

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 827**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2019 PCT/US2019/028900**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019 WO19209940**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2019 E 19792500 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3784237**

54 Título: **Dispositivo de administración transdérmica de tetrabenazina**

30 Prioridad:
25.04.2018 US 201862662456 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2024

73 Titular/es:
**SHINKEI THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
303A College Road East
Princeton, New Jersey 08540, US**

72 Inventor/es:
**BORSADIA, SURESH;
PATEL, KALPANA y
TAN, HOCK S.**

74 Agente/Representante:
LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 968 827 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

Dispositivo de administración transdérmica de tetrabenazina

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio sobre la solicitud provisional estadounidense n.º 62/662.456, presentada el 25 de abril de 2018.

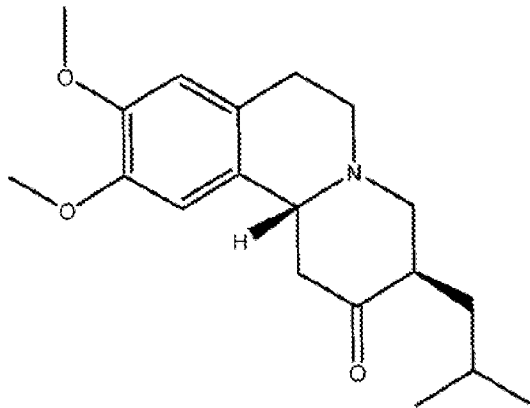
10 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

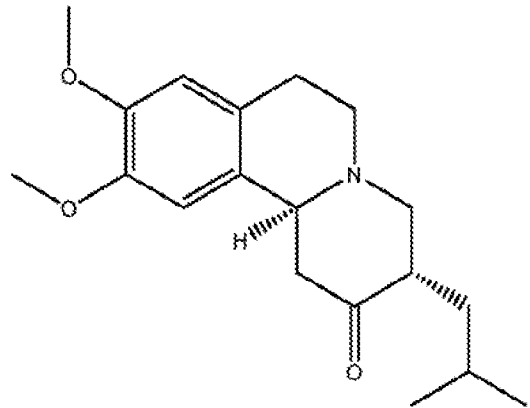
15 En diversas realizaciones, la presente invención se refiere generalmente a dispositivos de administración transdérmica que comprenden tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada, a composiciones farmacéuticas que comprenden tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada, a métodos de preparación de los mismos, y a métodos de uso de los mismos.

20 Antecedentes de la técnica

La tetrabenazina es un inhibidor del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos aprobó la tetrabenazina como Xenazine®, comprimidos para uso oral, indicados para el tratamiento de corea asociada con enfermedad de Huntington. El principio activo en comprimidos de Xenazine® es una mezcla racémica de (3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolizina-2-ona (a continuación en el presente documento "R,R-tetrabenazina") y (3S,11bS)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolizina-2-ona (a continuación en el presente documento "S,S-tetrabenazina").



(3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolizina-2-ona



(3S,11bS)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolizina-2-ona

30 En 2017, la FDA aprobó una tetrabenazina deuterada, deutetabenazina, como Austedo™, comprimidos para uso oral, que también está indicado para el tratamiento de corea asociada con enfermedad de Huntington. El principio activo en comprimidos de Austedo™ es una forma isotópica no radiactiva, estable sustituida con deuterio selectivamente de tetrabenazina en la que los seis átomos de hidrógeno en los dos grupos metilo unidos a O se han reemplazado con átomos de deuterio (es decir, -OCD₃ en lugar de restos -OCH₃). El principio activo en comprimidos de Austedo™ también es una mezcla racémica. El documento de patente estadounidense 2006/0078604 da a conocer sistemas de administración transdérmica de fármacos que comprenden adhesivo sensible a la presión.

40 Breve resumen de la invención

La FDA aprobó fichas técnicas para Xenazine® y Austedo™ que contienen cada una, una advertencia de caja negra contra riesgos potenciales de depresión y tendencias suicidas. Para ambos productos, la dosificación real debe monitorizarse y titularse. Por ejemplo, la ficha técnica de Xenazine® indica que para pacientes que requieren dosis por encima de 50 mg por día, a los pacientes se les debe genotipar la enzima que metaboliza el fármaco CYP2D6 para determinar si el paciente es un metabolizador lento (PM) o un metabolizador rápido (EM). Para metabolizadores lentos, la dosis diaria máxima puede ser sólo de 50 mg, con la dosis única máxima de 25 mg. Mientras que para metabolizadores rápidos o metabolizadores intermedios, la dosis diaria máxima es de 100 mg, con la dosis única máxima de 37,5 mg. De manera similar, la ficha técnica de Austedo™ también indica

que para los metabolizadores lentos, la dosis diaria máxima puede ser sólo de 36 mg, con dos dosis únicas de 18 mg.

