

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 139**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2016** **PCT/JP2016/086819**
87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017** **WO17099246**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2016** **E 16873139 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3391884**

54 Título: **Preparado transdérmicamente absorbible**

30 Prioridad:

10.12.2015 JP 2015257760

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.10.2024

73 Titular/es:

KM TRANSDERM LTD. (100.0%)
3-18 Nakanoshima 2-chome, Kita-ku
Osaka-shi, Osaka 530-8288, JP

72 Inventor/es:

HAMADA, ATSUYO y
GOTO, MASAOKI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 981 139 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

Preparado transdérmicamente absorbible

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un preparado de absorción transdérmica que tiene suficiente solubilidad de fármaco, permeabilidad transdérmica y suficiente adhesividad a la piel y que muestra baja irritación de la piel.

Antecedentes de la técnica

10 Cuando un fármaco se va a absorber transdérmicamente, el fármaco se añade a una base adhesiva y similares y se forma como un preparado de absorción transdérmica. En años recientes, se usan más a menudo cintas con adhesividad más superior que los emplastos que contienen una gran cantidad de agua como un componente constituyente en un preparado de absorción transdérmica. Como una base adhesiva para dichas cintas, se usa una base adhesiva lipófila tal como de tipo goma, acrílico o silicona y similares. De estas, se usa ampliamente una base adhesiva de goma ya que los aditivos pueden mezclarse fácilmente en comparación con otras bases adhesivas (documentos de patente 1-3).

15 Sin embargo, se han apuntado problemas incluso para un preparado de absorción transdérmica que usa una base adhesiva de goma tales como suficiente capacidad de liberación de un fármaco no asegurable, desarrollo de irritación de la piel provocada por un agente de pegajosidad añadido generalmente a un preparado de absorción transdérmica y similares.

20 Bajo estas circunstancias, los actuales inventores han encontrado que una hoja adhesiva para la adhesión a la piel, que tiene suficiente adhesividad y muestra baja irritación de la piel, puede obtenerse incluso sin usar un agente de pegajosidad sino usando un elastómero termoplástico y una gran cantidad de parafina líquida respecto al elastómero, y que un preparado de absorción transdérmica que tiene suficiente absorbabilidad transdérmica se puede obtener añadiendo un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a la hoja adhesiva (documento de patente 4).

25 Sin embargo, dependiendo del fármaco a contener y en algunos casos, la solubilidad del fármaco en la base es insuficiente, se precipitan cristales o no puede lograrse suficiente permeabilidad de la piel.

30 Por otro lado, el donepezilo (es decir, 1-bencil-4-(5,6-dimetoxiindanon-2-il)metilpiperidina) se usa ampliamente para el tratamiento de niveles de suaves a moderados de demencia tipo Alzheimer, generalmente en forma de hidrocloreto (es decir, hidrocloreto de donepezilo). La demencia tipo Alzheimer es una enfermedad en donde la función normal del cerebro se pierde gradualmente ya que las células nerviosas que constituyen el cerebro disminuye más rápidamente que en el envejecimiento general (desnaturalización). Aproximadamente el 5 % de la población de aquellos con 65 años o más de edad se dice que son pacientes con demencia; 40 % de los cuales son del tipo Alzheimer, y el número de pacientes es el mayor entre las enfermedades asociadas con la desnaturalización del nervio. Se espera que el número de pacientes aumente en la futura sociedad envejecida, y el tratamiento de los mismos será más y más importante. Se considera que la acción del donepezilo en la demencia tipo Alzheimer se basa en un aumento en la acetilcolina del cerebro, que se logra principalmente mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa y la activación del sistema nervioso colinérgico del cerebro.

35 Convencionalmente, el donepezilo se administra principalmente de forma oral, y se ha comercializado en forma de dosificación de comprimido, gelatina y similares. Sin embargo, los pacientes con síntomas agravados de demencia tienen dificultad para tomar la medicina oralmente. Por tanto, se ha deseado la administración de donepezilo mediante una ruta distinta de la oral, particularmente, la administración transdérmica usando un preparado de absorción transdérmica.

40 El documento de patente 5 describe el uso de un éster de ácido graso y alcohol inferior tal como adipato de diisopropilo y similares para promover la absorción transdérmica del donepezilo y similares en preparados de absorción transdérmica. El documento de patente 6 describe el uso de la sal de acetato para mejorar la absorbabilidad transdérmica del hidrocloreto de donepezilo en preparados de absorción transdérmica. Sin embargo, los métodos descritos en estos documentos no son capaces de proporcionar una buena absorbabilidad transdérmica. Por otro lado, el documento de patente 7 describe el uso de una sal de ácido graso superior para mejorar la absorbabilidad transdérmica del hidrocloreto de donepezilo en preparados de absorción transdérmica y logra una absorbabilidad transdérmica comparativamente buena. En algunos casos, sin embargo, los cristales se precipitaron desde el preparado durante el almacenamiento, dando por resultado una disminución en la propiedad adhesiva, un aumento en la irritación de la piel y una disminución en la absorbabilidad transdérmica.

50 La patente europea EP 1 437 130 A1 describe un preparado de absorción percutánea para tratar la demencia que comprende un preparado adhesivo que contiene el agente activo disperso en él y el agente activo se libera a una velocidad eficaz y tiene una tasa de permeabilidad dérmica de al menos 1,2 microgramos/cm²/hora.

La patente europea EP 2 279 739 A1 describe un preparado adhesivo que contiene donepezilo que tiene una capa adhesiva que contiene donepezilo y un adhesivo acrílico en al menos un lado de un soporte, y un contenido en agua de la capa adhesiva es 1000 ppm o más.

5 La patente internacional WO 2014/051128 A1 describe un parche transdérmico provisto de una capa adhesiva y una capa de almacenamiento para contener un fármaco o una sal farmacéuticamente permisible del mismo en un soporte, en donde la capa adhesiva contiene un elastómero termoplástico, un aceite hidrocarbonado no volátil en una cantidad que oscila de más de 50 a no más de 800 partes en peso por 100 partes en peso del elastómero, y un agente de pegajosidad opcional, siendo el contenido del agente de pegajosidad en la capa adhesiva de 10 % en peso o menos.

10 La patente japonesa JP H11 315016 A describe un preparado de absorción transdérmica que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene donepezilo montada en el soporte, en donde la capa adhesiva que contiene donepezilo comprende un elastómero termoplástico y un éster de ácido graso superior.

15 La patente japonesa JP H10 179711 A describe una tirita que consiste esencialmente en un cuerpo base y una capa adhesiva. La capa adhesiva consiste en 100 partes en peso de goma de estireno, 80 a 120 partes en peso de polímero acrílico, 60 a 80 partes en peso de miristato de isopropilo y 30 a 120 partes en peso de polioxialquilenglicol que tiene ≥ 300 mol. en peso.

La patente japonesa JP 2007 119405 A describe una tirita para el cuidado de la piel que es de tal manera que la lámina de liberación está recubierta con una base preparada mezclando un copolímero de estireno y un compuesto dieno, un hidrocarburo un éster de 10-25 C y un ingrediente medicinal.

Lista de documentos

20 Documentos de patente

Documento de patente 1: JP-A-2001-302502

Documento de patente 2: JP-A-9-291028

Documento de patente 3: JP-A-10-316559

Documento de patente 4: WO 2012/029325

25 Documento de patente 5: JP-A-11-315016

Documento de patente 6: WO 2003/032960

Documento de patente 7: WO 2013/035850

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

30 Es un objeto de la presente invención proporcionar un preparado de absorción transdérmica que tenga suficiente solubilidad del fármaco, permeabilidad transdérmica y suficiente adhesividad a la piel, y que muestre baja irritación de la piel. En particular, la presente invención pretende proporcionar un preparado de absorción transdérmica que muestra buena absorbabilidad transdérmica del donepezilo.

Medios para resolver los problemas

35 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente y encontraron que un preparado de absorción transdérmica que tiene suficiente adhesividad a la piel, suficiente solubilidad del fármaco y absorbabilidad transdérmica puede obtenerse sin usar un agente de pegajosidad sino usando un elastómero termoplástico y un éster de ácido graso como bases adhesivas, lo que da por resultado la terminación de la presente invención.

40 También han encontrado que, cuando el fármaco es donepezilo, la absorbabilidad transdérmica del donepezilo puede mejorarse más añadiendo ácido graso de cadena larga (ácido graso superior) junto con el donepezilo a la base adhesiva mencionada anteriormente.

La presente invención basada en estos descubrimientos es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Efecto de la invención

45 El preparado de absorción transdérmica de la presente invención es superior en solubilidad y capacidad de liberación del fármaco, además de adhesividad a la piel y baja irritación de la piel.

Además, el preparado de absorción transdérmica que contiene donepezilo de la presente invención muestra una absorbabilidad transdérmica superior del donepezilo.

