(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 972 123**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2019 PCT/KR2019/011483**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20130287**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2019 E 19897865 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024 EP 3900711**

(54) Título: **Preparación de absorción transdérmica que contiene donepezilo estabilizado**

(30) Prioridad:

21.12.2018 KR 20180167289

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.06.2024

(73) Titular/es:

DONG-A ST CO., LTD. (50.0%)
64 Cheoho-daero (Yongdu-dong) Dongdaemun-gu
Seoul 02587, KR y
KM TRANSDERM LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

JANG, SUN-WOO;
SHIN, CHANG-YELL;
KIM, HAE-SUN;
CHA, KWANG-HO;
KIM, HYUN-JUNG y
GOTO, MASAOKI

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación de absorción transdérmica que contiene donepezilo estabilizado

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación de absorción percutánea estabilizada que comprende donepezilo que se ha estabilizado para reducir la formación de impurezas.

Antecedentes de la técnica

La "Directriz sobre la calidad de los parches percutáneos" emitida por la Agencia Europea de Medicamentos recomienda que la norma de impurezas en las preparaciones percutáneas se controle de acuerdo con las directrices ICH Q3B, publicadas por el Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés). ICH Q3B presenta directrices de impurezas basadas en la dosificación diaria. Los criterios de aceptación para las impurezas pueden aumentar o disminuir basándose en el grado de toxicidad de la sustancia específica.

El donepezilo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, se desarrolló con el fin de tratar la enfermedad de Alzheimer. Está disponible en el mercado en forma de comprimidos orales Aricept®. El donepezilo puede descomponerse por calor, luz o humedad y generar diversas sustancias relacionadas (impurezas). Por lo tanto, la Farmacopea de los EE. UU. tiene determinadas normas sobre las impurezas de los comprimidos que contienen donepezilo y prohíbe el uso de comprimidos de donepezilo que excedan el límite máximo de impurezas.

Las impurezas generadas por la descomposición de una sustancia componente principal generalmente se evalúan mediante cromatografía de líquidos. Las condiciones analíticas (por ejemplo, columnas, condiciones de la fase móvil, longitud de onda de absorción) determinan los tipos de impurezas que pueden analizarse. La Farmacopea de los EE. UU. presenta dos procedimientos para analizar el donepezilo para determinar impurezas.

El primer procedimiento (en lo sucesivo en el presente documento denominado "Procedimiento 1") puede usarse para detectar desbencil donepezilo, anillo abierto de donepezilo y N-óxido de donepezilo. La Farmacopea de los EE. UU. recomienda que cada una de estas impurezas esté por debajo del 0,5 % y otras impurezas desconocidas por debajo del 0,2 %.

El segundo procedimiento ("Procedimiento 2") puede usarse para detectar desbencilo, donepezilo, análogo de piridina de donepezilo, sal cuaternaria de donepezilo, análogo de indeno de donepezilo y desoxidonepezilo. La Farmacopea de los EE. UU. recomienda que cada una de estas cinco impurezas esté por debajo del 0,15 %, otras impurezas desconocidas por debajo del 0,1 % y las impurezas totales por debajo del 1,0 %. Se recomienda el Procedimiento 2 si existe la posibilidad de que una preparación de donepezilo contenga cualquiera de las cinco impurezas anteriormente mencionadas.

Sin embargo, se sabe que las preparaciones orales que contienen donepezilo provocan diversos efectos secundarios tales como náuseas, vómitos y diarrea debido a un rápido aumento de la concentración en sangre. Otro problema conocido con las preparaciones orales de donepezilo es que no son fáciles de tomar para pacientes de edad avanzada con problemas para tragar. Para superar estas desventajas, se han realizado diversos esfuerzos de investigación y desarrollo en Corea y en todo el mundo de preparaciones de absorción percutánea que contienen donepezilo. La mayor parte de este tipo de investigación se centra en mejorar la permeabilidad en la piel (que es muy baja) de preparaciones percutáneas que contienen donepezilo. Se desvelan esfuerzos para mejorar la estabilidad del donepezilo en la patente de los EE. UU. número 6.372.760, el Registro de Patente de Corea N.º 10-0866720, el Registro de Patente de Corea N.º 10-1408500 y el Registro de Patente de Corea N.º 10-1408454.

La Patente de los EE. UU. N.º 6.372.760 intentó mejorar la estabilidad del donepezilo mediante la adición de un ácido orgánico. El Registro de Patente de Corea N.º 10-0866720 se refiere a un procedimiento para mejorar la estabilidad del donepezilo mediante la adición de una sustancia ácida de alto peso molecular y una sustancia básica de alto peso molecular para preparaciones y jarabes orales. Sin embargo, no enseña la aplicación de un estabilizante para una preparación percutánea.

Asimismo, los Registros de Patente de Corea N.º 10-1408500 y 10-1408454 desvelan procedimientos de inhibición de la formación de impurezas de donepezilo en preparaciones de absorción percutánea usando una combinación de dos estabilizantes seleccionados del grupo que consiste en ácido isoascórbico, 2-mercaptobencimidazol, sal metálica del ácido hidroximetanosulfónico, rutina, 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol, ácido ascórbico y sal metálica de metabisulfito de los mismos. De acuerdo con la bibliografía de la técnica anterior referenciada anteriormente, un único estabilizante no puede inhibir eficazmente los dos tipos de impurezas (N-óxido de donepezilo y desbencil donepezilo) y las impurezas totales. La técnica anterior anteriormente mencionada enseña que el uso de una combinación de dos tipos de estabilizantes puede inhibir satisfactoriamente los dos tipos de impurezas (N-óxido de donepezilo y desbencil donepezilo) y las impurezas totales. Sin embargo, la evaluación de impurezas se realizó usando solamente uno de los dos procedimientos enseñados por la Farmacopea de los EE. UU. Por lo tanto, es difícil decir qué suprimió eficazmente todas las diversas impurezas posibles producidas a partir del donepezilo.

Los presentes inventores, mientras estudiaban una preparación percutánea que contenía donepezilo, descubrieron que el uso de monotioglicerol, sal metálica de tiocianato (preferentemente, sal de potasio) o dimetiltiourea como único estabilizante pueden inhibir eficazmente todos los diversos tipos de impurezas generadas como resultado de la descomposición del donepezilo, lo que culmina completando la presente invención.

Divulgación

Problema técnico

El objeto de la presente invención es proporcionar una preparación percutánea estable que comprenda donepezilo reduciendo la formación de impurezas de donepezilo.

