

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 178**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010** **E 17185284 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024** **EP 3257504**

54 Título: **Polivinilpirrolidona para la estabilización de una dispersión sólida de la forma no cristalina de rotigotina**

30 Prioridad:

22.12.2009 US 289302 P

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

22.10.2024

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SRL (50.0%)

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels, BE y

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (50.0%)

72 Inventor/es:

WOLFF, HANS-MICHAEL;

ARTH, CHRISTOPH;

QUERE, LUC y

MÜLLER, WALTER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 983 178 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

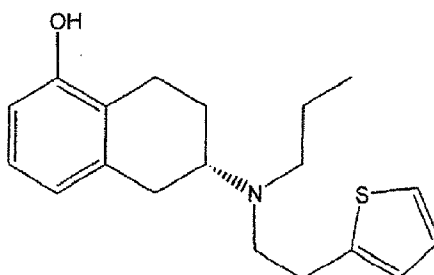
Polivinilpirrolidona para la estabilización de una dispersión sólida de la forma no cristalina de rotigotina

Campo

- 5 La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico que comprende una dispersión sólida estabilizada como una matriz autoadhesiva que comprende rotigotina base libre y polivinilpirrolidona en una relación en peso de 9:4, que se caracteriza por una mayor estabilidad en almacenamiento a largo plazo debido a la formación reducida de cristales de rotigotina.

Antecedentes

- 10 Rotigotina es la denominación común internacional (DCI) del compuesto (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftalenol que tiene la estructura que se muestra a continuación



- 15 Actualmente se conocen dos formas cristalinas de rotigotina: la forma polimórfica I y la forma polimórfica II (documento WO 2009/068520). Se pueden distinguir por sus respectivos parámetros fisicoquímicos, es decir, espectros de difracción de rayos X de polvo, espectros Raman y puntos de fusión diferentes. A temperatura ambiente, la forma polimórfica II cristalina es más estable que la forma I, que a su vez es más estable que la forma amorfa de rotigotina. Además, se conocen las formas en estado sólido de rotigotina racémica que incluye formas cristalinas y amorfas (documento US 2009/0202647).

La rotigotina es un agonista dopaminérgico D1/D2/D3 no ergolínic que se asemeja a la dopamina estructuralmente y que tiene un perfil de receptor similar pero una mayor afinidad por el receptor.

- 20 A diferencia de otros agonistas dopaminérgicos no ergolínicos, la rotigotina tiene una actividad D1 significativa, lo que puede contribuir a una acción más fisiológica.

A diferencia de los compuestos ergolínicos, la rotigotina tiene una afinidad muy baja para los receptores 5 HT_{2B} y, por lo tanto, un bajo riesgo de inducir fibrosis.

- 25 Las acciones sobre los receptores no dopaminérgicos (tal como el agonismo de 5-HT_{1A} y el antagonismo de A_{2B}) pueden contribuir a otros efectos beneficiosos, tales como actividad antidiscinética, actividad neuroprotectora y efectos antidepresivos.

- 30 La rotigotina se describe como un agente activo para tratar pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson (descrita en el documento WO 2002/089777), síndrome de Parkinson plus (descrito en el documento WO 2005/092331), depresión (descrita en el documento WO 2005/009424) y el síndrome de las piernas inquietas (descrito en el documento WO 2003/092677) así como para el tratamiento o prevención de la pérdida de neuronas dopaminérgicas (descrito en el documento WO 2005/063237) y el tratamiento del dolor (documento PCT/EP2007/005381).

- 35 Las composiciones farmacéuticas conocidas que contienen rotigotina comprenden un sistema o parche terapéutico transdérmico (TTS) (descrito entre otros en el documento WO 99/49852), una forma de depósito (descrita en el documento WO 02/15903), un dispositivo iontoforético (descrito en el documento WO 2004/050083) y una formulación intranasal (descrita en el documento WO 2005/063236). Los sistemas terapéuticos transdérmicos o parches que contienen rotigotina y polivinilpirrolidona se pueden preparar como sistemas basados en disolvente (descrito en el documento WO 03/092677 o EP 2 177 217) o como sistemas basados en fusión en caliente (descrito en el documento EP 1 669 063).

- 40 Hasta la fecha, se han descrito diversos TTS para la administración de fármacos con función amina, tales como la rotigotina y muchos otros.

- 45 El documento WO 94/07468 describe un TTS que contiene hidrocloreto de rotigotina como sustancia activa en una matriz de dos fases, que está formada esencialmente por un material polimérico hidrófobo como la fase continua y una fase hidrófila dispersa contenida en el mismo y que contiene principalmente el fármaco y sílice hidratada. Se dice que la sílice aumenta la carga máxima posible del TTS con la sal hidrófila. Además, la formulación del

documento WO 94/07468 normalmente contiene disolventes hidrófobos adicionales, sustancias promotoras de la permeación, agentes dispersantes y, en particular, un emulsionante, que se requiere para emulsionar la solución acuosa del componente activo en la fase polimérica lipófila. Un TTS preparado mediante el uso de dicho sistema ha sido ensayado en sujetos sanos y en pacientes con Parkinson. Sin embargo, no se han obtenido niveles plasmáticos de fármaco satisfactorios.

Se han descrito varios TTS adicionales en el documento WO 99/49852. Diversos sistemas terapéuticos transdérmicos adicionales se han descrito en el documento WO 99/49852. Los TTS utilizados en esta solicitud de patente comprenden una capa de respaldo, inerte con respecto a los constituyentes de la matriz, una capa de matriz autoadhesiva que contiene una cantidad eficaz de rotigotina o hidrocloreuro de rotigotina y una película protectora que se debe separar antes del uso. El sistema de matriz está compuesto de un sistema adhesivo de polímero no acuoso, basado en acrilato o silicona.

Otros TTS para la administración de rotigotina están descritos, por ejemplo, en el documento EP 1 256 339 y en el documento WO 2004/012730. Estos sistemas utilizan una mezcla de al menos un adhesivo sensible a la presión de silicona compatibles con aminas de pegajosidad alta y al menos uno de pegajosidad media como los principales componentes adhesivos de la matriz autoadhesiva. Ellos proporcionan mejores tasas de flujo y suficientes niveles plasmáticos de rotigotina.

A pesar de la existencia de TTS que comprenden rotigotina en la técnica anterior, todavía hay margen de mejora en dichos TTS, y en los procedimientos para su fabricación.

Los aspectos farmacéuticos cruciales de los TTS son el perfil de liberación del fármaco, la distribución del fármaco dentro del parche, la solubilidad del fármaco en la matriz, la estabilidad del fármaco y/o del parche, la adhesividad del parche a la piel, la capacidad de separación suave y completa del parche de la piel.

Como estos parámetros se influyen entre sí, es difícil desarrollar un nuevo parche modificando simplemente un parámetro.

Recientemente, se ha encontrado que los sistemas descritos anteriormente desafortunadamente presentan problemas de estabilidad a largo plazo. Si se forman cristales de rotigotina en la matriz autoadhesiva durante el almacenamiento a largo plazo, el crecimiento del cristal puede llevar a velocidades de liberación reducidas de rotigotina con el riesgo de que eventualmente caigan por debajo de los valores especificados.

Debido a la aparición de una nueva forma polimórfica (forma II) de la sustancia farmacológica puede tener lugar la formación de cristales de rotigotina en los parches comercializados. Un intento de modificar el procedimiento de fabricación dio como resultado solamente un éxito muy limitado. Estos parches todavía requieren almacenamiento en frío hasta la administración a la piel. Esto se traduce, entre otras cosas, en instrucciones de aplicación más complicadas para el parche de rotigotina, tales como que el producto farmacéutico enfriado se debe sacar del refrigerador al menos 1 hora antes de la aplicación y el adhesivo del parche se debe calentar cuando se aplica el parche.

En general, es bien conocido en la técnica que la estabilización del estado amorfo de una sustancia farmacológica en una forma farmacéutica que incluye sistemas transdérmicos puede ser muy difícil, si como en el caso de la rotigotina, la forma amorfa es solo metaestable y se convierte fácilmente en cristales. En tal caso, la matriz autoadhesiva como un todo representa una dispersión sólida metaestable.