Breve descripción de los dibujos

5 Fig. 1. La Fig. 1 es un gráfico que muestra la cantidad de permeación transdérmica de la escopolamina después de 24 h en pruebas de permeación transdérmica in vitro de los ejemplos 1-3, ejemplo comparativo 1 y preparado de absorción transdérmica que contiene escopolamina disponible comercialmente.

Fig. 2. La Fig. 2 es un gráfico que muestra la relación entre la tasa de permeación transdérmica de la escopolamina en ratas y el tiempo de adhesión en la prueba de permeación transdérmica in vitro del ejemplo 3 y el preparado de absorción transdérmica que contiene escopolamina disponible comercialmente.

10 Fig. 3. La Fig. 3 es un gráfico que muestra la cantidad de permeación transdérmica del donepezilo después de 24 h en pruebas de permeación transdérmica in vitro de los ejemplos 4-5 y los ejemplos comparativos 2-4. (Los ejemplos 4 y 5 son ejemplos de referencia).

15 Fig. 4. La Fig. 4 es un gráfico que muestra la relación entre la tasa de permeación transdérmica de donepezilo en ratas y el tiempo de adhesión en la pruebas de permeación transdérmica in vitro de los ejemplos 4-5. (Los ejemplos 4 y 5 son ejemplos de referencia).

Fig. 5. La Fig. 5 es un gráfico que muestra la cantidad de permeación transdérmica de flurbiprofeno o diclofenaco después de 24 h en pruebas de permeación transdérmica in vitro de los ejemplos 6-8 y ejemplos comparativos 5-6.

Descripción de las realizaciones

20 El preparado de absorción transdérmica de la presente invención es un preparado de absorción transdérmica que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene fármaco (en adelante también se va a abreviar simplemente como "capa adhesiva") montada en el soporte, en donde la capa adhesiva comprende un elastómero termoplástico y un éster de ácido graso superior, un contenido del éster de ácido graso superior en la capa adhesiva que contiene el fármaco de no menos de 100 partes en peso y no más de 300 partes en peso por 100 partes en peso del elastómero termoplástico, en donde el elastómero termoplástico es un copolímero de bloque con base de estireno, y la capa adhesiva que contiene fármaco no contiene un agente de pegajosidad.

Además, el preparado de absorción transdérmica de la presente invención se caracteriza por una realización en donde la capa adhesiva que contiene el fármaco contiene donepezilo o una sal del mismo, y ácido graso superior.

El preparado de absorción transdérmica de la presente invención contiene un elastómero termoplástico y un éster de ácido graso superior, en donde

30 El contenido de éster de ácido graso superior en la capa adhesiva que contiene fármaco no es menos de 100 partes en peso y no más de 300 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico, y la capa adhesiva que contiene fármaco no contiene un agente de pegajosidad. Al usar esta gran cantidad de éster de ácido graso superior, se puede lograr buena adhesividad incluso cuando el contenido de un agente de pegajosidad en la capa adhesiva que contiene fármaco está limitado a 10 % o por debajo. Al limitar el contenido de agente de pegajosidad, puede obtenerse un preparado de absorción transdérmica que muestra menos irritación de la piel. Además, la presencia de una gran cantidad de éster de ácido graso superior también mejora la absorbabilidad transdérmica del fármaco, mejora más la solubilidad del fármaco, y puede suprimir, por ejemplo, la cristalización del mismo.

40 El "elastómero termoplástico" a usar para la capa adhesiva que contiene fármaco de la presente invención es un elastómero que tiene termoplasticidad en donde se ablanda cuando se añade calor para mostrar capacidad de flujo, y vuelve a un cuerpo elástico gomoso mediante enfriamiento, y pueden mencionarse diversos elastómeros termoplásticos de series de uretano, acrílico, estireno, olefina y similares. En la invención reivindicada, el elastómero termoplástico es un copolímero de bloque con base de estireno. En la presente invención, además, una mezcla de un copolímero tribloque y un copolímero dibloque, en donde el contenido del copolímero dibloque en la mezcla no es menos de 20 % en peso, se usa preferiblemente como el elastómero termoplástico para impartir suficiente adhesividad a la piel a la hoja adhesiva y el preparado de absorción transdérmica. Cuando la relación de mezcla del copolímero dibloque es demasiado baja, la adhesividad a la piel tiende a disminuir. Cuando es demasiado alta, la retención de forma de la capa adhesiva que contiene el fármaco tiende a degradarse, lo que a su vez puede provocar inconvenientes en la adhesión a la piel, tal como residuo de adhesivo en la piel después de quitarlo y similar. Por lo tanto, la relación de mezcla del copolímero tribloque y el copolímero dibloque [(copolímero tribloque)/(copolímero dibloque)] es preferiblemente 20/80 – 75/25, adicionalmente más preferiblemente 30/70 – 70/30, en relación en peso.

55 Particularmente, una viscosidad de disolución de una disolución de tolueno al 25 % en peso del elastómero termoplástico a 25 °C es preferiblemente no menos de 0,5 Pa·s, más preferiblemente no menos de 0,7 Pa·s, particularmente preferible no menos de 0,9 Pa·s, para proporcionar un buen equilibrio de la propiedad adhesiva de la hoja adhesiva obtenida para la adhesión a la piel y la propiedad adhesiva del preparado de absorción transdérmica etc. (equilibrio de adhesividad y fácil capacidad de separación). Mientras que el límite superior de la viscosidad de

disolución no está particularmente limitado, es preferiblemente no más de 2,0 Pa·s, más preferiblemente no más de 1,8 Pa·s.

Como se usa en la presente memoria, la "viscosidad de disolución de una disolución de tolueno al 25 % en peso a 25 °C" es un valor medido en base al "método de medida de viscosidad de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno" descrito en la página 375 de "Japanese Pharmaceutical Excipients 2003" (publicado por Yakuji Nippo Limited.).

Se usa un copolímero de bloque con base de estireno como el elastómero termoplástico para lograr simultáneamente suficiente adhesividad a la piel y baja irritación de la piel, que es el objeto de la presente invención. Ejemplos del copolímero de bloque con base de estireno incluyen un copolímero de bloque de estireno-butadieno, un copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de bloque de estireno-isopreno, un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un copolímero de bloque de estireno-etileno/butileno, un copolímero de bloque de estireno-etileno/butileno-estireno, un copolímero de bloque de estireno-etileno/propileno, un copolímero de bloque de estireno-etileno/propileno-estireno, un copolímero de bloque de estireno-isobutileno, un copolímero de bloque de estireno-isobutileno-estireno y similares. En lo anterior, "etileno/butileno" muestra un bloque de copolímero de etileno y butileno, y "etileno/propileno" muestra un bloque de copolímero de etileno y propileno. En estos copolímeros de bloque con base de estireno, se puede usar preferiblemente un copolímero tribloque y un copolímero dibloque en combinación en la relación de mezcla mencionada anteriormente del copolímero tribloque y el copolímero dibloque, y pueden usarse tres o más clases en combinación. Es decir, pueden usarse una o más clases de cada uno del copolímero tribloque y el copolímero dibloque.

A partir de los aspectos del logro simultáneo de suficiente adhesividad a la piel y baja irritación de la piel, y disponibilidad y propiedad de manejo de los productos para el preparado adhesivo para la piel, de los copolímeros de bloque con base de estireno mencionados anteriormente, se usa preferiblemente una mezcla que comprende un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de bloque de estireno-isopreno. Particularmente, se usa preferiblemente una mezcla de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de bloque de estireno-isopreno desde el aspecto de adhesividad.

Para el objeto de la presente invención, un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno tiene preferiblemente un contenido de estireno en el copolímero de 5 % en peso – 60 % en peso, más preferiblemente 10 % en peso – 50 % en peso. Además, tiene preferiblemente un peso molecular promedio en peso como se mide por cromatografía de permeación en gel de no menos de 20.000 y no más de 500.000, más preferiblemente no menos de 30.000 y no más de 300.000. El copolímero de bloque de estireno-isopreno tiene preferiblemente un contenido del estireno en el copolímero de no menos de 5 % en peso y no más de 50 % en peso, más preferiblemente no menos de 10 % en peso y no más de 40 % en peso. Además, tiene preferiblemente un peso molecular promedio en peso como se mide por cromatografía de permeación en gel de no menos de 10.000 y no más de 500.000, más preferiblemente no menos de 20.000 y no más de 300.000. La mezcla del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloque de estireno-isopreno tiene preferiblemente un peso molecular promedio en peso como se mide por cromatografía de permeación en gel de no menos de 20.000 y no más de 500.000, más preferiblemente no menos de 30.000 y no más de 300.000.