Solución técnica

Para lograr el objetivo anteriormente mencionado, la presente invención proporciona una preparación de absorción percutánea que contiene donepezilo de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la demencia que comprende una capa de soporte, una capa que contiene fármaco y una capa de liberación, en la que la capa que contiene fármaco comprende donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo; sal metálica de tiocianato (preferentemente sal de potasio) o dimetiltiourea como estabilizante; y un adhesivo sensible a la presión.

La presente invención se describe adicionalmente a continuación.

El donepezilo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa y puede usarse en su forma de base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre las sales farmacéuticamente aceptables del donepezilo, son útiles las sales de adición de ácido formadas por ácido libre farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de preferencia derivan de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nitroso y ácido fosforoso, o de ácidos orgánicos no tóxicos tales como mono y dicarboxilatos alifáticos, alcanoatos sustituidos con fenilo, hidroxialcanoatos, hidroxialcanodioatos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Dichas sales farmacéuticamente no tóxicas incluyen sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, cloruro de pirofosfato, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, buteno-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metil benzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xileno sulfonato, fenil acetato, fenil propionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato y mandelato.

En términos de dispersibilidad y absorbabilidad percutánea, puede preferirse el donepezilo en forma de base libre en la capa que contiene fármaco. Aunque no se impone ningún límite particular a la concentración del donepezilo en la preparación de absorción percutánea del presente documento, para una mejor dispersión y absorción percutánea del donepezilo de la capa que contiene fármaco, el intervalo de contenido preferido del donepezilo es del 1-20 % en peso (del peso de la capa que contiene fármaco), preferentemente del 1,5-15 % en peso y más preferentemente del 2-10 % en peso.

Un "estabilizante" en la presente invención es una sal metálica de tiocianato (preferentemente, sal de potasio) o dimetiltiourea. Pueden usarse uno o más estabilizantes.

El estabilizante está contenido en la capa que contiene fármaco y no se impone ningún límite particular al porcentaje en peso del estabilizante, siempre que no afecte negativamente a las propiedades físicas de la capa que contiene fármaco. Al la determinación de un ejemplo de preferencia del límite superior de la relación de estabilizante, por peso de la capa que contiene fármaco (es decir, el peso total del contenido sólido de la combinación utilizada en la formación de la capa que contiene fármaco), se consideraron algunos factores. Por encima del 5 % en peso, las propiedades físicas de la capa que contiene fármaco, tales como la adhesividad, pueden verse comprometidas. Por debajo del 0,005 % en peso, es posible que no se consiga un efecto estabilizante suficiente. Por lo tanto, el intervalo de preferencia de porcentaje en peso del estabilizante es del 0,0005 % en peso al 5 % en peso, preferentemente del 0,005 % en peso al 3 % en peso y más preferentemente del 0,05 % en peso al 2 % en peso. La capa que contiene fármaco puede comprender además un estabilizante conocido.

Un adhesivo sensible a la presión en la presente invención no se limita particularmente. Los ejemplos incluyen adhesivo acrílico sensible a la presión; adhesivos a base de caucho sensibles a la presión, tales como silicona, poliisopreno, estireno-butadieno, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno; adhesivo de silicona; y adhesivos poliméricos a base de vinilo tales como alcohol polivinílico, polivinil alquil éter y poli(acetato de vinilo).

Un ejemplo de mayor preferencia de adhesivos sensibles a la presión en la presente invención es el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno. Las propiedades del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno varían ampliamente dependiendo del contenido de estireno, el contenido de dibloque, el punto de fusión y la viscosidad de la solución.

El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno utilizado en la presente invención no se limita particularmente. Preferentemente, su viscosidad de solución es superior a 0,5 Pa·s, preferentemente 0,7 Pa·s y más preferentemente 0,9 Pa·s, medida de acuerdo con el "Procedimiento de medición de la viscosidad del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno" descrito en la edición de 2013 de *Japanese Pharmaceutical Excipients*. El límite superior de la viscosidad de la solución no se limita particularmente, pero preferentemente es inferior a 2,0 Pa·s y más preferentemente 1,8 Pa·s.

Si la capa que contiene fármaco no contiene suficiente cantidad de adhesivo sensible a la presión, es posible que la capa que contiene fármaco no sea capaz mantener su forma. Si se usa demasiado adhesivo, se reduce la permeabilidad cutánea del fármaco. Por lo tanto, el contenido de adhesivo de la capa que contiene fármaco de la presente invención es preferentemente del 10 % en peso al 70 % en peso, más preferentemente del 15 % en peso - 65 % en peso, incluso más preferentemente del 20 % en peso - 60 % en peso y aún más preferentemente del 25 % en peso - 55 % en peso.

La composición adhesiva sensible a la presión en la formulación de absorción percutánea puede contener un plastificante. Los ejemplos de plastificantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceites de procedimiento parafínicos, aceites de procedimiento nafténicos, aceites de procedimiento aromáticos, aceite de oliva, aceite de camelia, resina de lejías celulósicas, aceite de ricino, miristato de isopropilo, laurato de hexilo, aceite mineral, miristato de octildodecilo, prolilenglicol y monocaprilato de propilenglicol. Puede usarse una combinación de dos o más de los plastificantes mencionados anteriormente. La cantidad de plastificantes que ha de incorporarse es preferentemente del 10 % en peso al 80 % en peso con el fin de mantener una resistencia cohesiva suficiente de la preparación de absorción percutánea. Más preferentemente, es del 20 % en peso - 75 % en peso, más preferentemente del 25 % en peso - 70 % en peso e incluso más preferentemente del 30 % en peso - 65 % en peso.

Puede añadirse una resina pegajosa a la capa que contiene fármaco de la presente invención con el fin de ajustar la adhesividad de la preparación de absorción percutánea. Las resinas pegajosas que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, derivados de colofonia, resina de hidrocarburo saturado alicíclico y resina de hidrocarburo alifático. Aunque en los ejemplos de la presente invención se usó resina terpénica, no se prevé que se interprete como limitante del ámbito de la presente invención.

Si se incluye un agente de pegajosidad en la capa que contiene fármaco, el contenido del agente de pegajosidad es preferentemente igual o inferior al 20 % en peso con el fin de reducir la irritación de la piel. Más preferentemente es inferior al 15 % en peso, más preferentemente el 10 % en peso e incluso más preferentemente el 8 % en peso. Se prefiere mucho más que no se añada ningún agente de pegajosidad en absoluto. Es decir, en términos de adhesividad a la piel del parche, el contenido del agente de pegajosidad puede ajustarse dependiendo de la relación de combinación del donepezilo, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, solubilizante y plastificante en la capa que contiene fármaco. Es posible que no se necesite ningún agente de pegajosidad si se consigue una adhesión suficiente a la piel sin un agente de pegajosidad.