Es, por lo tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar un TTS que comprenda rotigotina que no presente los inconvenientes descritos anteriormente. En particular, el TTS debe mostrar un perfil de liberación de fármaco apropiado combinado con una estabilidad adecuada y debe ser estable a temperatura ambiente.

Sumario de la invención

Se encuentra ahora sorprendentemente que cuando se utiliza en una relación en peso específica con respecto a la rotigotina, la PVP inesperadamente es capaz de estabilizar la forma no cristalina de rotigotina y evitar que la rotigotina se recristalice en una dispersión sólida, en forma de una matriz autoadhesiva de un sistema terapéutico transdérmico, impartiendo así al sistema terapéutico transdérmico suficientes propiedades de estabilidad en almacenamiento a largo plazo, preferiblemente a temperatura ambiente, y sin influencia negativa sobre otros parámetros relevantes del TTS.

Se debe entender que temperatura ambiente o ambiental como se usa en la presente solicitud se aplica a un intervalo de 15 °C a 25 °C. En una realización, la temperatura ambiente está en un intervalo de 18 °C a 22 °C y en otra realización es aproximadamente 20 °C.

Basado en este hallazgo, la presente invención proporciona un sistema terapéutico transdérmico que comprende una dispersión sólida que comprende un agente dispersante y una fase dispersa, comprendiendo dicha fase dispersa rotigotina y polivinilpirrolidona, en donde la relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona es 9:4; la rotigotina es rotigotina base libre; y el sistema terapéutico transdérmico se prepara mediante un proceso de

fabricación, que comprende preparar la dispersión sólida, recubrimiento, secado y laminado para conseguir el producto bruto y convertir el laminado en unidades de parche mediante corte y envasado.

En una realización, la solubilidad de rotigotina en el agente dispersante de sistema terapéutico transdérmico está por debajo del 1 % en peso.

- 5 En una realización el agente dispersante del sistema terapéutico transdérmico comprende al menos un adhesivo sensible a la presión de silicona.

En una realización, el agente dispersante del sistema terapéutico transdérmico comprende una mezcla de un primer adhesivo sensible a la presión de silicona y un segundo adhesivo sensible a presión de silicona y la dispersión sólida tiene una viscosidad compleja entre 5 y 15 MP.

- 10 En una realización, la rotigotina y la polivinilpirrolidona están en una multitud de microreservorios en el sistema terapéutico transdérmico.

En una realización, el sistema terapéutico transdérmico comprende 0,1 a aproximadamente 3,15 mg/cm² de rotigotina en forma de base libre.

- 15 En una realización, la rotigotina de forma polimórfica II se emplea como material de partida en el proceso de fabricación del sistema terapéutico transdérmico.

Breve descripción de los dibujos

- 20 La Figura 1 muestra la influencia de la variación de la relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona sobre la liberación de rotigotina desde un TTS. API = ingrediente farmacéutico activo (rotigotina); PVP = polivinilpirrolidona. "Especificación" se refiere a la especificación de producto del parche de rotigotina existente Neupro®.

La Figura 2 muestra la estabilidad física de los parches de rotigotina que contienen diferentes cantidades de PVP (relación en peso de rotigotina:PVP de 9:2, 9:3 y 9:4) después de 9 meses a temperatura ambiente.

La Figura 3 muestra la estabilidad física de los parches de rotigotina que contienen diferentes cantidades de PVP (relación en peso de rotigotina:PVP de 9:3 y 9:4) después de 15 meses a temperatura ambiente.

- 25 La Figura 4 muestra la estabilidad física de los parches de rotigotina que contienen diferentes cantidades de PVP (relación en peso de rotigotina:PVP de 9:3 y 9:4) después de 19 meses a temperatura ambiente.

Descripción detallada

- 30 La polivinilpirrolidona (PVP) es un polímero hecho a partir del monómero N-vinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona aumenta la cohesión de los adhesivos de silicona. El peso molecular de la polivinilpirrolidona puede estar en el intervalo de 2.000 a 2.500.000 dalton (g/mol) (dado como peso medio), en una realización en el intervalo de 700.000 a 1.500.000, en otra realización en el intervalo de 1.000.000 a 1.500.000 dalton. Varias calidades de PVP están disponibles comercialmente, p. ej. de BASF Aktiengesellschaft de Ludwigshafen, Alemania, p. ej. bajo el nombre de Kollidon. Por ejemplo, los siguientes grados de Kollidon son formas de PVP solubles en agua: K-12 PF (peso molecular = 2.000-3.000); K-17 PF (peso molecular = 7.000-11.000); K-25 (peso molecular = 28.000-34.000); K-30 (peso molecular = 44.000-54.000); y K-90F (peso molecular = 1.000.000-1.500.000). En una realización preferida, el peso molecular de la polivinilpirrolidona está en el intervalo de 28.000 a 1.500.000 dalton (g/mol). Particularmente preferidos son los Kollidon de grados K-25, K-30 y K-90F.

- 40 Se sabe a partir de experimentos previos que la PVP reduce la liberación del fármaco desde sistemas de administración transdérmica con rotigotina a través de membranas lipófilas. Sorprendentemente se ha encontrado que una relación en peso de rotigotina/PVP de 9:4, tiene solo un efecto muy pequeño sobre la permeación de la piel al fármaco pero un impacto muy importante sobre la estabilidad física del parche.

La presente invención se basa en el hallazgo de que cuando se emplean rotigotina y polivinilpirrolidona en una relación en peso de 9:4, la polivinilpirrolidona es capaz de estabilizar dispersiones sólidas de la forma no cristalina de rotigotina evitando que la rotigotina cristalice.

- 45 Por lo tanto, en el presente documento se divulga el uso de polivinilpirrolidona para la estabilización de una dispersión sólida de la forma no cristalina de rotigotina en un agente dispersante.

Según la presente invención, se encontró que la polivinilpirrolidona estabiliza la rotigotina no cristalina en el estado de dispersión sólida cuando los dos componentes se usan en una relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:4.

- 50 De acuerdo con esto, en el presente documento se divulga una dispersión sólida que comprende rotigotina y polivinilpirrolidona, en donde la relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona es de 9:4.

Los expertos en la materia apreciarán que cualquier múltiplo de las anteriores relaciones en peso también está englobado en la presente invención. Es decir, la relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:4 por ejemplo también abarca la relación en peso de 18:8.

- 5 El término "estabilización" como se usa en la presente memoria significa que la forma no cristalina de rotigotina en una dispersión sólida se mantiene debido a que se evita la cristalización de la rotigotina durante un cierto período de tiempo en condiciones definidas. En particular, se pretende una estabilización de al menos 2 años en almacenamiento a temperatura ambiente o a temperaturas que no superen los 25 °C. Esto significa que el grado de cristalización de la rotigotina en la dispersión sólida no debe exceder el 10 %, más preferiblemente no debe exceder el 5 % y lo más preferiblemente no debe exceder el 2 % (todos los porcentajes utilizados aquí son en peso, a menos que se indique otra cosa), basado en la cantidad inicial de rotigotina en la dispersión sólida después de 24 meses de almacenamiento en un recipiente sellado a temperatura ambiente.

En una realización, la forma no cristalina de rotigotina es rotigotina amorfa.

El término "dispersión sólida" como se usa en la presente memoria se refiere a un sistema metaestable que consiste en un agente dispersante y una fase dispersa, la cual es inmiscible con el agente dispersante.

- 15 El agente dispersante de la dispersión sólida puede ser cualquier polímero o copolímero a base de silicona semipermeable sólido o semi-sólido o en otra realización el agente dispersante es un acrilato. El agente dispersante debe proporcionar suficiente actividad y estabilidad a la dispersión sólida así como una liberación suficiente de rotigotina.

Usualmente este polímero será un adhesivo sensible a la presión (PSA) o una mezcla de tales adhesivos.

- 20 En una realización, el agente dispersante comprende al menos un adhesivo que tiene una viscosidad compleja entre 40 y 250 MP (megapoisés, es decir, 1 millón de poises; 1 P (poise) corresponde a 1 g/(cm*s) o 0,1 kg/(m*s), es decir, 0,1 Pa*s), en otra realización entre 50 y 200 MP y en otra realización más entre 60 y 150 MP y en una realización adicional la viscosidad compleja está entre 70 y 120 MP.