Como el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloque de estireno-isopreno, los copolímeros producidos por un método conocido per se pueden usarse respectivamente. Como el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloque de estireno-isopreno, pueden usarse respectivamente productos disponibles comercialmente que satisfagan las propiedades mencionadas anteriormente. Además, también está disponible comercialmente una mezcla del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloque de estireno-isopreno, y puede usarse preferiblemente un producto disponible comercialmente de una mezcla del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloque de estireno-isopreno, que satisfaga las propiedades mencionadas anteriormente, a la relación de mezcla mencionada anteriormente.

Ejemplos del producto disponible comercialmente incluyen "KRATON D1111", "KRATON D1163", "KRATON D1113" y "KRATON D1119", fabricados por Kraton Polymers, "JSR SIS5002", "JSR SIS5229", "JSR SIS5403" y "JSR SIS5505" fabricados por JSR, "Quintac 3421", "Quintac 3433N", "Quintac 3520", "Quintac 3450" y "Quintac 3270" fabricados por Nippon Zeon Co., Ltd. y similares. De estos "KRATON D1163", "KRATON D1113", "JSR SIS5403", "JSR SIS5505", "Quintac 3433N", "Quintac 3520" se usan preferiblemente, y "JSR SIS5505", "Quintac 3520" se usan particularmente preferiblemente a partir de los aspectos de la relación de mezcla del copolímero tribloque y copolímero dibloque mencionados anteriormente, y la viscosidad de la disolución.

Cuando el contenido del elastómero termoplástico en la capa adhesiva que contiene fármaco es demasiado pequeño, la forma de la capa adhesiva que contiene fármaco es difícil de mantener, y cuando es demasiado, la adhesividad a la piel tiende a ser insuficiente. Por lo tanto, el contenido del elastómero termoplástico en la capa adhesiva que contiene fármaco del preparado de absorción transdérmica de la presente invención es preferiblemente no menos de 8 % en peso, más preferiblemente no menos de 10 % en peso, más preferiblemente no menos de 12 % en peso, particularmente preferiblemente no menos de 15 % en peso. Además, no más del 44 % en peso es preferible, no más del 42 % en peso es más preferible, no más del 40 % en peso es más preferible y no más del 35 % en peso es particularmente preferible.

En una realización más específicamente preferible, el contenido del elastómero termoplástico en la capa adhesiva que contiene fármaco es, por ejemplo, 8 % en peso – 44 % en peso, más preferiblemente 8 % en peso - 42 % en peso, particularmente preferiblemente 10 % en peso – 40 % en peso.

5 En la presente invención, el éster de ácido graso superior es un compuesto en que un grupo carboxilo de ácido graso superior forma un enlace éster con alcohol alifático. El éster de ácido graso superior plastifica moderadamente un elastómero termoplástico, contribuye a impartir pegajosidad, y tiene afinidad apropiada con el fármaco, mejorando así la solubilidad del fármaco, evitando la precipitación del cristal, y mejorando la absorbabilidad transdérmica.

10 En la presente invención, el “ácido graso” se refiere a, como se describe en Rikagaku Jiten (diccionario de física y química) 5ª edición (Iwanami Shoten), un ácido monocarboxílico de cadena, el “ácido graso superior” se refiere a un ácido graso que tiene un número de carbonos de no menos de 10, y el “ácido graso inferior” se refiere a un ácido graso que tiene un número de carbonos de no más de 9.

15 El ácido graso superior que constituye un éster de ácido graso superior puede ser una cadena lineal o ramificada. Aunque el ácido graso superior puede estar saturado o insaturado, el ácido graso saturado es preferible desde los aspectos del efecto plastificante del elastómero termoplástico y estabilidad térmica. El número de carbonos del ácido graso superior es preferiblemente no menos de 12, más preferiblemente no menos de 14, más preferiblemente no menos de 16, y preferiblemente no más de 30, más preferiblemente no más de 24, más preferiblemente no más de 20.

20 Ejemplos del ácido graso superior saturado incluyen ácido cáprico (número de carbonos 10), ácido láurico (número de carbonos 12), ácido mirístico (número de carbonos 14), ácido palmítico (número de carbonos 16), ácido esteárico (número de carbonos 18), ácido isoesteárico (número de carbonos 18), ácido araquídico (número de carbonos 20), ácido behénico (número de carbonos 22), ácido lignocérico (número de carbonos 24), ácido cerótico (número de carbonos 26), ácido montánico (número de carbonos 28), ácido melísico (número de carbonos 30) y similares. De estos, es preferible el ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico.

25 Ejemplos de ácido graso superior insaturado incluyen ácido palmitoleico (número de carbonos 16), ácido oleico (número de carbonos 18), ácido linoleico (número de carbonos 18), ácido (9,12,15)-linolénico (número de carbonos 18), ácido (6,9,12)-linolénico (número de carbonos 18), ácido eleosteárico (número de carbonos 18) y similares. De estos, son preferibles el ácido oleico y el ácido linoleico, y es más preferible el ácido oleico.

30 Como alcohol alifático que constituye un éster de ácido graso superior, es preferible un alcohol alifático saturado o insaturado que tiene un número de carbonos de 1-20. Por ejemplo, pueden mencionarse metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, hexanol, pentanol, heptanol, octanol, decanol, cetanol, alcohol miristílico, hexildecanol, alcohol oleílico, octildodecanol y similares.

35 Ejemplos preferibles específicos del éster de ácido graso superior incluyen ésteres de ácido mirístico tales como miristato de isopropilo, miristato de etilo, miristato de octildodecilo y similares, ésteres de ácido palmítico tales como palmitato de isopropilo, palmitato de etilo y similares, ésteres de ácido esteárico tales como estearato de isopropilo y similares, ésteres de ácido oleico tales como oleato de decilo, oleato de octildodecilo, oleato de oleilo y similares, ésteres de ácido linoleico tales como linoleato de etilo y similares, y similares.

40 El contenido de éster de ácido graso superior en la capa adhesiva que contiene fármaco es no menos de 100 partes en peso y no más de 300 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico. Cuando la cantidad de éster de ácido graso superior es demasiado pequeña, no puede lograrse buena adhesividad o solubilidad del fármaco y, en cambio, cuando están presentes demasiados ésteres de ácido graso superior, es difícil mantener la forma de la capa adhesiva.

Para reducir la irritación de la piel, y similares, la capa adhesiva que contiene fármaco está libre de un agente de pegajosidad (es decir, el contenido de agente de pegajosidad es 0 % en peso).

45 El agente de pegajosidad es bien conocido en el campo de los preparados de absorción transdérmica y significa generalmente una resina usada para impartir adhesividad o mejorar la adhesividad de la base adhesiva que forma la capa adhesiva. Ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resina rosina, resina de politerpeno, resina de cromano-indeno, resina de petróleo, resina de terpeno, resina de terpeno-fenol, resina hidrocarbonada saturada alicíclica y similares.

50 En la presente invención, es preferible añadir poliisobutileno para ajustar las propiedades adhesivas. El “poliisobutileno” usado en la capa adhesiva que contiene fármaco de la presente invención es un polímero de isobutileno, que es una sustancia semisólida o viscosa gomosa elástica, y se añade en la presente invención para impartir suficiente adhesividad a la piel al preparado de absorción transdérmica.

55 Para el objeto de la presente invención, como poliisobutileno, puede usarse un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de viscosidad de 30.000 – 100.000, poliisobutileno de peso molecular medio que tiene un peso molecular promedio de viscosidad de 100.000 – 500.000, y poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de viscosidad de 500.000 – 5.000.000, cada uno individualmente o en una

mezcla. Particularmente, es preferible usar una mezcla de poliisobutileno de bajo peso molecular y poliisobutileno de alto peso molecular, o poliisobutileno de peso molecular medio individualmente, para proporcionar una baja irritación de la piel y alta adhesividad a la piel bien equilibrada.

- 5 Como poliisobutileno, puede usarse un polímero de isobutileno producido por un método conocido per se. Particularmente, en una capa adhesiva de la presente invención que es para la unión a la piel, pueden usarse preferiblemente aquellas compatibles con el estándar definido en los excipientes farmacéuticos japoneses, la farmacopea de Estados Unidos y similares, y similares. Como poliisobutileno, pueden usarse productos disponibles comercialmente que cumpla cada uno el peso molecular promedio en viscosidad mencionado anteriormente.

