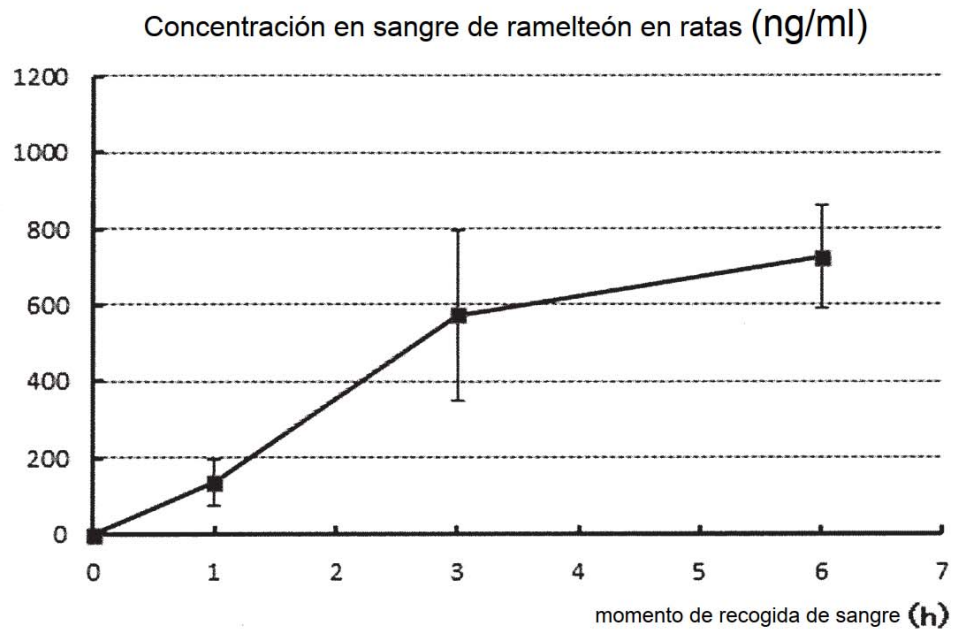


Fig. 6

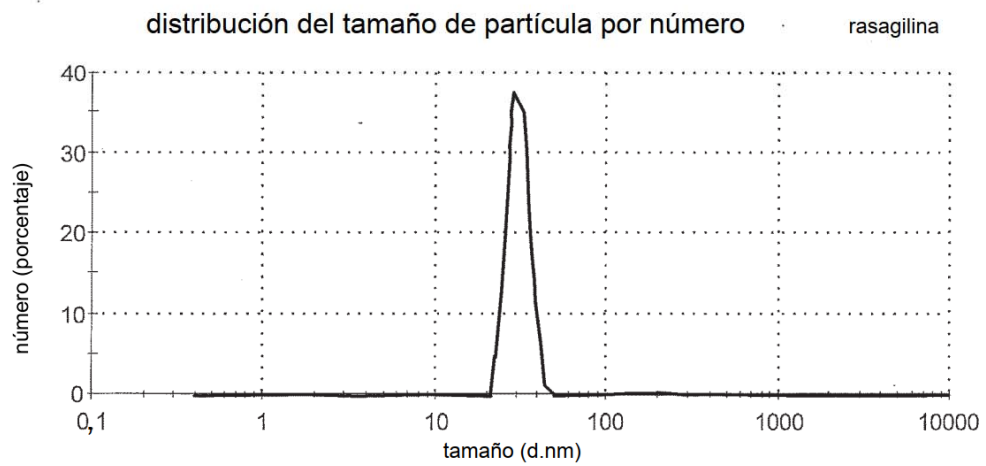


Fig. 7

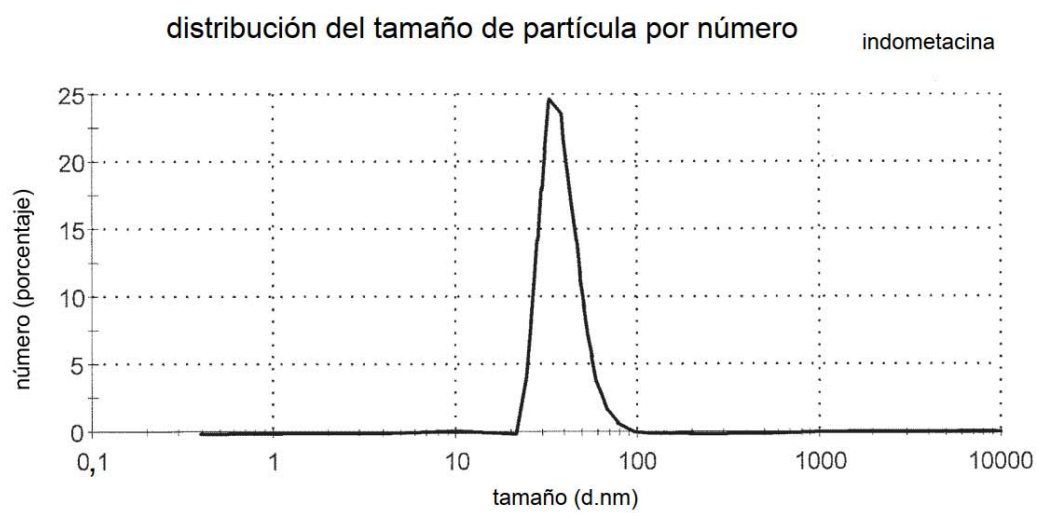


Fig. 8

concentración sanguínea en ratas del clorhidrato de donepezilo (ng/ml)

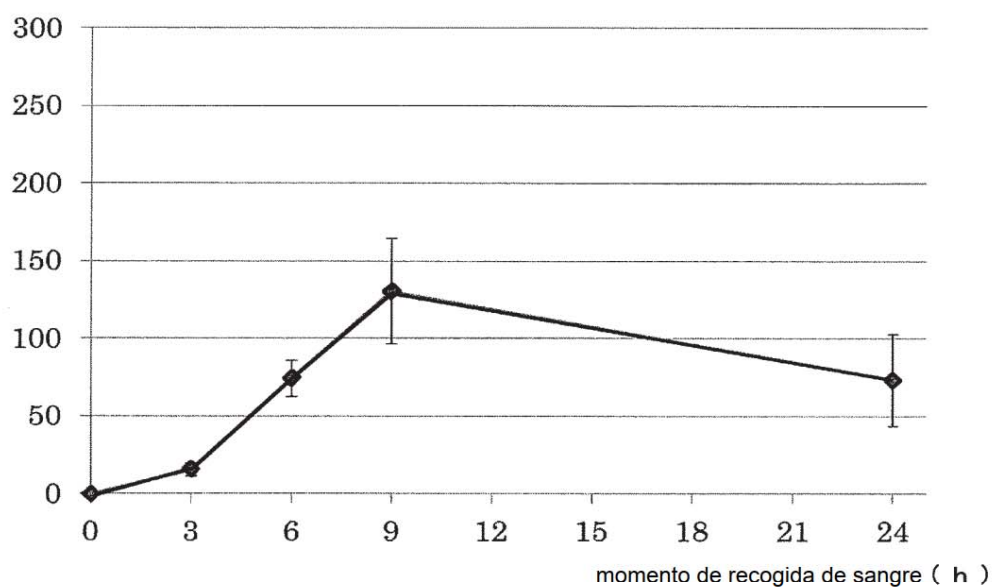


Fig. 9