5 A pesar de los avances recientes, la medicación con tetrabenazina/deutetabenazina sigue siendo complicada, lo que implica la titulación de la dosis para reducir potenciales efectos secundarios relacionados con la dosis. Por tanto, son necesarias formulaciones de tetrabenazina y opciones de dosificación novedosas.

10 En diversas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo de administración transdérmica según las reivindicaciones que comprende tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetabenazina). En diversas realizaciones, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, una composición de adhesivo) que comprende tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetabenazina). En diversas realizaciones, que no se reivindican, la presente invención proporciona además un método de preparación o uso de un dispositivo de administración transdérmica o una composición farmacéutica que comprende tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetabenazina).

15 Determinadas realizaciones de la presente invención se refieren a dispositivos de administración transdérmica. Normalmente, el dispositivo de administración transdérmica comprende una capa de soporte, una capa de fármaco que comprende un fármaco elegido de tetrabenazina, una tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % en peso de la capa de fármaco, y una capa de adhesivo, que define un área de superficie activa. El dispositivo de administración transdérmica se diseña generalmente para tener determinadas características de flujo, por ejemplo, cualquiera de las definidas en el presente documento. El área de superficie activa puede determinar la cantidad de fármaco administrado/suministrado. Normalmente, el área de superficie activa puede oscilar entre 20 aproximadamente 5 cm² y aproximadamente 300 cm², por ejemplo, aproximadamente 10 cm² y 25 aproximadamente 100 cm².

30 El dispositivo de administración transdérmica en el presente documento no está limitado a ningún diseño de parche específico. Por ejemplo, el dispositivo de administración transdérmica en el presente documento puede ser un parche de fármaco en adhesivo, parche de fármaco en depósito u otro diseño de parche. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede ser un parche de fármaco en adhesivo, por ejemplo, un parche de DIA de capa única. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede comprender más de una capa de fármaco, por ejemplo, dos o más capas de fármaco en adhesivo. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede ser un parche de fármaco en depósito, por ejemplo, la capa de fármaco es un depósito que comprende tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada.

40 La capa de fármaco puede comprender tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la capa de fármaco puede comprender tetrabenazina, por ejemplo, una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura. En algunas realizaciones, tetrabenazina (por ejemplo, una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura) es el único principio activo en la capa de fármaco. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la capa de fármaco puede comprender deutetabenazina, por ejemplo, una R,R-deutetabenazina sustancialmente pura. En algunas realizaciones, deutetabenazina (por ejemplo, una R,R-deutetabenazina sustancialmente pura) es el único principio activo en la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la capa de fármaco comprende tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas, en una cantidad de aproximadamente el 2 % a 45 aproximadamente el 30 % (por ejemplo, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, o cualquier intervalo entre los valores enumerados) en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones específicas, la capa de fármaco comprende tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas, en la cantidad de aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 8 %, 50 aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, o aproximadamente el 20 % en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la capa de fármaco puede incluir opcionalmente uno o más de otros componentes, por ejemplo, seleccionados de potenciadores de la permeación de la piel, humectantes, 55 plastificantes, antioxidantes, anti-irritantes, agentes formadores de gel, modificadores de la liberación de fármaco, disolventes, inhibidores de la cristalización, y principios activos adicionales. En algunas realizaciones, la capa de fármaco puede tener un peso de recubrimiento de aproximadamente 0,1 g/cm² a aproximadamente 0,90 g/cm² (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 g/cm² a aproximadamente 0,5 g/cm²) de área de superficie activa.

60 En algunas realizaciones, la capa de fármaco comprende tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas dispersa (por ejemplo, homogéneamente dispersa) en un adhesivo (por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión). Adhesivos sensibles a la presión se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión puede incluir un adhesivo de poliisobutileno (PIB), un 65 adhesivo de polímero de silicona (por ejemplo, Bio-7-4202), un adhesivo de copolímero de acrilato (por ejemplo, DuroTak 87-2287), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la

presión puede ser un adhesivo de acrilato no reactivo, por ejemplo, un adhesivo de acrilato que no tiene grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos, o un adhesivo de acrilato que no tiene grupos funcionales seleccionados de epoxi, -OH, -COOH, y combinaciones de los mismos.