No se impone ningún límite particular al procedimiento de preparación de la preparación de absorción percutánea. Procedimientos convencionales de preparación de una preparación de absorción percutánea, tales como el descrito en la Farmacopea Coreana, es decir, disolver o dispersar un agente adhesivo sensible a la presión, donepezilo, un estabilizante y un plastificante; aplicar la solución o dispersión sobre la superficie de la capa de liberación; secar; y laminar un soporte sobre la misma.

Un ejemplo de realización de la presente invención es un procedimiento de producción de una preparación de absorción percutánea de donepezilo que comprende las siguientes etapas:

i) disolver donepezilo y sal metálica de tiocianato o dimetiltiourea en un disolvente orgánico;
ii) aplicar la solución obtenida en (i) sobre la capa de liberación y secarla para formar una capa que contiene fármaco; y
iii) laminar la capa que contiene fármaco obtenida en (ii) con la capa de soporte.

Los ejemplos de posibles disolventes que pueden usarse en el procedimiento anteriormente mencionado de acuerdo con la presente invención incluyen acetato de etilo, tolueno, hexano, 2-propanol, metanol, etanol, cloruro de metileno y tetrahidrofurano. La temperatura a la que el adhesivo se disuelve o se dispersa en el disolvente no se limita particularmente. Sin embargo, temperaturas más altas pueden aumentar la probabilidad de evaporación del disolvente y pueden aumentar la descomposición del donepezilo provocando la formación de más impurezas. Por lo tanto, el intervalo de temperaturas preferido está a 80 °C o menos y más preferentemente a 60 °C o menos.

Adicionalmente, el procedimiento anterior de aplicar la solución o dispersión a la capa de liberación, secarla y laminar el soporte para la presente invención pueden seguir procedimientos convencionales de preparación de absorción percutánea.

Efectos ventajosos

La presente invención proporciona una preparación de absorción percutánea de donepezilo que es altamente estable mediante la inhibición de la descomposición de donepezilo y la reducción de este modo de la formación de impurezas.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describe adicionalmente a continuación con ejemplos y ejemplos experimentales. Los ejemplos y ejemplos experimentales que se proporcionan a continuación se proporcionan para describir adicionalmente la presente invención en detalle a un experto y no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la presente invención.

Ejemplos 1 a 3

Preparación de absorción percutánea de acuerdo con la presente invención

Disolver 16 g de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, 4,7 g de miristato de octildodecilo, 3 g de resina terpénica, 6,5 g de monocaprilato de propilenglicol y 1,3 g de donepezilo en 27 g de acetato de etilo para obtener una solución de acetato de etilo que comprende donepezilo. Después, disolver 0,13 g del estabilizante especificado en la Tabla 1 en 1 g de metanol y mezclarlo con la solución de acetato de etilo de la etapa anterior. Aplicar esta mezcla sobre una película de PET recubierta con silicona y secar durante 30 minutos en un horno a 80 °C. Después de eso, laminarla con una película de refuerzo. Los resultados obtenidos son el Ejemplo 1 (no de acuerdo con las reivindicaciones) y los Ejemplos 2 y 3 de acuerdo con la invención.

Tabla 1 (El ejemplo 1 no es de acuerdo con las reivindicaciones)

N.º de ejemplo	Estabilizante
Ejemplo 1	monotioglicerol
Ejemplo 2	tiocianato de potasio
Ejemplo 3	dimetiltiourea

Ejemplo comparativo 1

Preparación de absorción percutánea sin estabilizante

El ejemplo comparativo 1 es una preparación de absorción percutánea que es idéntica al ejemplo 1 en composición y procedimiento de preparación excepto porque no contiene un estabilizante.

Ejemplo comparativo 2

Preparación de absorción percutánea con ácido cítrico como estabilizante

El ejemplo comparativo 2 es una preparación de absorción percutánea que es idéntica al ejemplo 1 en composición y procedimiento de preparación excepto porque contiene ácido cítrico como estabilizante. El ácido cítrico se seleccionó de los estabilizantes desvelados en la Patente de los EE. UU. N.º 6.372.760.

Ejemplos comparativos 3 a 15

Preparaciones de absorción percutánea con diversos estabilizantes

Los ejemplos comparativos 3 a 15 son preparaciones de absorción percutánea preparadas de acuerdo con la misma composición y procedimiento de preparación que en el ejemplo 1, con la adición de diversos estabilizantes conocidos como se especifica en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

	Estabilizante
Ejemplo comparativo 3	Cisteína
Ejemplo comparativo 4	Triptófano
Ejemplo comparativo 5	Ácido tiomálico
Ejemplo comparativo 6	Catequina
Ejemplo comparativo 7	Tiosulfato de sodio
Ejemplo comparativo 8	Dibutilhidroxitolueno
Ejemplo comparativo 9	Butilhidroxianisol
Ejemplo comparativo 10	Rutina
Ejemplo comparativo 11	Ácido ascórbico
Ejemplo comparativo 12	Ácido isoascórbico
Ejemplo comparativo 13	2,6-Di-*t*-butil-4-metilfenol
Ejemplo comparativo 14	2-Mercaptobencimidazol
Ejemplo comparativo 15	Metabisulfito de sodio

Ejemplos comparativos 16 a 19

Preparación de absorción percutánea con dos estabilizantes

Se seleccionaron cuatro pares de estabilizantes del grupo de estabilizantes desvelados en el Registro de Patente de Corea N.º 10-1408500 que inhibieron más eficazmente la formación de N-óxido de donepezilo, desbencil donepezilo e impurezas totales.

Se prepararon preparaciones de absorción percutánea de acuerdo con la misma composición y procedimiento de preparación que en el ejemplo 1, con la adición de dos estabilizantes (0,13 g para cada estabilizante) como se especifica en la Tabla 3 a continuación. Las preparaciones resultantes se etiquetaron como ejemplos comparativos 16 a 19.