- 25 Sorprendentemente se ha encontrado que se puede lograr una estabilidad física suficiente a largo plazo de la dispersión sólida del fármaco cuando la viscosidad compleja superior está por debajo de 250 MP y lo más preferiblemente por debajo de 200 MP.

En una realización adicional, el agente dispersante comprende al menos un segundo adhesivo que tiene una viscosidad compleja entre 1 y 10 MP, en otra realización entre 1,5 y 5 MP y aún en otra realización entre 2 y 3 MP.

- 30 En una realización, la viscosidad compleja de la mezcla de adhesivos está entre 5 y 25 MP. En otra realización, la viscosidad compleja de la mezcla de adhesivos está entre 6 y 20 MP. En otra realización, la viscosidad compleja de la mezcla de adhesivos está entre 7 y 15 MP y aún en otra realización entre 8 y 12 MP.

En una realización adicional, la viscosidad compleja de la dispersión sólida que comprende una mezcla de adhesivos como agente dispersante y rotigotina y polivinilpirrolidona en la fase dispersa está entre 5 y 15 MP, en otra realización entre 6 y 15 MP, en otra realización entre 8 y 15 MP y en otra realización más entre 10 y 12 MP.

- 35 La viscosidad compleja se determinó utilizando un reómetro Stress Tech (REOLOGICA Instruments AB o equivalente) que está equipado con un sistema de medida placa/placa con $d = 25$ mm y un regulador de temperatura capaz de ajustar la temperatura entre 15 y 110 °C. Todos los ensayos de reología se realizaron en la región viscoelástica lineal del material de ensayo a una frecuencia de oscilación de 0,1 rad/s y 30 °C. Dependiendo de la viscosidad compleja de las muestras respectivas, se utilizaron los siguientes parámetros:

- 40 a) adhesivos que tienen una viscosidad compleja entre 40 y 250 MP: espesor de las películas de la muestra: aproximadamente 2 mm; tensión: 5 %; *gap*: 1,5 mm; y
b) adhesivos que tienen una viscosidad compleja entre 1 y 10 MP: espesor de las películas de la muestra: aproximadamente 3 mm; tensión: 1 %, *gap*: 2,5 mm.

- 45 En el presente documento además se divulga una dispersión sólida que comprende una mezcla de adhesivos como agente dispersante y rotigotina y polivinilpirrolidona en la fase dispersa, en donde la dispersión sólida tiene una adherencia de pelado a un espesor de 50 g/m² entre 3 y 16 N/50 mm, en otra realización entre 4,5 y 14 N/50 mm y en otra realización más entre 6 y 12 N/50 mm, y/o tiene una adherencia de pelado a un espesor de 150 g/m² entre 14 y 26 N/50 mm, en otra realización entre 16 y 24 N/50 mm, en otra realización más entre 17 y 23 N/50 mm y en una realización adicional alrededor de 20,1 N/50 mm.

- 50 La adherencia de pelado se determinó utilizando una máquina de ensayo de tracción (ZWICK/ROELL Z2.5 o equivalente). Las muestras se montaron sobre una placa de ensayo adecuada hecha de aluminio y se dejaron durante 10 min antes de despegarlos. Las películas de muestra tenían un espesor de 50 g/m² o de 150 g/m². Todas las medidas se realizaron con una velocidad de pelado de 300 mm/min y un ángulo de pelado de 90° a temperatura ambiente.

Todavía además se divulga en el presente documento una dispersión sólida que comprende una mezcla de adhesivos como agente dispersante y rotigotina y polivinilpirrolidona en la fase dispersa, en donde la dispersión sólida tiene una adhesión en cizalladura estática entre 20 y 150 minutos, en otra realización entre 25 y 100 minutos, en otra realización más entre 30 y 80 minutos y en una realización adicional la adhesión en cizalladura estática está entre 40 y 60 minutos.

La adhesión en cizalladura estática se determinó utilizando un método basado en el método DIN estándar EN 1943: 2003-01 "Cintas adhesivas, medida de la fuerza de cizalladura bajo carga estática". En resumen, para la determinación de la fuerza de cizalladura, se pegó un área definida (12 mm x 12 mm) de una película de muestra sobre una placa de ensayo hecha de acero V2A y se laminó dos veces con presión constante (rodillo: m = 5 kg, anchura = 2,5 cm) en dirección longitudinal durante aproximadamente 1 segundo. Después, la placa de ensayo se colocó verticalmente y se unió un peso estándar (1000 ± 5 g) en el extremo libre de la muestra. Se midió el tiempo hasta que falló el sellado adhesivo de la muestra, es decir, el tiempo hasta que cae el peso. Todas las medidas se realizaron a 23 ± 2 °C y 50 ± 5 % de HR. Antes, se dejaron equilibrar las muestras en estas condiciones estándar durante al menos 24 h.

Los adhesivos utilizados en la presente invención deben ser preferiblemente farmacéuticamente aceptables en el sentido de que sean biocompatibles, no sensibilizantes y no irritantes para la piel del receptor. Los adhesivos particularmente ventajosos para uso en la presente invención deben cumplir además los siguientes requisitos:

1. mantenimiento de las propiedades adhesivas y co-adhesivas en presencia de humedad o de transpiración, en variaciones normales de temperatura; y

2. buena compatibilidad con la rotigotina, así como con los demás excipientes.

Aunque se pueden utilizar en la presente invención diferentes tipos de adhesivos sensibles a la presión, es preferible utilizar adhesivos lipófilos que tengan tanto un bajo nivel de fármaco como una baja capacidad de absorción de agua. Preferiblemente, los adhesivos tienen parámetros de solubilidad que son inferiores a los de la rotigotina. Dichos adhesivos sensibles a la presión preferidos son adhesivos sensibles a la presión del tipo silicona compatibles con aminas.

En una realización preferida, el agente dispersante comprende al menos un adhesivo de silicona sensible a la presión y, preferiblemente, una mezcla de al menos un adhesivo de silicona sensible a la presión de pegajosidad alta y al menos uno de pegajosidad media.

Los adhesivos sensibles a la presión especialmente preferidos son del tipo que forma una red policondensada soluble de poldimetilsiloxano (PDMS)/resina, en donde los grupos hidroxilo están recubiertos, por ejemplo, con grupos trimetilsililo (TMS). Los adhesivos preferidos de este tipo son los adhesivos de silicona BIO-PSA sensibles a la presión fabricados por Dow Corning, particularmente las calidades Q7-4201 y Q7-4301.

Sin embargo, también se pueden utilizar otros adhesivos de silicona.

La pegajosidad se ha definido como la propiedad que permite que un adhesivo forme un enlace con la superficie de otro material después de un breve contacto bajo una ligera presión (véase, por ejemplo, "Pressure Sensitive Tack of Adhesives Using an Inverted Probe Machine", ASTM D2979-71 (1982) ; HF Hammond en D. Satas "Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology" (1989), 2nd edition, Chapter 4, Van Nostrand Reinhold, New York, page 38).

La pegajosidad media de un adhesivo de silicona sensible a la presión indica que la unión inmediata a la superficie de otro material es más débil en comparación con un adhesivo de silicona de pegajosidad alta.

La relación media resina/polímero es aproximadamente 60/40 para los adhesivos de pegajosidad media, mientras que es aproximadamente 55/45 para los adhesivos de pegajosidad alta. Los expertos saben que tanto las propiedades de cinta adhesiva como las propiedades reológicas están significativamente influenciadas por la relación resina/polímero (K.L. Ulman and R.P. Sweet, "The Correlation of Tape Properties and Rheology" (1998), Information Brochure, Dow Corning Corp., USA)

Las mezclas que comprenden un adhesivo sensible a la presión de tipo silicona de pegajosidad alta y uno de pegajosidad media que comprenden polisiloxano con una resina son ventajosas porque proporcionan el equilibrio óptimo entre una buena adhesión y poco flujo en frío. El flujo en frío excesivo puede ser desventajoso ya que da como resultado dispersiones sólidas demasiado blandas.

Preferiblemente, la relación en peso de un adhesivo de silicona sensible a la presión de pegajosidad alta a uno de pegajosidad media en estas mezclas es de 1:1. Sin embargo, esto no excluye el empleo de cualquier otra relación en peso.