- 10 Como productos disponibles comercialmente, los ejemplos de poliisobutileno de bajo peso molecular incluyen "Oppanol B10SFN", "Oppanol B10N", "Oppanol B12SFN", "Oppanol B15SFN", "Oppanol B15N" fabricados por BASF y similares, ejemplos de poliisobutileno de peso molecular medio incluyen "Oppanol B30SF", "Oppanol B50SF", "Oppanol B50", fabricados por BASF y similares, y ejemplos del poliisobutileno de alto peso molecular incluyen "Oppanol B80", "Oppanol B100", "Oppanol B150", "Oppanol B200" fabricados por BASF y similares. De estos, "Oppanol B15SFN" y "Oppanol B15N" que tienen un peso molecular promedio de viscosidad de 50.000 – 100.000 se usan particularmente preferiblemente como poliisobutileno de bajo peso molecular, "Oppanol B50SF" y "Oppanol B50" se usan particularmente preferiblemente como poliisobutileno de peso molecular medio, y "Oppanol B80" se usa particularmente preferiblemente como poliisobutileno de alto peso molecular, desde los aspectos de la solubilidad cuando se forma una disolución de recubrimiento y el equilibrio de las propiedades físicas adhesivas de la hoja adhesiva obtenida y el preparado de absorción transdérmica.

- 20 Cuando el contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva es demasiado pequeño, la mejora de la adhesividad a la piel se vuelve insuficiente. Cuando el contenido es demasiado alto, la exacerbación de la irritación de la piel debido a la mejora excesiva de la adhesividad a la piel, el residuo de adhesivo en el despegado, la mala disolución del fármaco y similares, a veces plantean problemas. Por lo tanto, el contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva que contiene fármaco del preparado de absorción transdérmica de la presente invención no es menos de 0,1 parte en peso, 25 preferiblemente no menos de 0,3 partes en peso, más preferiblemente no menos de 0,5 partes en peso, más preferiblemente no menos de 1 parte en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico. Tampoco es más de 300 partes en peso, preferiblemente no más de 100 partes en peso, más preferiblemente no más de 50 partes en peso, más preferiblemente no más de 30 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico.

- 30 En una realización más específica y preferible, el contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva que contiene fármaco es 0,1 % en peso – 50 % en peso, más preferiblemente 0,2 % en peso – 40 % en peso, más preferiblemente 0,3 % en peso – 30 % en peso, particularmente preferiblemente 0,5 % en peso – 25 % en peso.

- El "fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" en la presente invención se refiere a un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar para la absorción transdérmica, y no está particularmente limitado. Ejemplos del fármaco incluyen agentes antiinflamatorios tales como acetaminofeno, fenacetina, ácido mefenámico, diclofenaco sódico, ácido flufenámico, aspirina, salicilato sódico, salicilato de metilo, salicilato de glicol, aminopirina, alclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, amfenaco sódico, mepirizol, indometacina, piroxicam, felbinaco y similares; fármacos antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona, triamcinolona, dexametasona, prednisolona y similares; vasodilatadores tales como hidroccloruro de diltiazem, tetranitrato de pentaeritritol, nitrato de isosorbida, tradipilo, nicorandilo, nitroglicerol, lactato de prenilamina, molsidomina, nitrito de amilo, hidroccloruro de tolazolina, nifedipina y similares; agentes antiarrítmicos tales como hidroccloruro de procainamida, hidroccloruro de lidocaína, hidroccloruro de propranolol, hidroccloruro de alprenolol, atenolol, nadolol, tartrato de metoprolol, ajmalina, disopiramida, hidroccloruro de mexiletina y similares; agentes antihipertensores tales como hidroccloruro de ecarazina, indapamida, hidroccloruro de clonidina, hidroccloruro de bunitrolol, hidroccloruro de labetalol, captoprilo, acetato de guanabenz, mebutamato, sulfato de betanidina y similares; 45 expectorantes antitusivos tales como citrato de carbetapentano, cloperastina, tannato de oxeladina, hidroccloruro de cloputinol, hidroccloruro de clofedanol, hidroccloruro de noscapina, hidroccloruro de efedrina, hidroccloruro de isoproterenol, hidroccloruro de cloriprenalina, hidroccloruro de metoxifenamina, hidroccloruro de procaterol, hidroccloruro de tulobuterol, hidroccloruro de clenbuterol, fumarato de cetotifeno y similares; fármacos antineoplásicos tales como ciclofosfamida, fluorouracilo, degafur, mitomicina C, hidroccloruro de procarbazona, doxifluridina, ranimustina y similares; 50 anestésicos locales tales como aminobenzoato de etilo, hidroccloruro de tetracaína, hidroccloruro de procaína, hidroccloruro de dibucaína, hidroccloruro de oxibuprocaina, hidroccloruro de propitocaína y similares; preparados hormonales tales como propiltiouracilo, tiamazol, acetato de metelonona, estradiol, estriol, progesterona y similares; agentes antihistamínicos tales como hidroccloruro de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, prometazina, hidroccloruro de diproheptadina, hidroccloruro de difenipiralina y similares; anticoagulantes tales como warfarina de potasio, hidroccloruro de ticlopidina y similares; agentes anticonvulsivos tales como metilbromuro de atropina, escopolamina y similares; anestésicos generales tales como tiopental sódico, pentobarbital sódico y similares; hipnóticos o analgésicos tales como bromovalenilurea, amobarbital, fenobarbital y similares; agentes antiepilépticos tales como fenitoína sódica y similares; fármacos analépticos o estimulantes tales como hidroccloruro de metanfetamina y similares; fármacos antimareo tales como hidroccloruro de difenidol, mesilato de betahistina y similares; agentes 60 psiconeuróticos tales como hidroccloruro de clorpromazina, tioridazina, meprobamato, hidroccloruro de imipramina, clordiazepóxido, diazepam, risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, paroxetina, duloxetine y similares; relajantes musculares tales como hidroccloruro de suxametonio, hidroccloruro de eperisona y similares; agentes

- autonómicos tales como bromuro de neoestigmina, cloruro de betanecol y similares; agentes antiparkinsonianos tales como hidroclicloruro de amantadina, rotigotina, ropinirol y similares; agentes antidemencia tipo Alzheimer tales como donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina y similares; diuréticos tales como hidroflumetiazida, isosorbida, furosemda y similares; vasoconstrictores tales como hidroclicloruro de fenilefrina y similares; estimulantes respiratorios tales como bromuro de lobelina, dimorfolamina, hidroclicloruro de naloxona y similares; agentes terapéuticos de úlcera peptídica tales como bromuro de glicopirronio, proglumida, hidroclicloruro de cetraxato, cimetidina, espizofurona y similares; colagogos tales como ácido ursodesoxicólico, osalmida y similares; agentes urogenitales y del ano tal como hexamina, esparteína, dinoprost, hidroclicloruro de ritodrina, oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina y similares; agentes para enfermedades parasitarias de la piel tales como ácido salicílico, ciclopírox olamina, hidroclicloruro de coroonazol y similares; suavizantes de la piel tales como urea y similares; vitaminas tales como calcitriol, hidroclicloruro de tiamina, fosfato sódico de riboflavina, hidroclicloruro de piridoxina, nicotinamida, pantenol, ácido ascórbico y similares; preparados minerales tales como cloruro de calcio, yoduro de potasio, yoduro sódico y similares; fármacos hemostáticos tales como etamsilato y similares; agentes para enfermedades hepáticas tales como tiopronina y similares; agentes para la intoxicación habitual tales como cianamida y similares; agentes terapéuticos para la gota tales como colchicina, probenecid, sulfipirazona y similares; agentes diabéticos tales como tolbutamida, clorpropamida, glimidina sódica, glipuzol, hidroclicloruro de puformina, insulina y similares; antibióticos tales como bencilpenicilina de potasio, propicilina de potasio, cloxacilina sódica, ampicilina sódica, hidroclicloruro de bacampicilina, carbenicilina sódica, cefaloridina, cefoxitina sódica, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina, sulfato de canamicina, cicloserina y similares; agentes quimioterapéuticos tales como isocianuro, pirazinamida, etionamida y similares; narcóticos tales como hidroclicloruro de morfina, fosfato de codeína, hidroclicloruro de cocaína, hidroclicloruro de petidina, citrato de fentanilo y similares; y similares. Como sales farmacéuticamente aceptables de estos fármacos, pueden usarse no solo las sales mencionadas anteriormente sino también diversas sales, y también pueden usarse los fármacos en una forma libre.
- Como uno de los ejemplos típicos del fármaco en el preparado de absorción transdérmica de la presente invención, puede mencionarse el donepezilo o una sal del mismo (sal farmacológicamente aceptable). El donepezilo se refiere a una 1-bencil-4-(5,6-dimetoxiindanon-2-il)metilpiperidina. La capa adhesiva que contiene fármaco puede contener tanto donepezilo como una sal del mismo. Además, puede usarse una clase de sal de donepezilo, o dos o más clases de las mismas pueden usarse en combinación. Desde el aspecto de la fácil disponibilidad y similares, el donepezilo o una sal del mismo es preferiblemente donepezilo (forma libre de donepezilo).
- El contenido de donepezilo o una sal del mismo (cuando se usan en combinación, la cantidad total de los mismos) en la capa adhesiva que contiene fármaco es preferiblemente 0,5-20 % en peso, más preferiblemente 1-15 % en peso, más preferiblemente 2-10 % en peso, particularmente preferiblemente 2,5-7,5 % en peso, para asegurar la dispersabilidad en una capa adhesiva que contiene fármaco y buena absorbabilidad transdérmica, aunque la presente invención no se limita a ello.
- Una de las características de la presente invención es el uso de un ácido graso superior para mejorar la absorbabilidad transdérmica del donepezilo. El "ácido graso superior" en la presente memoria se usa como un componente separado del "éster de ácido graso superior" mencionado anteriormente.
- El ácido graso superior puede ser una cadena lineal o ramificada. Puede estar saturado o insaturado. El número de carbonos del ácido graso superior es preferiblemente no menos de 12, más preferiblemente no menos de 14, más preferiblemente no menos de 16, y preferiblemente no más de 30, más preferiblemente no más de 24, más preferiblemente no más de 20.
- Ejemplos del ácido graso superior saturado incluyen ácido cáprico (número de carbonos 10), ácido láurico (número de carbonos 12), ácido mirístico (número de carbonos 14), ácido palmítico (número de carbonos 16), ácido esteárico (número de carbonos 18), ácido isoesteárico (número de carbonos 18), ácido araquídico (número de carbonos 20), ácido behénico (número de carbonos 22), ácido lignocérico (número de carbonos 24), ácido cerótico (número de carbonos 26), ácido montánico (número de carbonos 28), ácido melísico (número de carbonos 30) y similares.
- Ejemplos del ácido graso superior insaturado incluyen ácido palmitoleico (número de carbonos 16), ácido oleico (número de carbonos 18), ácido linoleico (número de carbonos 18), ácido (9,12,15)-linolénico (número de carbonos 18), ácido (6,9,12)-linolénico (número de carbonos 18), ácido eleosteárico (número de carbonos 18) y similares.
- De estos, el ácido graso superior que es líquido a temperatura ambiente es preferible, más preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido oleico, ácido isoesteárico y ácido linoleico, además más preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido oleico, y ácido isoesteárico, particularmente preferiblemente ácido oleico.
- El contenido del ácido graso superior en una capa adhesiva que contiene fármaco es preferiblemente no menos de 0,1 moles, más preferiblemente no menos de 0,2 moles, más preferiblemente no menos de 0,3 moles, particularmente preferiblemente no menos de 0,5 moles, y preferiblemente no más de 5 moles, más preferiblemente no más de 3 moles, más preferiblemente no más de 2 moles, por 1 mol de donepezilo, aunque la presente invención no se limita a esto. Cuando la cantidad de ácido graso superior es demasiado pequeña, no puede obtenerse un efecto suficiente