Tabla 3

	Estabilizantes
Ejemplo comparativo 16	ácido isoascórbico / 2-mercaptobencimidazol
Ejemplo comparativo 17	2-mercaptobencimidazol / 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol
Ejemplo comparativo 18	2-mercaptobencimidazol / Rutina
Ejemplo comparativo 19	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol / Hidroximetanosulfonato de sodio

Ejemplo comparativo 20

Preparación de absorción percutánea con dos estabilizantes

Una preparación de absorción percutánea se preparó de acuerdo con la misma composición y procedimiento de preparación que en el ejemplo 1, con la adición de ácido ascórbico y metabisulfito de sodio (0,13 g de cada uno), que son estabilizantes desvelados en el Registro de Patente de Corea N.º 10-1408454. La preparación resultante se etiquetó como ejemplo comparativo 20.

Ejemplo experimental 1

Ensayos de impurezas con el Procedimiento 1 después de 48 horas de almacenamiento a 70 °C

Se sometieron a ensayo preparaciones de absorción percutánea de los ejemplos y ejemplos comparativos para detectar impurezas de donepezilo de acuerdo con el Procedimiento 1 como se muestra a continuación, después de 48 horas de almacenamiento a 70 °C.

1. Análisis de impurezas mediante el Procedimiento 1

Cada preparación de absorción percutánea se disolvió en acetato de etilo. Se añadió metanol y la solución resultante se agitó durante 30 minutos y se centrifugó durante 5 minutos. El sobrenadante resultante se usó como solución de muestra para el Procedimiento 1 de la Farmacopea de los EE. UU. La solución patrón se preparó de manera que la concentración del patrón de clorhidrato de donepezilo fuera de 0,8 ug/ml usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo: metanol = 15:85 (relación de volumen).

Procedimiento 1: Condiciones de cromatografía de líquidos

Columna: Inertsil octadecilsilano-2 (4,6 X 150 mm, C18, 5 um)

Fase móvil: Disolver 2,5 g de 1-decanosulfonato de sodio 2,5 g en 650 ml de agua purificada. Después, añadir 1 ml de solución de ácido perclórico al 70 % y 350 ml de acetonitrilo.

Temperatura de la columna: 35 °C
Caudal: 1,4 ml/min
Tamaño de la inyección: 20 ul
Absorciómetro de UV: 271 nm

Cálculos:

% de impureza = (Ru/Rs) X (Cs/Cu) X (1/F) X 100

Ru: respuesta máxima de cualquier impureza individual de la solución de muestra
Rs: respuesta máxima del donepezilo de la solución patrón
Cs: concentración en la solución patrón (mg/ml)
Cu: concentración en la solución de muestra (mg/ml)
F: factor de corrección relativo para cada impureza

Impureza	Tiempo de retención relativo (TRR)	Factor de corrección relativo (F)	Criterios de aceptación (%)
Desbencil donepezilo	0,33	1	0,5
Anillo abierto de donepezilo	0,7	0,6	0,5

(continuación)

Impureza	Tiempo de retención relativo (TRR)	Factor de corrección relativo (F)	Criterios de aceptación (%)
N-óxido de donepezilo	1,2	1	0,5
Cualquier producto de degradación individual no especificado	-	-	0,2

2. Análisis de impurezas mediante el Procedimiento 1 después de 48 horas de almacenamiento a 70 °C

Las preparaciones de absorción percutánea de los ejemplos de acuerdo con la presente invención y los ejemplos comparativos se almacenaron durante 48 horas a 70 °C y después se sometieron a ensayo para detectar impurezas de acuerdo con el Procedimiento 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Como se observa en la Tabla 4 a continuación, se observó mucha descomposición de donepezilo en el ejemplo comparativo 1 sin estabilizante, a los tiempos de retención relativos (TRR) 0,53 (impureza no identificada), 0,7 (anillo abierto de donepezilo) y 1,2 (N-óxido de donepezilo), así como para las impurezas totales, lo que demuestra la necesidad de estabilizantes en las preparaciones de absorción percutánea de donepezilo.

El ejemplo comparativo 2, que usó ácido cítrico (un ácido orgánico desvelado en la Patente de los EE. UU. N.º 6.372.760), no cumplió los criterios presentados por la Farmacopea de los EE. UU. en el tiempo de retención relativo (TRR) 1,2 (N-óxido de donepezilo).

En cuanto a los ejemplos comparativos 3 a 15, que son preparaciones de absorción percutánea con estabilizantes conocidos, el ejemplo comparativo 3 (cisteína), el ejemplo comparativo 5 (ácido tiomálico), el ejemplo comparativo 7 (tiosulfato de sodio) y el ejemplo comparativo 14 (2-mercaptobencimidazol) cumplieron los criterios de la Farmacopea de los EE. UU. Sin embargo, el ejemplo comparativo 6 (catequina), el ejemplo comparativo 11 (ácido ascórbico), el ejemplo comparativo 12 (ácido isoascórbico) y el ejemplo comparativo 15 (metabisulfito de sodio) produjeron una impureza excesiva a TRR 1,2 (N-óxido de donepezilo), y el ejemplo comparativo 4 (triptófano) y el ejemplo comparativo 10 (Rutina) no cumplieron los criterios para 1,2 (N-óxido de donepezilo) como el ejemplo comparativo 2. El ejemplo comparativo 8 (Dibutilhidroxitolueno), el ejemplo comparativo 9 (Butilhidroxianisol) y el ejemplo comparativo 13 (2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol) no cumplieron los criterios para la mayoría de las impurezas ni para las impurezas totales.

El ejemplo comparativo 16 (ácido ascórbico/2-mercaptobencimidazol), el ejemplo comparativo 17 (2-mercaptobencimidazol/2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol), el ejemplo comparativo 18 (2-mercaptobencimidazol/rutina), el ejemplo comparativo 19 (2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol/hidroximetanosulfonato de sodio) y el ejemplo comparativo 20 (ácido ascórbico/metabisulfito de sodio), que usaron una combinación de dos estabilizantes seleccionados de los estabilizantes desvelados en el Registro de Patente de Corea N.º 10-1408500 y el Registro de Patente de Corea N.º 10-1408454, cumplieron los criterios de la Farmacopea de los EE. UU. para todos los TRR excepto el ejemplo comparativo 19 para el TRR 0,48 (impureza no identificada).

Por el contrario, el ejemplo 1 (no de acuerdo con las reivindicaciones) y los ejemplos 2 y 3 de acuerdo con la presente invención cumplieron los criterios presentados en la Farmacopea de los EE.UU. a pesar de contener solamente un estabilizante cada uno, lo que demuestra el excelente efecto estabilizante del monotioglicerol (no de acuerdo con las reivindicaciones), sal metálica de tiocianato (preferentemente sal de potasio) o dimetiltiourea.