Se ha demostrado que una mezcla de las calidades Q7-4201 (pegajosidad media) y Q7-4301 (pegajosidad alta) mencionadas antes es especialmente útil para la preparación de una dispersión sólida según la presente invención.

El polímero semipermeable sólido o semisólido que forma el agente dispersante tiene que cumplir los siguientes

requisitos:

1. Suficiente solubilidad y permeabilidad para la forma de base libre de rotigotina.
2. Impermeabilidad para la forma protonada de rotigotina.

5 En una realización, la solubilidad de la rotigotina (sin estabilizante) en el agente dispersante es aproximadamente 5 % en peso o inferior y en otra realización aproximadamente 3 % en peso o inferior. En otra realización más, la solubilidad de la rotigotina (sin estabilizante) en el agente dispersante es aproximadamente 2 % en peso o inferior y en otra realización es aproximadamente 0,1 % en peso o inferior.

10 La fase dispersa de la dispersión sólida comprende rotigotina en forma no cristalina y un estabilizante, por ejemplo polivinilpirrolidona, y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como potenciadores de la permeación y antioxidantes. En una realización, el estabilizante se selecciona de polivinilpirrolidona y en una realización preferida de polivinilpirrolidona soluble en agua. Los copolímeros de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol y ésteres de glicerol de ácidos grasos o copolímeros de etileno y acetato de vinilo, también se pueden tomar en consideración para este uso.

15 Los potenciadores de la permeación adecuados se pueden seleccionar del grupo de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos, glicerol o sus ésteres de ácidos grasos, N-metilpirrolidona, terpenos tales como limoneno, [alfa]-pineno, [alfa]-terpineol, carvona, carveol, óxido de limoneno, óxido de pineno, 1,8-eucaliptol y lo más preferiblemente palmitato de ascorbilo.

Los antioxidantes adecuados son metabisulfito de sodio, palmitato de ascorbilo y DL-alfa tocoferol.

20 A menos que se indique expresamente otra cosa, cualquier referencia a rotigotina en el contexto de esta invención y las reivindicaciones de esta solicitud significan rotigotina en la forma de su base libre. Sin embargo, en algunos casos, puede haber trazas de hidrocloreto de rotigotina en una preparación de rotigotina, pero estas trazas típicamente no pasan del 5 % en peso, en base a la cantidad de la base libre. Más preferiblemente, el contenido de impurezas de hidrocloreto debe ser inferior a 2 % en peso, aún más preferiblemente inferior a 1 % en peso y lo más preferiblemente la rotigotina utilizada en la presente invención contiene menos de 0,1 % en peso o no contiene impurezas de hidrocloreto en absoluto.

30 Una etapa adicional, que se puede realizar para reducir la cantidad de la forma de sal de la rotigotina, es aislar la forma de base libre de rotigotina en forma sólida antes de la preparación de la dispersión sólida. Si la base libre de rotigotina se produce *in situ* durante la fabricación de la dispersión sólida neutralizando una sal de adición de ácido, se mantendrá un cierto residuo de la forma ionizada del fármaco (normalmente > 5 % en peso y hasta aproximadamente 10 % en peso). Por lo tanto, dicha preparación *in situ* de la forma de base libre en general no será adecuada para poner en práctica la presente invención.

Los expertos en la técnica entenderán que la rotigotina existe en diversas formas isómeras. Por lo tanto, también se debe entender que se puede utilizar cualquier isómero individual o una mezcla de isómeros diferentes en la presente invención.

35 Por lo tanto, se puede utilizar el enantiómero S o R o el racemato o cualquier otra mezcla enantiomérica de rotigotina.

En una realización de la invención, el contenido de agua de la dispersión sólida es inferior al 0,4 % en peso y en otra realización es inferior al 0,2 % en peso con respecto a la matriz total del parche.

40 En una realización, se emplea en la presente invención polivinilpirrolidona (PVP) de alto peso molecular que tiene un peso molecular de aproximadamente 1 Mio Da. Las mezclas de rotigotina con estos grados de povidona de alto peso molecular dan como resultado un alto grado de inmovilización del fármaco a temperatura ambiente. Sin embargo, la temperatura de transición vítrea de las mezclas de rotigotina/PVP con una relación en peso de 9:4 es suficientemente baja para hacer posible una liberación de fármaco suficientemente alta a la temperatura de la piel.

45 Aunque sin querer limitarse a la teoría, se cree que la rotigotina libre se dispersa molecularmente en el agente dispersante (fase externa) y que una forma no cristalina de rotigotina se asocia reversiblemente con la PVP formando una fase interna o microrreservorio. En una realización, la forma no cristalina de rotigotina es rotigotina amorfa. Una ventaja de una dispersión de fármaco sólido estable es que puede reducir significativamente las limitaciones causadas a menudo por la baja solubilidad del fármaco en polímeros adecuados para administración transdérmica.

50 Esto no excluye y normalmente incluso implica que una cierta fracción de rotigotina se disuelva en el agente dispersante de la dispersión sólida a su concentración de saturación.

El término "microrreservorios" como se usa en la presente memoria se debe entender como compartimentos de partículas, separados espacial y funcionalmente, que consisten en una mezcla de rotigotina y polivinilpirrolidona, que están dispersadas en el agente dispersante de la dispersión sólida. En una realización, la dispersión sólida contiene de 10^3 a 10^9 microrreservorios por cm^2 de su superficie, en otra realización están en el intervalo de 10^6 a 10^9

microrreservorios por cm².

El diámetro máximo de los microrreservorios es menor que el espesor de la dispersión sólida, preferiblemente hasta el 85 % del espesor de la dispersión sólida, particularmente preferiblemente del 5 al 74 % del espesor de la dispersión sólida. Para un ejemplo de espesor de la dispersión sólida de 50 µm, esto corresponde a un diámetro máximo de los microrreservorios en el intervalo de preferiblemente hasta aproximadamente 40 a 45 µm.

El término "diámetro máximo" como se usa en la presente memoria se debe entender como el diámetro de los microrreservorios en una dimensión (dimensión x, y, o z), que es la más grande. Está claro para los expertos en la técnica que, en el caso de los diámetros esféricos, el diámetro máximo corresponde al diámetro del microrreservorio. Sin embargo, en el caso de microrreservorios, que no tienen forma de esferas, es decir, de diferentes formas geométricas, las dimensiones x, y, y z pueden variar mucho.

En una realización particularmente preferida de la invención, el diámetro medio de los microrreservorios que contienen rotigotina distribuidos en la dispersión sólida está en el intervalo de 1 a 40 %, incluso más preferiblemente de 1 a 20 %, del espesor de la dispersión sólida. Para un ejemplo de espesor de la dispersión sólida de 50 µm, esto corresponde a un diámetro medio de los microrreservorios en el intervalo preferiblemente de 0,5 a 20 µm.

El término "diámetro medio" como se usa en la presente memoria se define como el valor medio de los diámetros medios x, y, z de todos los microrreservorios. El tamaño de partícula objetivo se puede ajustar por el contenido de sólidos y la viscosidad de la dispersión sólida.

Los diámetros máximo y medio de los microrreservorios así como el número de microrreservorios por área de superficie de la dispersión sólida se pueden determinar como sigue: La superficie de la dispersión sólida se examina con un microscopio óptico (microscopio Leica tipo DM/RBE equipado con una cámara tipo Basler A 113C). La medida se realiza por análisis de luz polarizada incidental utilizando un microscopio con un aumento de 200x. Se realiza un análisis de imágenes utilizando el software Nikon LuciaDi, versión 4.21, que da como resultado los diámetros medio y máximo para cada muestra.

La dispersión sólida divulgada en el presente documento representa una matriz autoadhesiva de un sistema terapéutico transdérmico.

Por lo tanto, en el presente documento se divulga el uso de una dispersión sólida como se ha especificado antes para la preparación del sistema terapéutico transdérmico de la presente invención, que comprende la dispersión sólida como matriz autoadhesiva.

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico que comprende una dispersión sólida como se ha especificado antes como matriz autoadhesiva.