de mejora de la absorbabilidad transdérmica. Por el contrario, cuando la cantidad de ácido graso superior es demasiado alta, la propiedad del preparado tal como la propiedad adhesiva y similares puede degradarse.

Para mejorar más la absorbabilidad transdérmica de un fármaco, la capa adhesiva que contiene fármaco contiene preferiblemente un disolvente éster.

- 5 Ejemplos del disolvente éster incluyen triacetina, éster de ácido graso de cadena media, un éster de ácido carboxílico polivalente y alcohol alifático monovalente, un éster de alcohol polihídrico y ácido graso monovalente, éster de carbonato y similares.

Ejemplos del éster de ácido graso de cadena media incluyen éster de monoalcohol de ácido graso de cadena media tales como 2-etilhexanoato de etilo, 2-etilhexanoato de cetilo y similares, triglicérido de cadena media y similares.

- 10 Ejemplos del triglicérido de cadena media incluyen triglicérido de ácido caprílico, triglicérido de ácido caproico y similares. Ejemplos de las grasas y aceites que contienen triglicérido de cadena media alta incluyen aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino y similares. Ejemplos del éster de ácido carboxílico polivalente y alcohol alifático monovalente incluyen éster de ácido sebácico tal como sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo y similares, y éster de ácido adipico tal como adipato de dietilo, adipato de diisopropilo y similares. Ejemplos del éster de alcohol polihídrico y ácido graso monovalente incluyen éster de ácido graso de etilenglicol y propilenglicol, y ejemplos del éster de carbonato incluyen carbonato de propileno y similares. De estos, 2-etilhexanoato de cetilo, triglicérido de cadena media, éster de ácido sebácico, éster de ácido adipico, éster de carbonato es preferible, adipato de diisopropilo o 2-etilhexanoato de cetilo es más preferible.

- 20 En la presente invención, además, es preferible añadir parafina líquida para ajustar la adhesividad o mejorar la propiedad de recubrimiento. En la presente invención, la parafina líquida se refiere a parafina que tiene una viscosidad cinemática a 40 °C de 0,001 a 100 cm²s⁻¹ (0,1-10.000 cSt) como se mide según la norma ASTM D-445. La parafina líquida es generalmente una mezcla de alcanos que es líquida a temperatura ambiente y tiene un número de carbonos de no menos de 20. Como parafina líquida, puede usarse preferiblemente un producto disponible comercialmente, particularmente, uno compatible con los estándares relacionados con el producto farmacéutico definidos en la farmacopea japonesa, la farmacopea de Estados Unidos y similares. Por ejemplo, la parafina líquida está disponible comercialmente por Sonneborn bajo el nombre comercial de "KAYDOL".

- El preparado de absorción transdérmica de la presente invención tiene un soporte provisto de una capa adhesiva que contiene fármaco. El soporte en la presente invención no está particularmente limitado, y puede usarse un soporte usado ampliamente en la técnica. Ejemplos del soporte incluyen tela tejida elástica o no elástica de polietileno, polipropileno y similares, tela no tejida; película de polietileno, polipropileno, copolímero de etileno acetato de vinilo, cloruro de vinilo, poliéster (p. ej., poli(tereftalato de etileno) (PET)) y similares; soportes espumados de uretano, poliuretano y similares; y similares. El soporte puede ser una estructura de capa individual o una estructura laminada. Además, para evitar la acumulación de electricidad estática, puede aplicarse un agente antiestático al soporte. Para lograr una buena propiedad de anclaje con una capa adhesiva, se usa preferiblemente una tela no tejida o tela tejida como soporte. El espesor del soporte es preferiblemente no menos de 10 µm, más preferiblemente no menos de 15 µm, preferiblemente no más de 100 µm, más preferiblemente no más de 50 µm para una película, y preferiblemente no menos de 50 µm, más preferiblemente no menos de 100 µm, preferiblemente no más de 2000 µm, más preferiblemente no más de 1000 µm para una lámina porosa tal como una tela tejida, tela no tejida, soporte espumado y similares.

- 40 El preparado de absorción transdérmica de la presente invención puede contener, como un componente opcional, tensioactivo, diluyente, antioxidante, agente suavizante, aroma, colorante y similares. Solo puede usarse una clase de estos componentes opcionales, o pueden usarse dos o más clases de los mismos en combinación.

- El tensioactivo puede ser cualquiera de tensioactivo aniónico, tensioactivo no iónico, tensioactivo catiónico y tensioactivo anfótero. Ejemplos del tensioactivo incluyen emulgente natural, jabón, éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de sorbitano, éter de alcohol superior de polioxietileno, alquilfenol de polioxietileno y similares.

- Los ejemplos del emulgente natural incluyen goma arábica, gelatina, tragacanto, lecitina, colesterol y similares. Los ejemplos del éster de ácido graso de polioxietilensorbitano incluyen polioxietileno de monooleilsorbitano y similares. Ejemplos del éster de ácido graso de glicerina incluyen derivados de aceite de ricino de polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, monoestearato de glicerol y similares. Ejemplos del éster de ácido graso de sorbitano incluyen monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano y similares. Como el éter de alcohol superior de polioxietileno, pueden mencionarse éter polioxietilencetílico, éter polioxietilendodecílico y similares. Ejemplos de otros tensioactivos incluyen alquilsulfato sódico (p. ej., laurilsulfato sódico, etc.), copolímero de polioxietileno polioxipropileno (p. ej., plurónicos, etc.), cloruro de cetiltrimetilamonio y similares.

Ejemplos del diluyente incluyen compuesto de silicio tal como anhídrido silícico, ácido silícico anhidro ligero, ácido silícico hidratado y similares, derivado de celulosa tal como etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares, polímero soluble en agua tal como poli(alcohol vinílico) y similares, compuestos

de aluminio tal como gel de hidróxido de aluminio seco, silicato de aluminio hidratado y similares, caolín, óxido de titanio y similares, y similares.

Ejemplos del antioxidante incluyen dibutilhidroxitolueno, ácido ascórbico, tocoferol, derivado de éster de tocoferol, butilhidroxianisol, 2-mercptobenzimidazol y similares.