Tabla 4: 70 °C, 48 h, Procedimiento 1 de análisis de impurezas (El ejemplo 1 no es de acuerdo con las reivindicaciones)

	Estabilizante	Contenido (%) de cada impureza (TRR)					
		TRR 0,33[1)]	TRR 0,48[2)]	TRR 0,53[3)]	TRR 0,7[4)]	TRR 1,2[5)]	Total
Ejemplo 1	monotioglicerol	0,01	0,00	0,06	0,04	0,26	0,39
Ejemplo 2	tiocianato de potasio	0,01	0,05	0,17	0,12	0,00	0,40
Ejemplo 3	dimetiltiourea	0,02	0,08	0,04	0,04	0,00	0,33
Ejemplo comparativo 1	-	0,02	0,00	0,27	0,25	1,27	1,94
Ejemplo comparativo 2	ácido cítrico	0,01	0,00	0,11	0,05	0,83	1,03
Ejemplo comparativo 3	cisteína	0,00	0,00	0,08	0,08	0,31	0,51
Ejemplo comparativo 4	triptófano	0,03	0,00	0,15	0,09	0,95	1,27
Ejemplo comparativo 5	ácido tiomálico	0,05	0,00	0,12	0,07	0,25	0,78
Ejemplo comparativo 6	catequina	0,01	0,00	0,04	0,06	0,67	0,77
Ejemplo comparativo 7	tiosulfato de sodio	0,01	0,00	0,13	0,11	0,27	0,57
Ejemplo comparativo 8	dibutilhidroxi-tolueno	0,02	0,00	0,39	0,40	1,24	2,13
Ejemplo comparativo 9	butilhidroxi-anisol	0,03	0,00	1,24	2,68	3,04	7,29
Ejemplo comparativo 10	rutina	0,01	0,00	0,17	0,07	0,84	1,12
Ejemplo comparativo 11	ácido ascórbico	0,01	0,00	0,01	0,04	0,79	0,92
Ejemplo comparativo 12	ácido isoascórbico	0,01	0,00	0,01	0,05	0,85	0,95
Ejemplo comparativo 13	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol	0,01	0,00	0,38	0,42	1,27	2,19

(continuación)

	Estabilizante	Contenido (%) de cada impureza (TRR)					
		TRR 0,33[1)]	TRR 0,48[2)]	TRR 0,53[3)]	TRR 0,7[4)]	TRR 1,2[5)]	Total
Ejemplo comparativo 14	2-mercapto-bencimidazol	0,01	0,00	0,11	0,05	0,00	0,21
Ejemplo comparativo 15	metabisulfito de sodio	0,01	0,00	0,10	0,10	0,51	0,82
Ejemplo comparativo 16	ácido isoascórbico / 2-mercapto-bencimidazol	0,01	0,00	0,12	0,06	0,00	0,23
Ejemplo comparativo 17	2-mercaptobencimidazol / 2,6-di-*t*-butil-4-metil-fenol	0,01	0,00	0,17	0,03	0,00	0,25
Ejemplo comparativo 18	2-mercapto-bencimidazol/rutina	0,01	0,15	0,09	0,07	0,00	0,44
Ejemplo comparativo 19	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol / Hidroxi-metanosulfonato de sodio	0,01	0,25	0,00	0,04	0,14	0,46
Ejemplo comparativo 20	ácido ascórbico / metabisulfito de sodio	0,01	0,00	0,01	0,05	0,49	0,62

1) TRR 0,33: Desbencildonepezilo, dentro del 0,5 %

2) TRR 0,48: Impureza no identificada, dentro del 0,2 %

3) TRR 0,53: Impureza no identificada, dentro del 0,2 %

4) TRR 0,7: Anillo abierto de donepezilo, dentro del 0,5 %

5) TRR 1,2: N-óxido de Donepezilo, dentro del 0,5 %

Ejemplo experimental 2

Análisis de impurezas mediante el Procedimiento 2 después de 48 horas de almacenamiento a 70 °C

Para someter a ensayo impurezas de donepezilo, se almacenaron preparaciones de absorción percutánea de los ejemplos y los ejemplos comparativos durante 48 horas a 70 °C y se analizaron para determinar impurezas de acuerdo con el Procedimiento 2 como se describe a continuación.

1. Análisis de impurezas mediante el Procedimiento 2

Cada preparación de absorción percutánea se disolvió en acetato de etilo. Después, se añadió una mezcla en solución de ácido clorhídrico 0,1 N y metanol a una relación de 25:75 y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se centrifugó durante 5 minutos. El sobrenadante resultante se usó como solución de muestra para el Procedimiento 2 de la Farmacopea de los EE. UU. La solución patrón se preparó de manera que la concentración del patrón de clorhidrato de donepezilo fuera de 10 ug/ml usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo: metanol: ácido clorhídrico 0,1 N = 100:675:225 (relación de volumen).

Procedimiento 2: Condiciones de cromatografía de líquidos

Columna: Capcellpak (4,6 X 250 mm, C18, 5 um)

Fase móvil A: Añadir 1 ml de ácido fosfórico en 1 l de agua purificada. Ajustar con trietilamina a un pH de 6,5. Hacer pasar a través de un filtro, eliminar las burbujas y usar como fase móvil.

Fase móvil B: acetonitrilo

Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0	75	25
10	40	60
40	40	60
41	75	25
50	75	25

Temperatura de la columna: 50 °C
Caudal: 1,5 ml/min
Tamaño de la inyección: 20 ul
Absorciómetro de UV: 286 nm

Cálculos:

% de impureza = (Ru/Rs) X (Cs/Cu) X (1/F) X 100

Ru: respuesta máxima de cualquier impureza individual de la solución de muestra
Rs: respuesta máxima del donepezilo de la solución patrón

Cs: concentración en la solución patrón (mg/ml)
Cu: concentración en la solución de muestra (mg/ml)
F: factor de corrección relativo para cada impureza

Impureza	Tiempo de retención relativo (TRR)	Factor de corrección relativo (F)	Criterios de aceptación (%)
Desbencil donepezilo	0,23	1,5	0,15
Análogo de piridina de donepezilo	0,49	1,9	0,15
Sal cuaternaria de donepezilo	0,68	0,74	0,15
Análogo de indeno de donepezilo	1,7	2,2	0,15
Desoxidonepezilo	2,1	1,3	0,15
Cualquier producto de degradación individual	-	1,0	0,1
Impurezas totales	-	-	1,0

2. Análisis de impurezas mediante el Procedimiento 2 después de 48 horas de almacenamiento a 70 °C

Las preparaciones de absorción percutánea de los ejemplos de acuerdo con la presente invención y los ejemplos comparativos se almacenaron durante 48 horas a 70 °C y después se sometieron a ensayo para detectar impurezas de acuerdo con el Procedimiento 2. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Como se observa en la Tabla 5 a continuación, se observó mucha descomposición de donepezilo en el ejemplo comparativo 1 sin estabilizante con el Procedimiento 2, a tiempos de retención relativos (TRR) 0,49 (análogo de piridina de donepezilo), 0,57 (impureza no identificada) e impurezas totales, lo que demuestra la necesidad de estabilizantes en las preparaciones de absorción percutánea de donepezilo.