El término "sistema terapéutico transdérmico" (TTS) como se usa en la presente memoria se refiere a un parche de tipo matriz que tiene una matriz autoadhesiva continua en al menos su porción central, cuya matriz está formada por la dispersión sólida especificada anteriormente. Dicho parche consiste en una capa de respaldo, la matriz autoadhesiva y una lámina u hoja protectora, que se separa antes del uso.

La capa de respaldo es inerte a los componentes de la matriz autoadhesiva. Es una película que es impermeable a la rotigotina. Dicha película puede consistir en poliéster, poliamida, polietileno, polipropileno, poliuretano, cloruro de polivinilo o una combinación de estos materiales. Estas películas pueden estar recubiertas o no con una película de aluminio o con vapor de aluminio. El espesor de la capa de respaldo puede estar entre 10 y 100 µm, preferiblemente entre 15 y 40 µm.

La capa de matriz autoadhesiva formada por la dispersión sólida especificada antes puede tener un peso de recubrimiento entre 50 y 150 g/m², preferiblemente entre 50 y 75 g/m² y lo más preferiblemente es de 50 g/m² ± 5 %.

Esporádicamente se pueden observar pequeñas manchas o burbujas en la matriz adhesiva de algunos parches. Son pequeñas áreas donde la película de respaldo se puede ver a través de un pequeño orificio en la matriz adhesiva, y por lo tanto se conocen como "puntos sin matriz". En general, estas manchas no aparecen y su aparición, además, no tiene ningún impacto sobre la calidad farmacéutica de estos parches.

En una realización particular preferida, la matriz autoadhesiva está libre de partículas, que pueden absorber sales de rotigotina en la interfaz TTS/piel. Los ejemplos de partículas, que pueden absorber sales de rotigotina en la interfaz TTS/piel, incluyen sílice. Tales partículas, que pueden adsorber sales de rotigotina, pueden representar barreras de difusión para la forma de base libre del fármaco y pueden dar como resultado la formación de canales que inducen cierta permeabilidad de la matriz autoadhesiva para la forma protonada de rotigotina, lo que es desventajoso.

Preferiblemente, el TTS contiene menos del 1 % en peso de silicatos inorgánicos, lo más preferiblemente está completamente libre de silicatos inorgánicos.

La lámina u hoja protectora se eliminará inmediatamente antes de su uso, es decir, inmediatamente antes de que el TTS se ponga en contacto con la piel del paciente. La lámina u hoja protectora puede consistir en poliéster,

polietileno o polipropileno, que puede estar o no recubierto con una película de aluminio o vapor de aluminio o fluoropolímeros. Típicamente, el espesor de dicha lámina u hoja protectora oscila entre 50 y 150 μm .

Para facilitar la separación de la lámina u hoja protectora cuando se desea aplicar el TTS, la lámina u hoja protectora puede comprender láminas u hojas protectoras separadas que tienen bordes superpuestos, similares al tipo usado con la mayoría de los yesos convencionales.

En una realización, el TTS tiene un área superficial basal de 0,5 a 50 cm^2 , y en otra de aproximadamente 1 a 50 cm^2 y en otra más de aproximadamente 5 a 50 cm^2 . En otra realización, el TTS tiene un área superficial basal de 10 a 40 cm^2 , y en otra de aproximadamente 10 a 30 cm^2 y en otra de aproximadamente 20 a 30 cm^2 . No es necesario decir que un dispositivo que tiene un área superficial de, digamos, 20 cm^2 es farmacológicamente equivalente y se puede intercambiar por dos dispositivos de 10 cm^2 o cuatro dispositivos de 5 cm^2 que tienen el mismo contenido de fármaco por cm^2 . Por lo tanto, se debe entender que las áreas superficiales como se indican aquí se refieren a la superficie total de todos los dispositivos administrados simultáneamente a un paciente.

Proporcionar y aplicar uno o varios TTS tiene la ventaja farmacológica sobre la terapia oral de que el médico prescriptor puede valorar la dosis óptima para el paciente individual de forma relativamente rápida y precisa, por ejemplo, aumentando simplemente el número o el tamaño de los dispositivos dados al paciente. Por lo tanto, la dosis individual óptima se puede determinar a menudo después de un período de tiempo de solo aproximadamente 3 semanas con bajos efectos secundarios.

Un contenido preferido de rotigotina en el TTS está en el intervalo de 0,1 a 3,15 mg/cm^2 . Todavía son más preferidos de 0,4 a 1,5 mg/cm^2 y de 0,2 a 1,0 mg/cm^2 . Si se desea un parche de 7 días, generalmente se requerirá un mayor contenido de fármaco. Se ha encontrado que un contenido de rotigotina en el intervalo de aproximadamente 0,4 a 0,5 mg/cm^2 es particularmente ventajoso porque proporciona el uso óptimo del fármaco contenido en un TTS una vez al día, es decir, hay muy poco contenido de fármaco residual en el TTS después de la administración. En una realización particular preferida, el contenido de rotigotina es 0,45 mg/cm^2 . La dosis aparente administrada en 24 horas utilizando tal TTS usualmente es de 40 a 50 % y puede ser intraindividualmente tan alta como 80-90 % de la cantidad de fármaco contenida originalmente en el TTS. En general, el contenido de rotigotina en el TTS se puede adaptar en consecuencia para proporcionar un flujo adecuado para un TTS de múltiples días.

El TTS de la presente invención se prepara mediante un procedimiento de fabricación, que comprende preparar una dispersión sólida que comprende rotigotina, es decir, la matriz autoadhesiva, recubrir, secar y laminar para obtener el producto a granel, convertir el laminado en unidades de parche mediante corte y envasar.

Después de la preparación, la dispersión sólida que comprende rotigotina contiene rotigotina en pequeña medida en forma disuelta y principalmente en forma amorfa. Sin embargo, para preparar la dispersión sólida, se puede emplear cualquiera de las dos formas cristalinas de rotigotina, es decir, la forma polimórfica I o la forma polimórfica II, como material de partida. El procedimiento de fabricación se describe con más detalle a continuación.

El contenido de agua en el TTS obtenido después de la preparación es, en general, suficientemente bajo para que no sea necesaria la evaporación del agua durante la preparación del TTS. Típicamente, el contenido de agua en un parche recién preparado es inferior al 2 % en peso, en otra realización más preferiblemente es del 1 % en peso o más bajo y en otra realización del 0,6 % en peso o más bajo, dependiendo de la relación en peso de fármaco/PVP.

En una realización particularmente preferida, el TTS es un sistema terapéutico transdérmico a base de silicona que comprende una mezcla de al menos un adhesivo de silicona sensible a la presión compatible con aminos de alta pegajosidad y de al menos uno de media pegajosidad como los principales componentes adhesivos, aproximadamente 0,1 a 3,15 mg/cm^2 de rotigotina en la forma de base libre como ingrediente activo, y polivinilpirrolidona, en donde la relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona es de 9:4.

En una realización preferida, la rotigotina y la polivinilpirrolidona están contenidas en dicho sistema terapéutico transdérmico a base de silicona en una multitud de microrreservorios.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos de la presente invención se pueden usar como un medicamento.

En una realización preferida, el medicamento se usa en el tratamiento de enfermedades susceptibles a la acción de los agonistas del receptor de dopamina, tal como la rotigotina.

Las enfermedades que se pueden tratar incluyen la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Parkinson plus, la depresión, el síndrome de las piernas inquietas y el dolor.

Además, el medicamento se puede utilizar en el tratamiento o prevención de la pérdida de neuronas dopaminérgicas.

Se debe entender que el término "tratamiento" en el contexto de esta solicitud pretende designar el tratamiento o el alivio de los síntomas. El tratamiento puede ser de naturaleza terapéutica o profiláctica.

La invención y el mejor modo para llevarla a cabo se explicarán con más detalle en los siguientes ejemplos no

limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Influencia de la relación en peso de rotigotina a PVP sobre la cristalización de rotigotina en un TTS

Preparación de la muestra

- 5 Las muestras para analizar las propiedades estabilizantes de varias relaciones en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona en términos de la presente invención se fabricaron básicamente por el siguiente procedimiento.

Se dispensaron 5 g de metabisulfito de sodio en 45 g de agua mientras se agitaba hasta que se obtuvo una solución acuosa límpida al 10 % p/p.