- 5 El preparado de absorción transdérmica de la presente invención puede producirse por un método que incluye disolver o dispersar un fármaco, un elastómero termoplástico, éster de ácido graso superior y similares en un disolvente de disolución (p. ej., tolueno, tetrahidrofurano), preparar una disolución de recubrimiento para la formación de una capa adhesiva que contiene fármaco, aplicar la disolución de recubrimiento obtenida en un soporte, y después secar el mismo, es decir, el denominado método de disolución. La aplicación y el secado de la disolución de recubrimiento para la formación de una capa adhesiva puede realizarse por un medio bien conocido en el campo del preparado de absorción transdérmica. Alternativamente, también puede producirse por un método que incluye calentar y amasar en fusión un fármaco, un elastómero termoplástico y éster de ácido graso superior, y similares, ajustar una disolución de recubrimiento, aplicar la disolución de recubrimiento obtenida en un soporte, y después enfriar el mismo, es decir, el denominado método de fusión en caliente. La capa adhesiva que contiene fármaco después de secar en el método de disolución después de enfriar en el método de fusión en caliente es preferiblemente no menos de 10 g/m², más preferiblemente o menos de 20 g/m², más preferiblemente no menos de 30 g/m², y preferiblemente no más de 2000 g/m², más preferiblemente no más de 1000 g/m², más preferiblemente no más de 800 g/m².

- 20 También es posible montar un papel antiadherente en la capa adhesiva que contiene el fármaco del preparado de absorción transdérmica de la presente invención. Cuando se usa un papel antiadherente, el preparado de absorción transdérmica puede producirse también aplicando la disolución de recubrimiento mencionado anteriormente para la formación de una capa adhesiva a un papel antiadherente y secando al mismo para formar un papel antiadherente provisto de una capa adhesiva que contiene fármaco, y laminando un soporte en la capa adhesiva que contiene fármaco.

Ejemplo

- 25 La presente invención se explica en más detalle en lo siguiente en referencia a los ejemplos y ejemplos comparativos, que no se van a interpretar como limitantes. En lo siguiente, "partes" y "%" significa "partes en peso" y "% en peso", a menos que específicamente se indique lo contrario.

Ejemplos 1-3, ejemplo comparativo 1

- 30 Las cantidades descritas en la siguiente tabla 1 se mezclaron con calentamiento a 70 °C – 100 °C y se aplicaron a una película de PET tratada con silicona (papel antiadherente). Una película de PET (soporte) se laminó en la superficie de la capa adhesiva obtenida para dar una hoja laminada. La hoja laminada se cortó en un tamaño deseado para dar los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos 1-3 y el ejemplo comparativo 1.

Tabla 1

Reactivos	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 1
Elastómero: copolímero de estireno-isopreno-estireno (SIS5505: fabricado por JSR)	29,3	32,5	29,1	29,3
Parafina líquida (Kaydol: fabricado por Sonneborn)				68,3
Éster de ácido graso superior: miristato de octildodecilo	68,4	65,0	63,1	
Poliisobutileno: Oppanol B-50		1,4	4,9	
Escopolamina	2,3	1,1	2,9	2,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

- 35 Ejemplo experimental 1

- Usando los ejemplos 1-3, el ejemplo comparativo 1 y un preparado de absorción transdérmica que contiene escopolamina disponible comercialmente, Transderm SCOP (fabricado por Sandoz), se llevó a cabo la siguiente prueba de permeación transdérmica in vitro. Una piel abdominal de rata Wister macho (5 semanas de edad) se colocó en una celda de difusión de Franz vertical. Después, el preparado de absorción transdérmica se cortó en una forma circular con un diámetro de 1,0 cm, el papel antiadherente se despegó y el preparado de adhirió a la piel de rata en la celda de difusión (n=3). En el lado receptor, usando una disolución mixta de etanol-disolución salina (cantidad de etanol: 10 %), la cantidad de escopolamina que permeó a través de la piel de rata después de un tiempo dado se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) bajo las siguientes condiciones de medida:

Condiciones de HPLC

- 45 Sistema HPLC: cromatograma líquido de alto rendimiento (LC2010C) fabricado por Shimadzu Corporation

Columna: ODS, 4,6 mmφ x 15 cm, tamaño de partícula de relleno de 5 μm

Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil: disolución de ácido fosfórico acuoso al 0,1 %/metanol/acetonitrilo/SDS=4/1/5/0,01 (relación en peso)

Longitud de onda de detección: 271 nm

5 Flujo: 0,7 ml/min

La cantidad de permeación de escopolamina a las 24 h después de la adhesión se muestra en la Fig. 1. Además, la relación entre la tasa de permeación transdérmica de la escopolamina en la rata y el tiempo de adhesión en el ejemplo 3 y el preparado de absorción transdérmica que contiene escopolamina disponible comercialmente se muestra en la Fig. 2.

10 De la Fig. 1 y la Fig. 2, está claro que el preparado de absorción transdérmica de la presente invención muestra alta absorbabilidad transdérmica de escopolamina y mantiene una alta absorbabilidad durante 24 h. Para ser específico, en comparación con el preparado de absorción transdérmica del ejemplo comparativo 1, el preparado de absorción transdérmica del ejemplo 1 que tiene casi la misma concentración muestra una alta cantidad de permeación transdérmica. Se ha encontrado que la absorbabilidad transdérmica del preparado de absorción transdérmica del ejemplo comparativo 1 disminuye notablemente con el tiempo debido al almacenamiento. Como se muestra en la Fig. 2, el preparado de absorción transdérmica del ejemplo 3 mostró una tasa de permeación notablemente alta en comparación con el producto disponible comercialmente después de 3 h del comienzo de la prueba, y mantuvo una alta tasa de permeación después de 6 h hasta después de 24 h. También mostró un mayor valor de cantidad de permeación transdérmica de escopolamina acumulativa que el producto disponible comercialmente.

20 Ejemplos 4-5 (ejemplos de referencia)

Los materiales de partida descritos en la siguiente tabla 2 en las cantidades descritas en la tabla 2 se mezclaron con calentamiento a 80 °C – 105 °C y la mezcla se aplicó a una película de PET tratada con silicona (papel antiadherente). Una película de PET (soporte) se laminó en la superficie de la capa adhesiva obtenida para dar una hoja laminada. La hoja laminada se cortó a un tamaño deseado para dar los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos 4-5.

25 Ejemplos comparativos 2-4

Un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno ("JSR SIS5002", fabricado por JSR) y parafina líquida ("KAYDOL", fabricada por Sonneborn) en las cantidades descritas en la siguiente tabla 2 se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) para dar una disolución de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y similares. Después, una sal de ácido graso e hidrocloreto de donepezilo en las cantidades descritas en la siguiente tabla 2 se disolvieron en un disolvente éster y un disolvente alcohol para dar una disolución de sal de ácido graso y similares. La disolución obtenida del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y similares y la disolución de la sal de ácido graso y similares se mezclaron para dar una disolución de recubrimiento para la formación de la capa adhesiva. La disolución de recubrimiento obtenida para la formación de la capa adhesiva se aplicó a una película de PET tratada con silicona (papel antiadherente) de manera que la cantidad de la capa adhesiva que contiene fármaco es 300 g/m² después de secar. El papel antiadherente recubierto con la base adhesiva se secó en un horno a 80 °C durante 30 min, y una película de PET (soporte) se laminó en la superficie de la capa adhesiva obtenida para dar una hoja laminada. La hoja laminada se cortó a un tamaño deseado para dar los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos comparativos 2-4. El preparado de absorción transdérmica del ejemplo comparativo 4 que usa sal de acetato mostró cristalización y la formulación del fármaco fue un fracaso.

Tabla 2

Reactivos	Ejemplo 4*	Ejemplo 5*	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Elastómero: copolímero de estireno-isopreno-estireno	26,0	24,0	10,0	10,0	10,0
Parafina líquida	2,5	2,4	68,0	63,0	67,0
Éster de ácido graso superior: miristato de octildodecilo	40,7	38,3			
Ácido graso superior: ácido oleico	3,7	6,1			
Poliisobutileno: Oppanol B-50	0,6	0,6			
Sal de ácido graso: acetato sódico					1,0
Disolvente éster: Adipato de diisopropilo 2-etilhexanoato de cetilo	1,3 13,2	1,2 12,8	5,0	10,0	5,0
Agente de pegajosidad: Resina de terpeno	6,6	6,4			
Antioxidante: Dibutilhidroxitolueno	0,5	0,5			
Disolvente alcohol: Propilenglicol			12,0	12,0	12,0
Forma libre de donepezilo Hidrocloreto de donepezilo	5,0	7,7			
Total	100,0	100,0	5,0 100,0	5,0 100,0	5,0 100,0
Equivalente molar de (sal) ácido graso a donepezilo	1,0	1,0			1,0

*Ejemplo de referencia

Ejemplo experimental 2 (Ejemplo de referencia)

Usando los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos 4-5 y los ejemplos comparativos 2-4, se realizó la siguiente prueba de permeación transdérmica in vitro. Una piel abdominal de rata Wister macho (5 semanas de edad) se colocó en una celda de difusión de Franz vertical. Después, el preparado de absorción transdérmica se cortó en una forma circular con diámetro de 1,0 cm, el papel antiadherente se despegó y el preparado se adhirió a la piel de rata en la celda de difusión (n=3). En el lado receptor, usando una disolución mixta de etanol-disolución salina (cantidad de etanol: 10 %), la cantidad de donepezilo que permeó a través de la piel de rata después de un tiempo dado se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) bajo las siguientes condiciones de medida.