En cuanto al ejemplo comparativo 2, que usó ácido cítrico (un ácido orgánico desvelado en la Patente de los EE. UU. N.º 6.372.760), el TRR 0,49 (análogo de piridina de donepezilo) y 0,57 (impureza no identificada) no cumplió los criterios presentados por la Farmacopea de los EE. UU.

A diferencia del Procedimiento 1, ninguno de los ejemplos comparativos 3 a 15, que son preparaciones de absorción percutánea con estabilizantes conocidos, cumplieron en absoluto los criterios de la Farmacopea de los EE. UU. con el Procedimiento 2. Es decir, el ejemplo comparativo 6 (catequina), el ejemplo comparativo 11 (ácido ascórbico) y el ejemplo comparativo 12 (ácido isoascórbico) produjeron un exceso de impureza a TRR 0,49 (análogo de piridina de donepezilo). El ejemplo comparativo 5 (ácido tiomálico) y el ejemplo comparativo 7 (tiosulfato de sodio) produjeron un exceso de impureza a TRR 0,57 (impureza no identificada).

El ejemplo comparativo 8 (dibutilhidroxitolueno), el ejemplo comparativo 9 (butilhidroxianisol), el ejemplo comparativo 13 (2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol) y el ejemplo comparativo 14 (2-mercaptobencimidazol) no cumplieron los criterios para 1-3 impurezas ni para las impurezas totales.

El ejemplo comparativo 16 (ácido ascórbico/2-mercaptobencimidazol), el ejemplo comparativo 17 (2-mercaptobencimidazol/2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol), el ejemplo comparativo 18 (2-mercaptobencimidazol/Rutina) y el ejemplo comparativo 19 (2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol/Hidroximetanosulfonato de sodio), que usaron una combinación de dos estabilizantes seleccionados de los estabilizantes desvelados en el Registro de Patente de Corea N.º 10-1408500, no cumplieron los criterios de la Farmacopea de los EE. UU. Los ejemplos comparativos 16 a 18 tampoco cumplieron los criterios para las impurezas totales.

El ejemplo comparativo 20 (ácido ascórbico/Metabisulfito de sodio), que usó una combinación de dos estabilizantes seleccionados de los estabilizantes desvelados en el Registro de Patente de Corea N.º 10-140854, no cumplió los criterios de la Farmacopea de los EE. UU. para TRR 0,49 (análogo de piridina de donepezilo).

Por el contrario, el ejemplo 1 (no de acuerdo con las reivindicaciones) y los ejemplos 2 y 3 de acuerdo con la presente invención cumplieron satisfactoriamente los criterios presentados en la Farmacopea de los EE. UU. a pesar de que cada uno contenía solamente un estabilizante, demostrando de este modo el excelente efecto estabilizante del monotioglicerol (no de acuerdo con las reivindicaciones), sal metálica de tiocianato (preferentemente sal de potasio) o dimetiltiourea.

Tabla 5: 70 °C, 48 h, Procedimiento 2 de análisis de impurezas (El ejemplo 1 no es de acuerdo con las reivindicaciones)

	Estabilizante	Contenido (%) de cada impureza (TRR)							
		TRR 0,23[1)]	TRR 0,49[2)]	TRR 0,57[3)]	TRR 0,68[4)]	TRR 1,03[5)]	TRR 1,7[6)]	TRR 2,1[7)]	TOTAL
Ejemplo 1	monotioglicerol	0,11	0,12	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53
Ejemplo 2	tiocianato de potasio	0,02	0,00	0,08	0,02	0,00	0,00	0,00	0,56
Ejemplo 3	dimetiltiourea	0,05	0,02	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,49

	Estabilizante	Contenido (%) de cada impureza (TRR)							
		TRR 0,23[1)]	TRR 0,49[2)]	TRR 0,57[3)]	TRR 0,68[4)]	TRR 1,03[5)]	TRR 1,7[6)]	TRR 2,1[7)]	TOTAL
Ejemplo comparativo 1	-	0,07	0,69	0,43	0,08	0,00	0,00	0,00	1,62
Ejemplo comparativo 2	ácido cítrico	0,01	0,44	0,16	0,02	0,00	0,00	0,00	0,71
Ejemplo comparativo 3	cisteína	0,01	0,24	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40
Ejemplo comparativo 4	triptófano	0,02	0,50	0,24	0,02	0,00	0,00	0,00	0,89
Ejemplo comparativo 5	ácido tiomálico	0,12	0,14	0,18	0,05	0,00	0,00	0,00	0,80
Ejemplo comparativo 6	catequina	0,02	0,38	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,52
Ejemplo comparativo 7	tiosulfato de sodio	0,02	0,14	0,18	0,02	0,00	0,00	0,00	0,48
Ejemplo comparativo 8	dibutilhidroxi-tolueno	0,10	0,60	0,60	0,04	0,00	0,00	0,00	1,76
Ejemplo comparativo 9	butilhidroxi-anisol	0,62	0,83	1,88	0,04	0,00	0,00	0,00	3,75
Ejemplo comparativo 10	rutina	0,01	0,46	0,26	0,02	0,00	0,00	0,00	0,88
Ejemplo comparativo 11	ácido ascórbico	0,02	0,45	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00	0,59
Ejemplo comparativo 12	ácido isoascórbico	0,01	0,47	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,56
Ejemplo comparativo 13	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol	0,09	0,59	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	1,62
Ejemplo comparativo 14	2-mercapto-bencimidazol	0,00	0,00	0,17	0,11	5,60	0,00	0,00	6,19
Ejemplo comparativo 15	metabisulfito de sodio	0,03	0,27	0,17	0,03	0,00	0,00	0,00	0,70
Ejemplo comparativo 16	ácido isoascórbico / 2-mercapto-bencimidazol	0,00	0,01	0,17	0,10	5,83	0,00	0,00	6,45
Ejemplo comparativo 17	2-mercapto-bencimidazol/2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol	0,00	0,01	0,25	0,06	5,40	0,00	0,00	5,98
Ejemplo comparativo 18	2-mercaptobencimidazol / rutina	0,00	0,00	0,31	0,11	3,52	0,00	0,00	4,37
Ejemplo comparativo 19	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol / hidroxi-metanosulfonato de sodio	0,00	0,11	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
Ejemplo comparativo 20	ácido ascórbico / metabisulfito de sodio	0,01	0,39	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,51