Solución de PVP

- 10 Se añadió polivinilpirrolidona (Kollidon 90 F) (5 g) a 14,8 g de etanol anhidro mientras se agitaba y se dejó que se hinchara la solución. Después del hinchamiento, se agita la mezcla hasta que la polivinilpirrolidona se disuelve por completo. Después de disolución completa de la polivinilpirrolidona, se añaden una solución acuosa al 10 % p/p de metabisulfito de sodio (0,022 g), 0,05 g de palmitato de ascorbilo y 0,124 g de todo-rac- α -tocoferol. Se agita la mezcla hasta que se obtiene una solución etanólica de PVP límpida.

- 15 Solución de PVP-rotigotina

Se disuelve una solución etanólica de PVP como se ha descrito antes (15,998 g) en etanol anhidro (42,33 g) y se calienta la mezcla a 30 – 40 °C mientras se agita. Después se añade (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-[2-(2-tienil)etil]-amino]1-naftalenol (rotigotina, 18 g, forma polimórfica I) a esta solución. Se agita la mezcla y se calienta a 50 – 60 °C.

- 20 Se mezclan 105,75 g de un adhesivo de silicona resistente a aminas de alta pegajosidad (BIO-PSA® Q7-4301 fabricado por Dow Corning) (solución al 70 % en peso en heptano), 105,72 g de un adhesivo de silicona resistente a aminas de pegajosidad media (BIO-PSA® Q7-4201 fabricado por Dow Corning) (solución al 70 % en peso en heptano), 63,54 g de la solución de PVP-rotigotina obtenida anteriormente y se agitan todos los componentes hasta que se obtiene una dispersión homogénea.

- 25 Se recubre la dispersión sobre un revestimiento de liberación de poliéster recubierto de fluoropolímero adecuado (por ejemplo, SCOTCHPAK® 9744) con un bisturí adecuado y se eliminan continuamente los disolventes en un horno de secado a temperaturas de hasta 80 °C durante aproximadamente 30 minutos para obtener una matriz adhesiva que contiene el fármaco con un peso de recubrimiento de 50 g/m². La película de matriz seca se lamina con una lámina de respaldo tipo poliéster (por ejemplo, Hostaphan MN 19). Los parches individuales se troquelan del laminado completo en los tamaños deseados (por ejemplo, 10 cm², 20 cm², 30 cm²) y se sellan en bolsas bajo flujo de nitrógeno.

- 30

La Tabla 1 muestra la composición en mg/20 cm² del parche de rotigotina así obtenido, que comprende rotigotina y polivinilpirrolidona en una relación en peso de 9:2 (ejemplo comparativo).

Tabla 1 Composición en mg/20 cm² de parche de rotigotina 9:2 (ejemplo comparativo)

Componente	Cantidad (mg)
Rotigotina base	9,00
Polivinilpirrolidona	2,00
Silicona BIO-PSA® Q7-4301	44,47
Silicona BIO-PSA® Q7-4201	44,46
Palmitato de ascorbilo	0,02
DL-alfa Tocoferol	0,05
Metabisulfito de sodio	0,0006
Peso de recubrimiento de la matriz	50 g/m ²

- 35 El procedimiento de fabricación anterior se adaptó a las cantidades variables de polivinilpirrolidona y al peso de recubrimiento ligeramente aumentado de las muestras números 1-8 (véase la Tabla 2 a continuación; las muestras Nos. 1-4 y 6-8 son muestras comparativas; la muestra No. 5 es una muestra de la invención).

La relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:2 de la muestra comparativa n° 1 corresponde a la relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de Neupro®.

Durante la fabricación de la muestra comparativa nº 2 y la muestra comparativa nº 3, se observaron tendencias de desintegración de la suspensión durante el proceso de recubrimiento. Es decir, las composiciones basadas en las relaciones en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:1 y 9:1,6 no fueron procesables.

- 5 La formulación 9:11 de la muestra comparativa nº 8 solo fue procesable bajo calentamiento durante la mezcla de la solución de rotigotina/PVP con los adhesivos y el recubrimiento debido a la alta viscosidad resultante de la gran cantidad de PVP.

- 10 En base a la relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:4 de la muestra 5 de la invención, el procedimiento de fabricación anterior se adaptó adicionalmente a un contenido reducido de rotigotina y polivinilpirrolidona así como a una modificación de la relación de los adhesivos de silicona utilizados y a un aumento de peso de recubrimiento de la matriz (muestra 9 de la invención):

Se disolvieron 5,000 kg de polivinilpirrolidona (Kollidon F 90) en 33,81 kg de etanol anhidro y la solución obtenida se mezcló con 0,0238 kg de una solución acuosa de bisulfito de sodio (al 10 % p/p), 0,0367 kg de palmitato de ascorbilo y 0,09291 kg de DL- α -tocoferol.

- 15 Se calentaron 18,033 kg de la solución así obtenida a 30 - 40 °C mientras se agitaba y se añadieron a esta solución 5,199 kg de rotigotina base libre cristalina (forma polimórfica II) en varias porciones. Se agitó la mezcla y se calentó adicionalmente hasta 50 - 60 °C durante aproximadamente 1 - 2 horas para disolver completamente el fármaco.

Se añadieron 18,764 kg de la solución etanólica de fármaco/polivinilpirrolidona a una mezcla de 60,83 kg de BIO-PSA Q7 4301 (solución al 70 % en peso, en heptano) y 30,41 kg de BIO-PSA Q7 4201 (solución al 70 % en peso, en heptano) y se agitó durante al menos 1 hora hasta que se obtuvo una dispersión homogénea.

- 20 Se recubrió la dispersión sobre un revestimiento de liberación recubierto con fluoropolímero y se eliminaron los disolventes continuamente en un horno de secado a temperaturas que varían de 40 °C hasta 115 °C para obtener una matriz adhesiva seca que contiene el fármaco con un peso de recubrimiento de 75 g/m². La película de matriz seca se laminó con una lámina de respaldo tipo poliéster que fue siliconada por el lado interior y fue recubierta con vapor de aluminio por el lado opuesto. Los parches individuales se troquelaron del laminado completo y se sellaron en bolsas bajo flujo de nitrógeno.
- 25

Tabla 2 Relaciones en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona y pesos de recubrimiento de las muestras números 1-9 (las muestras Nos. 1-4 y 6-8 son muestras comparativas; las muestras Nos. 5 y 9 son muestras de la invención)

Muestra No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rotigotina:PVP [relación en peso]	9:2	9:1	9:1,6	9:3	9:4	9:6	9:8	9:11	9:4
Peso de recubrimiento [g/m ²]	60	62	62	61	59	63	61	63	75

Métodos analíticos

- 30 La liberación del fármaco se determinó utilizando el Aparato 5 (Paddle Over Disk) como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 31-NF 26), Capítulo 724 "Liberación de Fármaco". United States Pharmacopoeia Convention, Inc.: Rockville, Md, 2008 utilizando las siguientes condiciones: medio de disolución: 900 ml de tampón de fosfato pH 4,5; temperatura ajustada a 32 ± 0,5 °C; velocidad de rotación de la paleta: 50 rpm; tiempos de muestreo: 0,25, 0,5, 1, 2 y 3 h, respectivamente.
- 35 Las cantidades de fármaco liberadas se determinaron mediante un método de HPLC en fase inversa validado con una detección a longitud de onda de 272 nm.

- 40 El ensayo de estabilidad se realizó con un parche de cada muestra. Los ensayos se realizaron desde las 0 semanas hasta 8 semanas para las muestras 1 a 9 y hasta 24 meses para muestras de parche adicionales con una relación en peso de rotigotina:PVP de 9:2, 9:3 y 9:4 después de la fecha de producción en condiciones de almacenamiento abierto a 25 °C/60 % de HR se registró y la aparición de cristales tomando imágenes microscópicas. Estos resultados fueron confirmados por DSC para muestras seleccionadas.

Resultados analíticos

Los resultados de los ensayos de liberación de fármaco de las muestras 1-8 se presentan en la Figura 1.