- 5 La capa de adhesivo se formula normalmente de modo que el dispositivo de administración transdérmica pueda adherirse a la piel de un usuario durante un periodo de tiempo deseado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede adherirse de manera continua a la piel de un usuario durante aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, o aproximadamente 7 días o más.

Determinadas realizaciones de la presente invención también se refieren a una composición de adhesivo. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo comprende un fármaco elegido de tetrabenazina, tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetrabenzina), y combinaciones de las mismas en un adhesivo. En algunas realizaciones, el fármaco está homogéneamente disperso en el adhesivo (por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión). En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión puede ser un adhesivo de acrilato no reactivo, por ejemplo, un adhesivo de acrilato que no tiene grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos, o un adhesivo de acrilato que no tiene grupos funcionales seleccionados de epoxi, -OH, -COOH, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión comprende un adhesivo de poliisobutileno (PIB), un adhesivo de polímero de silicona, un adhesivo de copolímero de acrilato, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo comprende tetrabenazina (por ejemplo, una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura) en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % en peso de la composición de adhesivo. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo comprende deutetrabenzina (por ejemplo, una R,R-deutetrabenzina sustancialmente pura) en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % en peso de la composición de adhesivo. En algunas realizaciones, el principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 7 % en peso. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo está libre de un potenciador de la permeación, por ejemplo, libre de miristato de isopropilo. Sin embargo, en algunas realizaciones, la composición de adhesivo comprende además un potenciador de la permeación. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede comprender un antioxidante, por ejemplo, un antioxidante de galato, tal como galato de propilo. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede comprender un inhibidor de la cristalización, tal como un polímero de polivinilpirrolidona, un polímero de polivinilpirrolidona reticulado, un copolímero de polivinilpirrolidona, un polímero a base de celulosa, un polímero de ácido policarboxílico, un polimetacrilato, un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama (PVAc-PVCap-PEG), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones preferidas, la composición de adhesivo comprende un inhibidor de la cristalización que es un copolímero de metacrilato de butilo y metacrilato de metilo. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo comprende un inhibidor de la cristalización que es un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede adherirse de manera continua a la piel de un usuario durante un periodo de tiempo prolongado seleccionado de aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, o aproximadamente 7 días o más. La composición de adhesivo descrita en el presente documento puede usarse para un dispositivo de administración transdérmica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede incluir cualquiera de las composiciones de adhesivo descritas en el presente documento, una capa de soporte y un revestimiento desprendible.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una formulación para su uso en un método de administración por vía transdérmica de tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto.

En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona una formulación para su uso en un método de inhibir VMAT-2 en un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto.

En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona una formulación para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por la isoforma 2 del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto.

En algunas realizaciones específicas, la presente invención proporciona una formulación para su uso en un método de tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético en un sujeto (por ejemplo, sujeto humano)

que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende administrar por vía transdérmica una cantidad terapéuticamente eficaz de tetrabenazina y/o tetrabenazina deuterada al sujeto. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético es un trastorno del movimiento hiperkinético crónico. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético es corea asociada con enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía y/o un tic. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético es corea asociada con enfermedad de Huntington.

Breve descripción de los dibujos/figuras

La figura 1 presenta gráficos que muestran el flujo *in vitro* de tetrabenazina a través de la epidermis humana de un cadáver (negro) de matrices monolíticas de adhesivo Duro-Tak 87-2287 que contiene tetrabenazina en diferentes concentraciones (el 10 %, el 15 %, el 5 % y el 2,5 %).

La figura 2 presenta gráficos que muestran el flujo *in vitro* de tetrabenazina a través de la epidermis humana de cadáver de matrices monolíticas de una mezcla de adhesivo Duro-Tak 87-2287 y BIO-7-4202 en diferentes razones, incluyendo 5:95, 10:90, 25:75 y 50:50 (Duro-Tak 87-2287 con respecto a BIO-7-4202). Todas las matrices para esta figura contienen tetrabenazina al 10 %.

La figura 3 presenta gráficos que muestran el flujo *in vitro* de tetrabenazina a través de la epidermis humana de un cadáver de formulaciones de parche preparadas usando DuroTak 87-900A.