1) TRR 0,23: Desbencildonepezilo, dentro del 0,15 %

2) TRR 0,49: Análogo de piridina de donepezilo, dentro del 0,15 %

3) TRR 0,57: Impureza no identificada, dentro del 0,1 %

4) TRR 0,68: Sal cuaternaria de donepezilo, dentro del 0,15 %

5) TRR 1,03: Impureza no identificada, dentro del 0,1 %

6) TRR 1,7: Análogo de indeno de donepezilo, dentro del 0,15 %

7) TRR 2,1: Desoxidonepezilo, dentro del 0,15 %

Ejemplo experimental 3

Análisis de impurezas mediante los Procedimientos 1 y 2 después de 24 horas de almacenamiento a 80 °C

Se sometieron a ensayo preparaciones de absorción percutánea de los ejemplos y ejemplos comparativos para detectar impurezas de donepezilo de acuerdo con el Procedimiento 1 y el Procedimiento 2 después de 24 horas de almacenamiento a 80 °C.

1. Análisis de impurezas mediante el Procedimiento 1 después de 24 horas de almacenamiento a 80 °C

Tabla 6: 80 °C, 24 h, Procedimiento 1 (El ejemplo 1 no es de acuerdo con las reivindicaciones)

	Estabilizante	Contenido (%) de cada impureza (TRR)					
		TRR 0,33[1)]	TRR 0,48[2)]	TRR 0,53[3)]	TRR 0,7[4)]	TRR 1,2[5)]	Total
Ejemplo 1	monotioglicerol	0,02	0,00	0,05	0,06	0,09	0,24
Ejemplo 2	tiocianato de potasio	0,00	0,03	0,14	0,02	0,00	0,22
Ejemplo 3	dimetiltiourea	0,03	0,09	0,06	0,04	0,00	0,24
Ejemplo comparativo 1	-	0,03	0,00	0,19	0,22	1,00	1,62
Ejemplo comparativo 2	ácido cítrico	0,01	0,00	0,09	0,05	0,65	0,83
Ejemplo comparativo 3	cisteína	0,02	0,00	0,06	0,06	0,18	0,35
Ejemplo comparativo 4	triptófano	0,02	0,00	0,12	0,07	0,78	1,00
Ejemplo comparativo 5	ácido tiomálico	0,04	0,00	0,11	0,04	0,15	0,57
Ejemplo comparativo 6	catequina	0,01	0,00	0,05	0,05	0,41	0,52
Ejemplo comparativo 7	tiosulfato de sodio	0,04	0,00	0,13	0,11	0,44	0,77
Ejemplo comparativo 8	dibutilhidroxitolueno	0,02	0,00	0,37	0,48	1,12	2,08
Ejemplo comparativo 9	butilhidroxianisol	0,03	0,00	1,34	2,90	3,25	8,26
Ejemplo comparativo 10	rutina	0,01	0,00	0,14	0,05	0,59	0,87
Ejemplo comparativo 11	ácido ascórbico	0,01	0,00	0,00	0,04	0,50	0,62
Ejemplo comparativo 12	ácido isoascórbico	0,01	0,00	0,00	0,05	0,69	0,80
Ejemplo comparativo 13	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol	0,01	0,00	0,33	0,46	1,02	2,00
Ejemplo comparativo 14	2-mercaptobencimidazol	0,02	0,00	0,09	0,08	0,00	0,25
Ejemplo comparativo 15	metabisulfito de sodio	0,01	0,00	0,52	0,11	0,52	0,95
Ejemplo comparativo 16	ácido isoascórbico / 2-mercaptobencimidazol	0,02	0,00	0,10	0,04	0,00	0,19
Ejemplo comparativo 17	2-mercaptobencimidazol / 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol	0,02	0,00	0,16	0,07	0,00	0,29
Ejemplo comparativo 18	2-mercaptobencimidazol / rutina	0,00	0,22	0,09	0,05	0,00	0,50
Ejemplo comparativo 19	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol / hidroximetanosulfonato de sodio	0,01	0,23	0,00	0,05	0,13	0,51
Ejemplo comparativo 20	ácido ascórbico / metabisulfito de sodio	0,01	0,00	0,01	0,05	0,48	0,77

1) TRR 0,33: Desbencildonepezilo, dentro del 0,5 %

2) TRR 0,48: impureza no identificada, dentro del 0,2 %

3) TRR 0,53: impureza no identificada, dentro del 0,2 %

4) TRR 0,7: Anillo abierto de donepezilo, dentro del 0,5 %

5) TRR 1,2: N-óxido de Donepezilo, dentro del 0,5 %

2. Análisis de impurezas mediante el Procedimiento 2 después de 24 horas de almacenamiento a 80 °C

Tabla 7: 80 °C, 24 h, Procedimiento 2 (El ejemplo 1 no es de acuerdo con las reivindicaciones)