- 45 Solamente las muestras números 1 (comparativa), 5 (invención) y 6 (comparativa) cumplen las especificaciones establecidas para la liberación del fármaco del parche Neupro® comercializado que tiene un espesor de matriz comparable. La liberación de fármaco *in vitro* de la muestra 9 de la invención (no se muestra) que tiene un contenido reducido de rotigotina y polivinilpirrolidona y un espesor de matriz aumentado también cumple la especificación de Neupro® después de 3 horas, es decir, el punto final del ensayo. Para todas las muestras restantes, la cantidad de rotigotina que se libera del TTS respectivo durante el ensayo de liberación es menor que el límite inferior especificado.

Los resultados de la inspección microscópica de las muestras números 1-9 se presentan en la Tabla 3.

Para las relaciones en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:1 y 9:1,6, los cristales de rotigotina no disueltos se pudieron determinar ya microscópicamente en el producto recién fabricado. Este hallazgo pudo ser confirmado por medidas de DSC y refleja los problemas que aparecen durante la fabricación descritos anteriormente para estas muestras.

Empezando en la primera semana, se observaron cristales para las relaciones de peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:2 y 9:3.

Las figuras 2 a 4 muestran que durante el ensayo de estabilidad a largo plazo de parches que comprenden diferentes relaciones de rotigotina a polivinilpirrolidona a temperatura ambiente, se observó una cantidad creciente de cristales para las relaciones en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:2 y 9:3, mientras que no se observó ninguna formación de cristales para la relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:4 (muestra 5 de la invención).

Durante el ensayo a largo plazo de los parches con una relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:4 (muestra 5 de la invención) durante hasta 24 meses a temperatura ambiente, no se observaron cristales.

Tampoco la muestra 9 de la invención con una relación en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:4 y que tiene un contenido reducido de rotigotina y polivinilpirrolidona y un espesor de matriz aumentado, mostró ningún fenómeno de cristalización después del almacenamiento a largo plazo durante hasta 18 meses a 25 °C.

Un contenido de PVP creciente retrasó la aparición de cristales como se muestra para las relaciones en peso de rotigotina a polivinilpirrolidona de 9:4 hasta 9:11.

Tabla 3. Resultados del análisis de estabilidad en el almacenamiento de las muestras números 1-9 a 25 °C/60 % de HR (las muestras Nos. 1-4 y 6-8 son muestras comparativas; las muestras Nos. 5 y 9 son muestras de la invención; + = cristales, - = sin cristales)

Muestra nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rotigotina:PVP [relación en peso]	9:1	9:1,6	9:2	9:3	9:4	9:6	9:8	9:11	9:4
0 semanas	+	+	-	-	-	-	-	-	-
1 semana	+	+	+	+	-	-	-	-	-
4 semanas	+	+	+	+	-	-	-	-	-
8 semanas	+	+	+	+	-	-	-	-	-

Es decir, teniendo en cuenta también los datos expuestos anteriormente de los ensayos de liberación, se pueden alcanzar resultados óptimos con relaciones de peso de rotigotina a polivinilpirrolidona entre 9:4 y 9:6. Las relaciones más altas no lograron evitar suficientemente la cristalización de la rotigotina e hicieron que el sistema fuera propenso al crecimiento de cristales o incluso fuera imposible de procesar. Las relaciones más bajas llevaron a una liberación insuficiente del fármaco al reducir la cantidad de rotigotina, que se libera del parche, por debajo de los valores especificados para el parche Neupro® comercializado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema terapéutico transdérmico que comprende una dispersión sólida que comprende un agente dispersante y una fase dispersa, comprendiendo dicha fase dispersa rotigotina y polivinilpirrolidona, en donde la relación de peso de rotigotina a polivinilpirrolidona es 9:4, rotigotina es base libre rotigotina y el sistema terapéutico transdérmico se prepara mediante un proceso de fabricación, que comprende preparar la dispersión sólida, recubrir, secar y laminar para obtener el producto bruto y convertir el laminado en unidades de parche mediante corte y envasado.
2. El sistema terapéutico transdérmico de la reivindicación 1, en donde la solubilidad de rotigotina en el agente dispersante es inferior a 1 % en peso.
- 10 3. El sistema terapéutico transdérmico de la reivindicación 1 ó 2, en donde el agente dispersante comprende al menos un adhesivo sensible a la presión de silicona.
4. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde el agente dispersante comprende una mezcla de un primer adhesivo de silicona sensible a la presión y un segundo adhesivo de silicona sensible a la presión y en donde la dispersión sólida tiene una viscosidad compleja entre 5 y 15 MP.
- 15 5. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en el que la rotigotina y la polivinilpirrolidona se encuentran en una multitud de microreservorios.
6. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, que comprende de 0,1 a aproximadamente 3,15 mg/cm² de rotigotina en forma de base libre.
7. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en donde en el proceso de fabricación se emplea rotigotina de forma polimórfica II como material de partida.