Condiciones de HPLC

Sistema HPLC: cromatograma líquido de alto rendimiento (LC2010C) fabricado por Shimadzu Corporation

Columna: ODS, 4,6 mmφ x 15 cm, 5 μm

Temperatura de la columna: 40 °C

Capa móvil: disolución de ácido fosfórico acuoso al 0,1 %/metanol/acetronitrilo/SDS=4/1/5/0,01 (relación de peso)

Longitud de onda de detección: 271 nm

Flujo: 0,7 ml/min

La cantidad de permeación de donepezilo a las 24 h después de la adhesión se muestra en la Fig. 3. Además, la relación entre la tasa de permeación transdérmica del donepezilo en la rata y el tiempo de adhesión en el preparado de absorción transdérmica que contiene donepezilo de los ejemplos 4, 5 se muestra en la Fig. 4.

Está claro a partir de la Fig. 3 y la Fig. 4 que el preparado de absorción transdérmica de la presente invención muestra alta absorbabilidad transdérmica de donepezilo y mantuvo alta absorbabilidad durante 3 días. Para ser específico, los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos 4-5 usando un éster de ácido graso superior y un ácido graso superior mostraron altas cantidades de permeación transdérmica de donepezilo en comparación al preparado de absorción transdérmica del ejemplo comparativo 3 usando una alta cantidad de adipato de diisopropilo, que se describe en el documento de patente 5, y el ejemplo comparativo 4 usando sal de acetato, que se describe en el documento de patente 6.

En el preparado de absorción transdérmica del ejemplo comparativo 4 que usaba una sal de ácido graso inferior (sal de acetato), se precipitó cristal desde la capa adhesiva que contenía fármaco, y la formulación del fármaco fue un fracaso. Dicha cristalización no se vio en los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos 4-5 usando un éster de ácido graso superior y ácido graso superior. También demuestra que un éster de ácido graso superior y ácido graso superior se usa de forma ventajosa para un preparado de absorción transdérmica que contiene donepezilo.

Ejemplo 6, ejemplos comparativos 5-6

Los materiales de partida descritos en la siguiente tabla 3 en las cantidades descritas en la tabla 3 se mezclaron con calentamiento a 80 °C – 110 °C y se aplicaron a una película de PET tratada con silicona (papel antiadherente). El paño de PET (soporte) se laminó en la superficie de la capa adhesiva obtenida para dar una hoja laminada. La hoja laminada se cortó en un tamaño deseado para dar los preparados de absorción transdérmica del ejemplo 6 y los ejemplos comparativos 5-6.

Ejemplos 7-8

Los materiales de partida descritos en la siguiente tabla 3 en las cantidades descritas en la tabla 3 se usaron para producir una disolución de tolueno, que se aplicó a una película de PET tratada con silicona (papel antiadherente) y se secó con un secador de aire caliente a 80 °C durante 30 min. El paño de PET (soporte) se laminó en la superficie de la capa adhesiva obtenida para dar una hoja laminada. La hoja laminada se cortó en un tamaño deseado para dar los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos 7-8.

Tabla 3

Reactivos	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6
Elastómero: Copolímero de estireno-isopreno-estireno SIS5505 (fabricado por JSR)	30,0	30,0	30,0	15,0	15,0
D1111 (fabricado por Kraton Polymers)				79,0	80,7
Parafina líquida (Kaydol: fabricado por Sonneborn)					
Éster de ácido graso superior:					
Miristato de octildodecilo	62,0	63,7	59,4		
Crotamitón	3,0	2,0	4,0	3,0	2,0
Ácido láctico		1,0	2,0		1,0
Dibutilhidroxitolueno	2,0	2,0	2,0		
Flurbiprofeno	3,0			3,0	
Diclofenaco epolamina		1,3	2,6		1,3
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ejemplo experimental 3

Usando los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos 6-8 y los ejemplos comparativos 5-6, Cinta Yakuban (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) como un producto de control del ejemplo 6 y el ejemplo comparativo 5, y Cinta Nabopal (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.) como un producto de control de los ejemplos 7-8 y el ejemplo comparativo 6, se realizó la siguiente prueba de permeación transdérmica in vitro. Una piel abdominal de rata Wister macho (5 semanas de edad) se colocó en una celda de difusión de Franz vertical. Después, el preparado de absorción transdérmica se cortó en una forma circular con diámetro de 1,0 cm, el papel antiadherente se despegó y el preparado se adhirió a la piel de rata en la celda de difusión (n=3). En el lado receptor, usando una disolución mixta de etanol-disolución salina (cantidad de etano: 10 %), la cantidad de donepezilo que permeó a través de la piel de rata después de un tiempo dado se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones de medida.

Condiciones de HPLC

Sistema HPLC: cromatograma líquido de alto rendimiento (LC2010C) fabricado por Shimadzu Corporation

Columna: ODS, 4,6 mmφ x 15 cm, 5 μm

15 Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil: disolución de acetato sódico acuoso al 0,1 %/acetonitrilo/SDS=7/3 (relación en peso)

Longitud de onda de detección: 254 nm

Flujo: 0,7 ml/min

20 Los resultados de medida (cantidad de permeación de flurbiprofeno o diclofenaco a las 24 h después de la adhesión: relación al producto de control como 100) se muestra en la Fig. 5.

De la Fig. 5, está claro que el preparado de absorción transdérmica de la presente invención muestra una mayor absorbabilidad transdérmica del fármaco que el producto de control disponible comercialmente. El preparado de absorción transdérmica del ejemplo 6 muestra mayor cantidad de permeación transdérmica que el preparado de absorción transdérmica del ejemplo comparativo 5, y los preparados de absorción transdérmica de los ejemplos 7-8 muestran mayores cantidades de permeación transdérmica que el preparado de absorción transdérmica del ejemplo comparativo 6. A partir de ahí está claro que el éster de ácido graso superior se usa de forma más ventajosa que la parafina líquida en estos preparados de absorción transdérmica que usan fármacos.

Aplicabilidad industrial

30 El preparado de absorción transdérmica de la presente invención muestra buena absorbabilidad transdérmica de fármacos, y es útil como un producto farmacéutico.

REIVINDICACIONES

1. Un preparado de absorción transdérmica que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene fármaco montada en el soporte, en donde la capa adhesiva que contiene fármaco comprende un elastómero termoplástico y un éster de ácido graso superior,
- 5 Un contenido del éster de ácido graso superior en la capa adhesiva que contiene fármaco no es menos de 100 partes en peso y no más de 300 partes en peso por 100 partes en peso del elastómero termoplástico,

En donde el elastómero termoplástico es un copolímero de bloque con base de estireno, y la capa adhesiva que contiene fármaco no contiene un agente de pegajosidad.
- 10 2. El preparado de absorción transdérmica según la reivindicación 1, en donde un ácido graso superior en el éster de ácido graso superior tiene un número de carbonos de no menos de 12 y no más de 30.
3. El preparado de absorción transdérmica según la reivindicación 1 o 2, en donde el copolímero de bloque con base de estireno es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.
4. El preparado de absorción transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la capa adhesiva que contiene fármaco comprende poliisobutileno.
- 15 5. El preparado de absorción transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la capa adhesiva que contiene fármaco comprende donepezilo o una sal del mismo como el fármaco.
6. El preparado de absorción transdérmica según la reivindicación 5, en donde la capa adhesiva que contiene fármaco comprende un ácido graso superior.
- 20 7. El preparado de absorción transdérmica según la reivindicación 6, en donde el ácido graso superior tiene un número de carbonos de no menos de 12 y no más de 30.
8. El preparado de absorción transdérmica según la reivindicación 6, en donde el ácido graso superior comprende ácido oleico.