	Estabilizante	Contenido (%) de cada impureza (TRR)							
		TRR 0,23[1)]	TRR 0,49[2)]	TRR 0,57[3)]	TRR 0,68[4)]	TRR 1,03[5)]	TRR 1,7[6)]	TRR 2,1[7)]	Total
Ejemplo 1	monotioglicerol	0,10	0,08	0,07	0,11	0,00	0,00	0,00	0,60
Ejemplo 2	tiocianato de potasio	0,01	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
Ejemplo 3	dimetiltiourea	0,04	0,01	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,44
Ejemplo comparativo 1	-	0,05	0,50	0,32	0,06	0,06	0,00	0,00	1,31
Ejemplo comparativo 2	ácido cítrico	0,01	0,36	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,59
Ejemplo comparativo 3	cisteína	0,01	0,20	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,35
Ejemplo comparativo 4	triptófano	0,01	0,24	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,47
Ejemplo comparativo 5	ácido tiomálico	0,19	0,08	0,27	0,07	0,00	0,00	0,00	1,10
Ejemplo comparativo 6	catequina	0,10	0,28	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,76
Ejemplo comparativo 7	tiosulfato de sodio	0,02	0,24	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60
Ejemplo comparativo 8	dibutilhidroxi-tolueno	0,10	0,50	0,57	0,00	0,15	0,00	0,00	1,64
Ejemplo comparativo 9	butilhidroxianisol	0,87	0,93	2,09	0,00	0,13	0,00	0,00	4,28
Ejemplo comparativo 10	rutina	0,03	0,24	0,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,61
Ejemplo comparativo 11	ácido ascórbico	0,00	0,30	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45
Ejemplo comparativo 12	ácido isoascórbico	0,00	0,26	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,38
Ejemplo comparativo 13	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol	0,08	0,25	0,48	0,00	0,00	0,00	0,00	1,47
Ejemplo comparativo 14	2-mercapto-bencimidazol	0,00	0,00	0,10	0,05	4,97	0,00	0,00	5,72
Ejemplo comparativo 15	Metabisulfito de sodio	0,03	0,28	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,72
Ejemplo comparativo 16	ácido isoascórbico / 2-mercaptobencimidazol	0,01	0,06	0,09	0,24	4,21	0,00	0,00	5,24
Ejemplo comparativo 17	2-mercaptobencimidazol/2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol	0,01	0,01	0,15	0,04	5,40	0,00	0,00	6,27
Ejemplo comparativo 18	2-mercaptobencimidazol / rutina	0,01	0,00	0,23	0,03	3,31	0,00	0,00	4,67
Ejemplo comparativo 19	2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol / hidroxi-metanosulfonato de sodio	0,05	0,11	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,42
Ejemplo comparativo 20	ácido ascórbico / metabisulfito de sodio	0,00	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30

1) TRR 0,23: Desbencildonepezilo, dentro del 0,15 %

2) TRR 0,49: Análogo de piridina de donepezilo, dentro del 0,15 %

3) TRR 0,57: Impureza no identificada, dentro del 0,1 %

4) TRR 0,68: Sal cuaternaria de donepezilo, dentro del 0,15 %

5) TRR 1,03: Impureza no identificada, dentro del 0,1 %

6) TRR 1,7: Análogo de indeno de donepezilo, dentro del 0,15 %

7) TRR 2,1: Desoxidonepezilo, dentro del 0,15 %

Como se observa en la Tabla 6 y la Tabla 7 anteriores, el resultado de contenido de impurezas del ejemplo experimental 3 fue similar al resultado de los ejemplos experimentales 1 y 2, incluso con condiciones diferentes.

En los resultados anteriores, solamente un subconjunto de preparaciones de absorción percutánea de donepezilo que contenían estabilizantes conocidos anteriormente se consideraron aceptables de acuerdo con el Procedimiento 1, y ninguno de ellos cumplió los criterios de aceptación del Procedimiento 2. Adicionalmente, los ejemplos comparativos 2, 16 a 20 (que son ejemplos de la técnica anterior) fueron en su mayor parte aceptables de acuerdo con el Procedimiento 1, pero no aceptables de acuerdo con el Procedimiento 2.

Por el contrario, el ejemplo 1 (no de acuerdo con las reivindicaciones) y los ejemplos 2 y 3 de acuerdo con la presente invención cumplieron los criterios de aceptación tanto del Procedimiento 1 como del Procedimiento 2 presentados en la Farmacopea de los EE. UU., a pesar de contener solamente un estabilizante cada uno, lo que demuestra que añadir monotioglicerol (no de acuerdo con las reivindicaciones), sal metálica de tiocianato (preferentemente sal de potasio) o dimetiltiourea, a diferencia de la técnica anterior, puede reducir satisfactoriamente la cantidad de impurezas formadas a partir de la descomposición del donepezilo en preparaciones de absorción percutánea. De las impurezas de donepezilo desveladas en la Farmacopea de los EE. UU., tres pueden identificarse usando el Procedimiento 1 y cinco pueden identificarse con el Procedimiento 2. Solamente una impureza, desbencil donepezilo, se identifica mediante el Procedimiento 1 y el Procedimiento 2. El resto de las impurezas identificadas mediante los Procedimientos 1 y 2 no se superponen entre sí. Los criterios de aceptación para controlar estas impurezas se establecen basándose en la toxicidad de cada impureza.

Los inventores de la presente invención descubrieron que emplear solamente uno de los dos procedimientos (Procedimientos 1 y 2) de análisis de impurezas de donepezilo no puede someter a ensayo satisfactoriamente todas las diversas impurezas que se forman a partir de la descomposición del donepezilo. De hecho, el ejemplo comparativo 16 cumplió todos los criterios de aceptación del Procedimiento 1 mientras que excedió el límite para una impureza no identificada con el Procedimiento 2. La administración de una formulación de donepezilo que contenga una impureza no identificada de este tipo puede provocar problemas derivados de la toxicidad potencial de la impureza no identificada.

Por lo tanto, los inventores de la presente invención reconocieron la necesidad de un estabilizante que pueda reducir eficazmente todas las impurezas del donepezilo sometidas a ensayo mediante el Procedimiento 1 y el Procedimiento 2. Los presentes inventores han descubierto que añadir monotioglicerol (no de acuerdo con las reivindicaciones), sal metálica de tiocianato (preferentemente sal de potasio) o dimetiltiourea como estabilizante, como en el Ejemplo 1 (no de acuerdo con las reivindicaciones) y los Ejemplos 2 y 3, puede inhibir satisfactoria y eficazmente la formación de impurezas de donepezilo cubiertas tanto por el Procedimiento 1 como por el Procedimiento 2.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de absorción percutánea que comprende una capa de soporte, una capa que contiene fármaco y una capa de liberación, en la que:
la capa que contiene fármaco comprende donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, y un estabilizante seleccionado del grupo que consiste en sal metálica de tiocianato y dimetiltiourea.

2. La preparación de absorción percutánea de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el donepezilo está en forma de base libre.

3. La preparación de absorción percutánea de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal metálica de tiocianato utilizada como estabilizante es tiocianato de potasio.

4. Un procedimiento de preparación de la preparación de absorción percutánea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende donepezilo, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

i) disolver donepezilo y sal metálica de tiocianato o dimetiltiourea en un disolvente orgánico;

ii) aplicar la solución obtenida en la etapa i) sobre una capa de liberación y secar para formar una capa que contiene fármaco; y

iii) laminar la capa que contiene fármaco obtenida en la etapa ii) con una capa de soporte.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, tolueno, hexano, 2-propanol, metanol, etanol, cloruro de metileno y tetrahidrofurano.