20

Figura 1

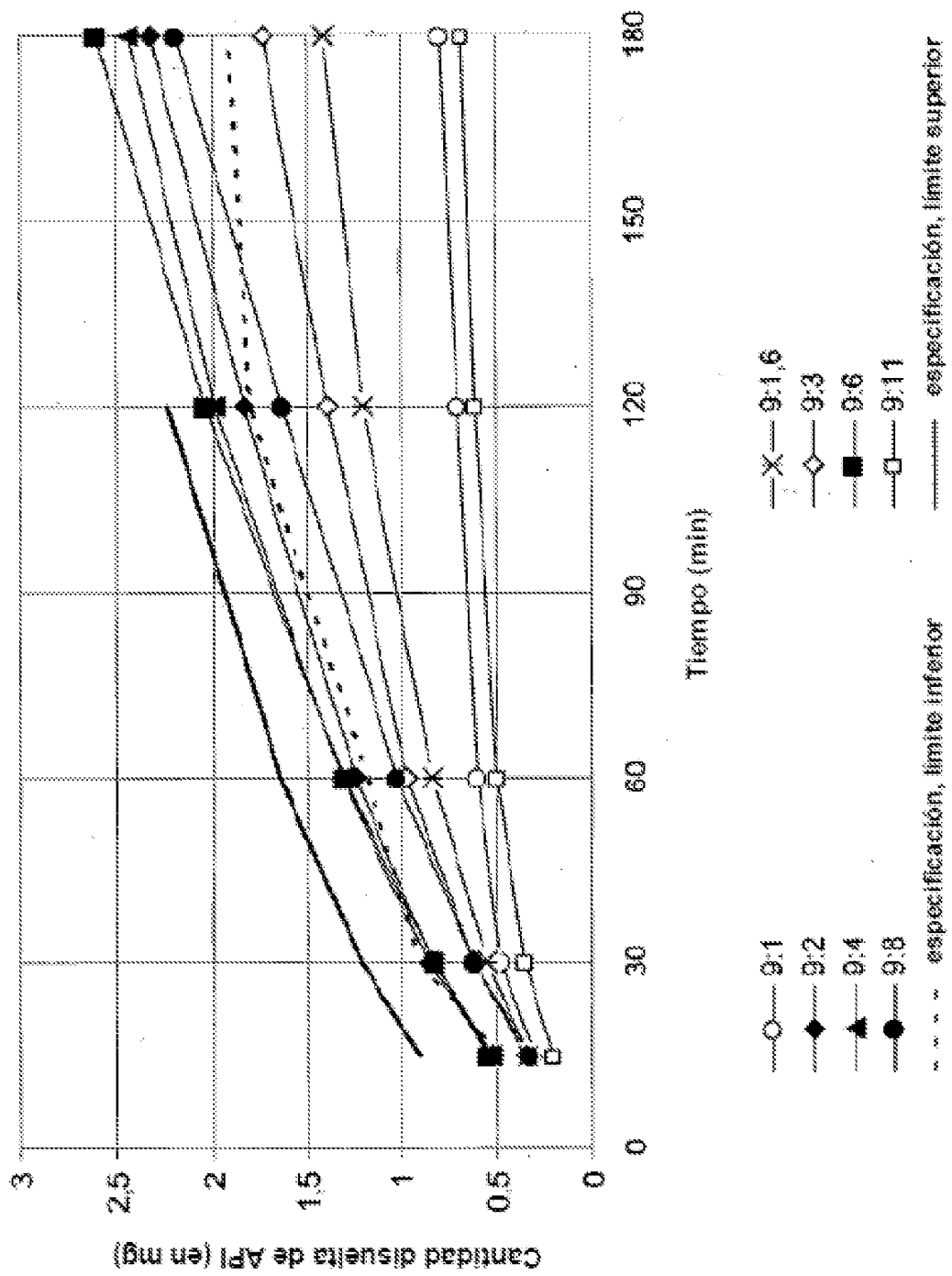


Figura 2

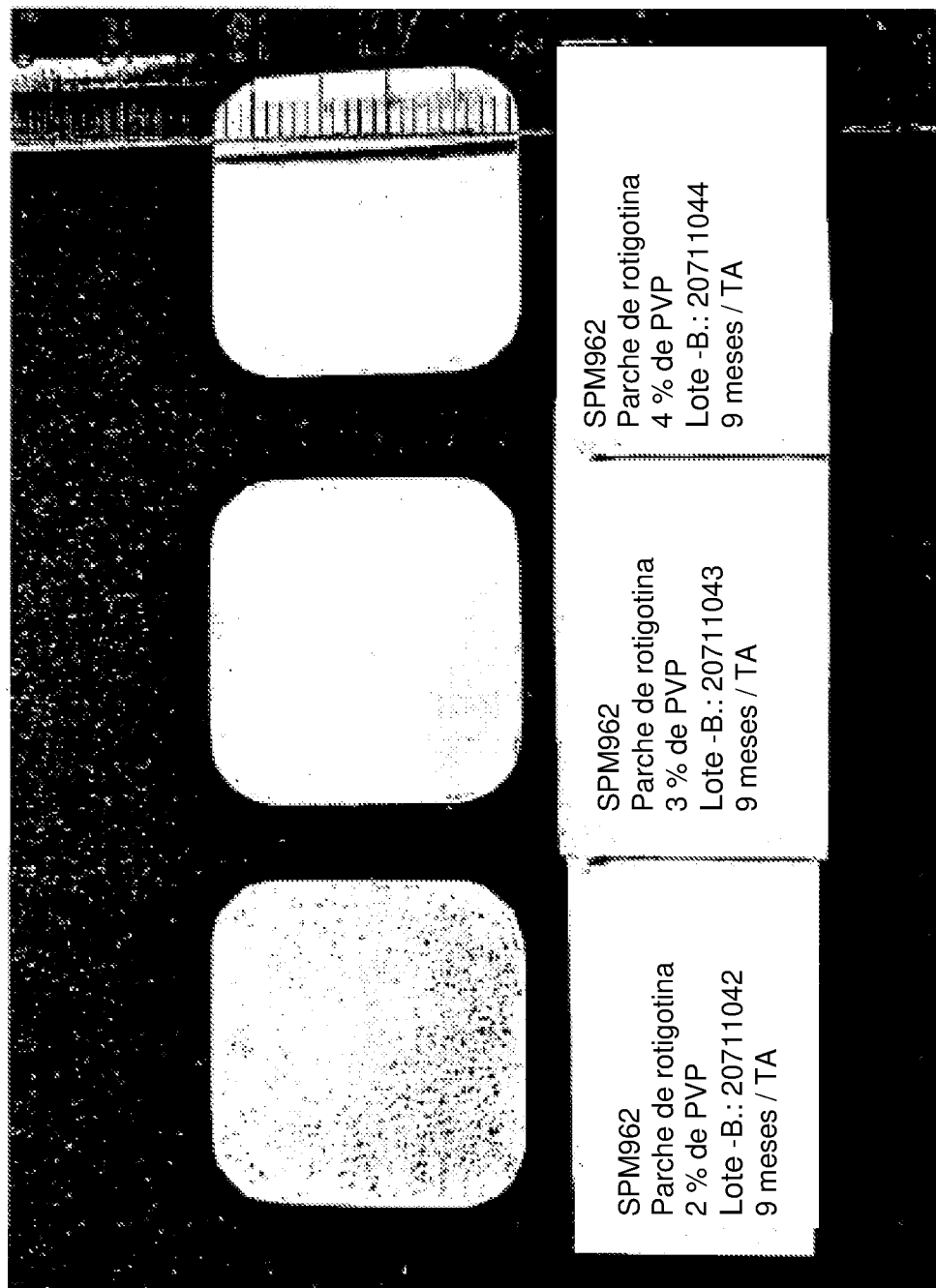


Figura 3

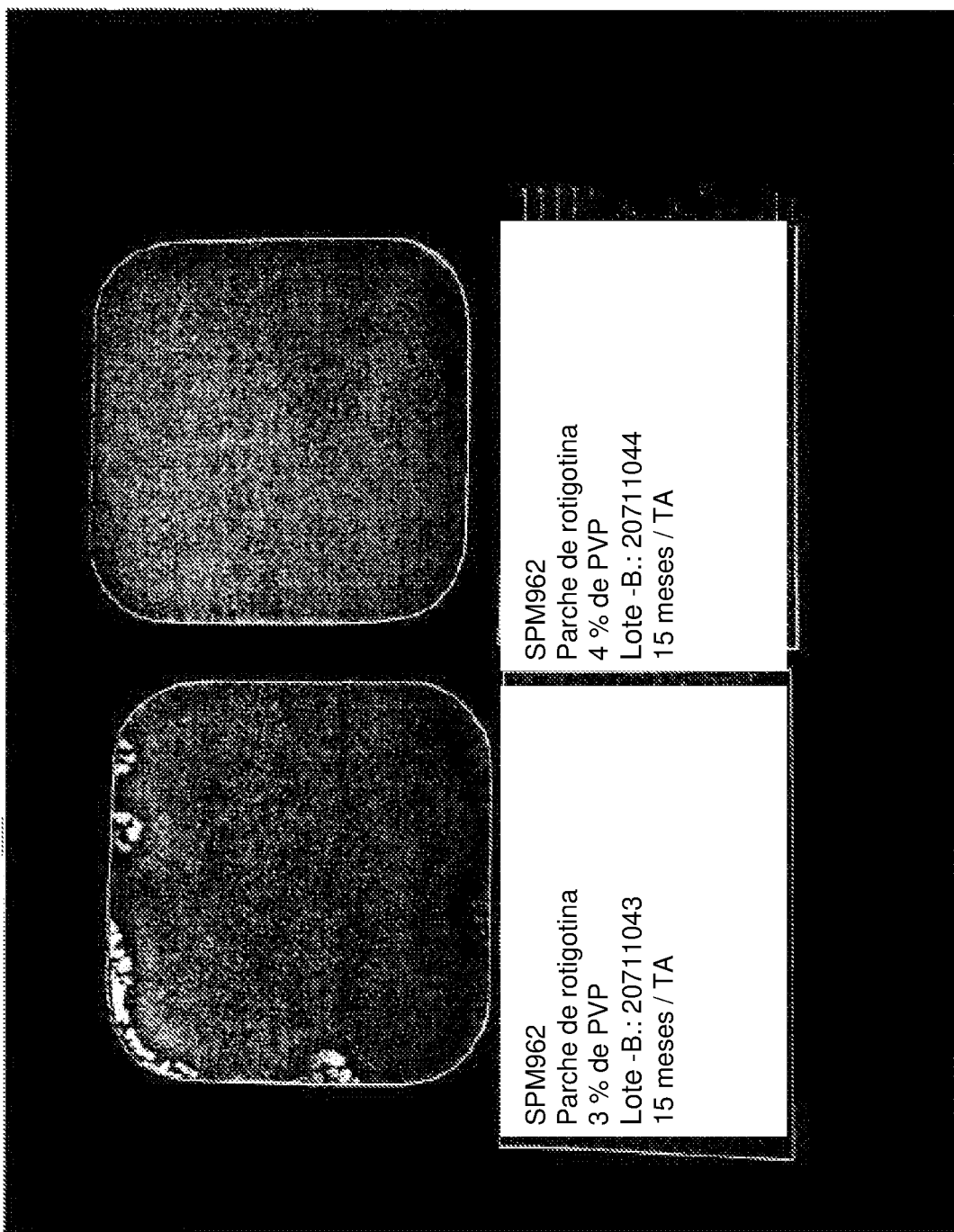


Figura 4