Fig. 1

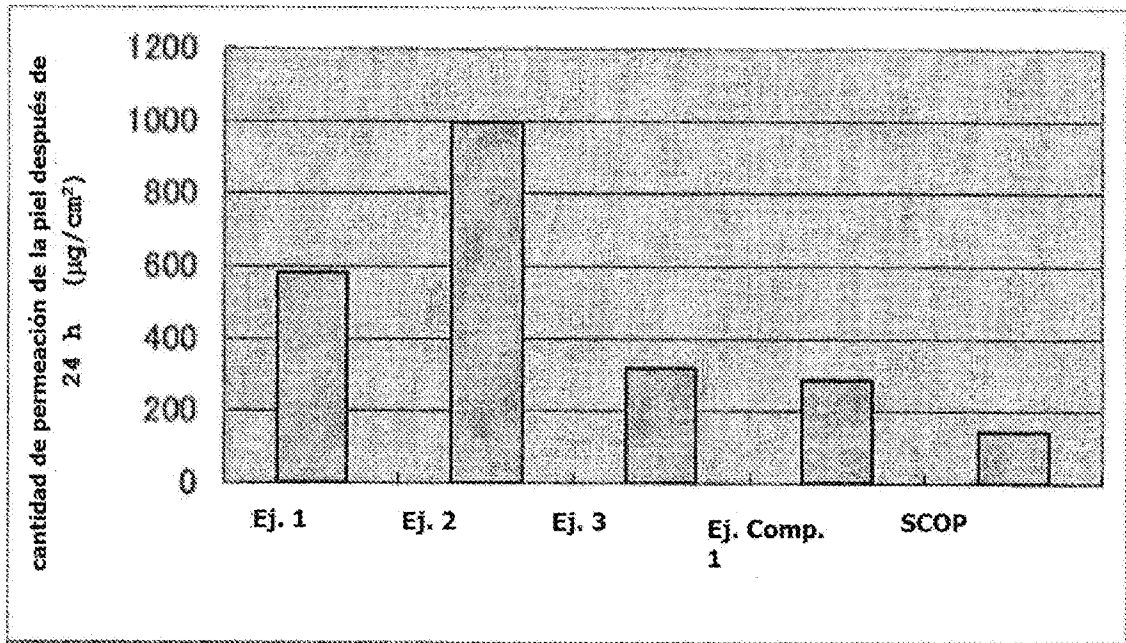


Fig. 2

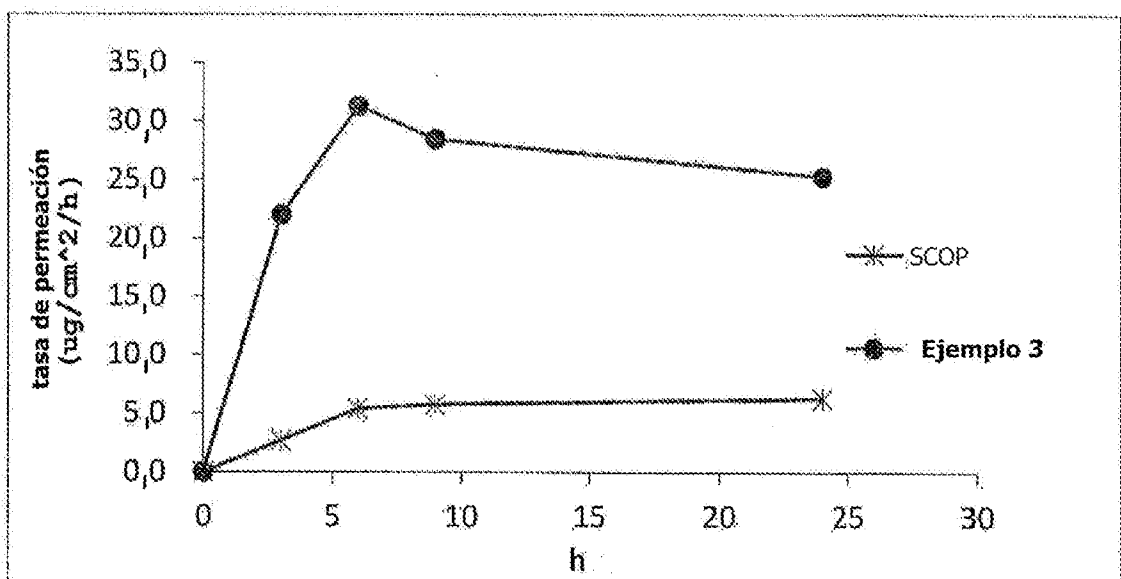


Fig. 3 (Ejemplo de referencia)

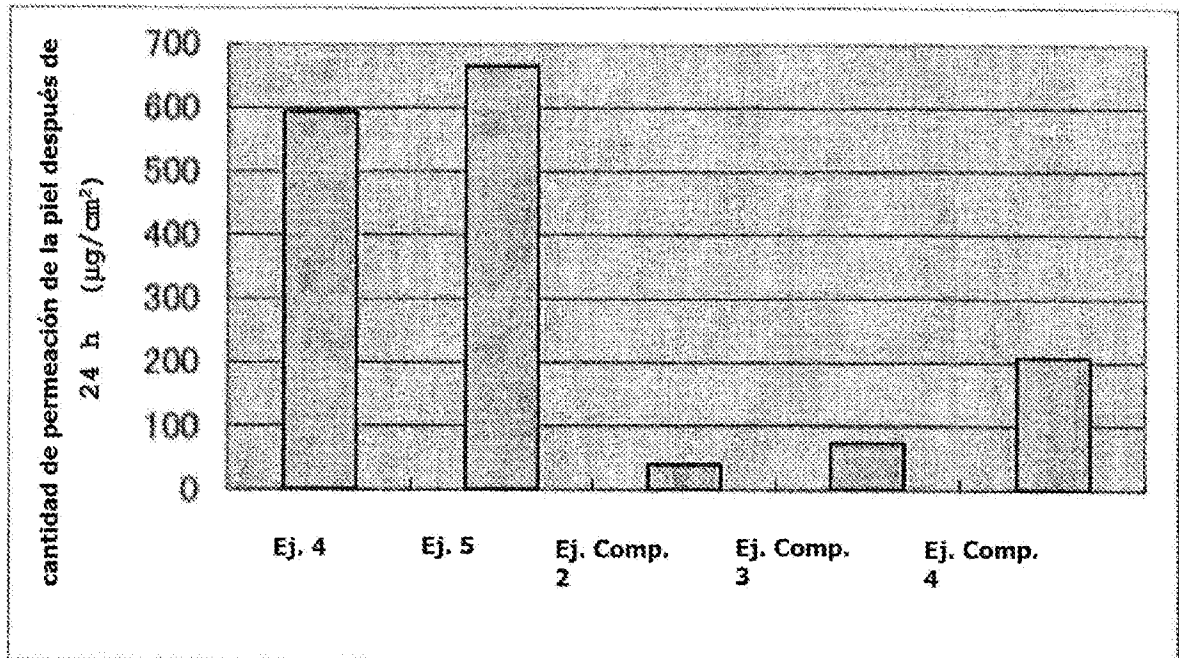


Fig. 4 (Ejemplo de referencia)

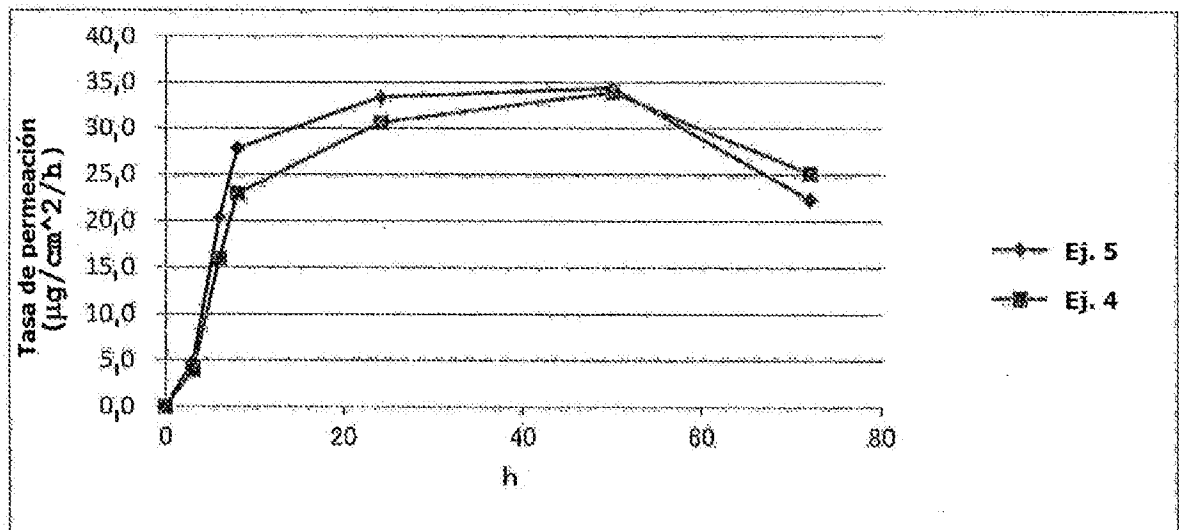


Fig. 5