Descripción detallada de la invención

En diversas realizaciones, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas o dispositivos de administración transdérmica que comprenden tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetetrabenazina). Las composiciones farmacéuticas y los dispositivos de administración transdérmica proporcionan opciones novedosas para administración por vía transdérmica de tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada a un sujeto que lo necesita. No se ha demostrado previamente que la tetrabenazina y/o la tetrabenazina deuterada sean administrables a través de la vía transdérmica. Tal como se detalla en el presente documento, el inventor ha demostrado que el dispositivo de administración transdérmica y las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) pueden aplicarse a un sujeto para lograr un flujo terapéuticamente relevante y, por tanto, puede ser útil para el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos tales como trastorno del movimiento hiperkinético.

La administración transdérmica de tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada tal como se describe en el presente documento puede ofrecer muchas ventajas sobre la administración oral tradicional, tal como evitar un efecto de primer paso, proporcionar un perfil farmacocinético con una razón pico a valle baja, proporciona capacidad para una terapia de múltiples días de una única aplicación, evitar los efectos de los alimentos sobre la absorción, cesar la terapia retirando el parche si es necesario, y un cumplimiento terapéutico del paciente más sencillo, etc. Además, en comparación con dosis iguales de administración oral de tetrabenazina o deutetetrabenazina, la administración transdérmica tal como se describe en el presente documento puede disminuir la variación entre individuos en los niveles en plasma de tetrabenazina o deutetetrabenazina o un metabolito de las mismas y/o puede disminuir $C_{máx}$ (por ejemplo, en un 10 %, 40 %, 60 %, o más) de tetrabenazina o deutetetrabenazina o un metabolito de las mismas, por ejemplo, sin reducir también la eficacia terapéutica. Además, la administración transdérmica en el presente documento puede proporcionar niveles en plasma similares de tetrabenazina o deutetetrabenazina o un metabolito de las mismas cuando se administran dosis iguales a sujetos a los que se genotipa basándose en la expresión de CYP2D6 como metabolizador lento (PM), metabolizador intermedio (IM), o metabolizador rápido (EM). Estas ventajas pueden conducir en última instancia a una pauta posológica simplificada para tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetetrabenazina), por ejemplo, puede minimizarse o eliminarse la necesidad de realizar un análisis de genotipo, y/o reducirse los efectos secundarios relacionados con la dosis.

Dispositivo de administración transdérmica que comprende tetrabenazina

Determinadas realizaciones de la presente divulgación se refieren a un dispositivo de administración transdérmica que comprende tetrabenazina o una tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetetrabenazina). En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica comprende una capa de soporte; una capa de fármaco que comprende un fármaco elegido de tetrabenazina, una tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetetrabenazina), y combinaciones de las mismas, y una capa de adhesivo que define un área de superficie activa. En algunas realizaciones, el fármaco está en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica incluye una única capa de fármaco. En algunas realizaciones, el dispositivo de

administración transdérmica incluye más de una capa de fármaco. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica incluye una única capa de adhesivo. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica incluye más de una capa de adhesivo.

5 Pueden usarse diversos diseños de parche para el dispositivo de administración transdérmica en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede ser un parche de fármaco en adhesivo (DIA). En algunas realizaciones, el parche de DIA es un parche de una única capa, en el que la capa de fármaco y la capa de adhesivo son la misma capa, por ejemplo, el fármaco está homogéneamente disperso en el adhesivo. En algunas realizaciones, el parche de DIA es un parche de múltiples
10 capas. Por ejemplo, pueden incluirse en el parche dos capas de fármaco en adhesivo, que se separan opcionalmente mediante una membrana. En algunas realizaciones, las dos capas de DIA pueden tener diferentes características de liberación, por ejemplo, una de las capas es una capa de liberación inmediata mientras que la otra es una capa de liberación controlada. En algunas realizaciones, las dos capas de DIA pueden tener diferentes características de liberación, por ejemplo, una de las capas libera el fármaco relativamente rápido en un periodo de tiempo relativamente corto, mientras que la otra capa libera el fármaco durante un periodo de tiempo más sostenido.

También puede usarse un diseño de fármaco en depósito (DIR) para el dispositivo de administración transdérmica en el presente documento. En algunas realizaciones, la capa de fármaco y la capa de adhesivo
20 pueden ser dos capas independientes que se laminan entre sí o por separado, por ejemplo, mediante una membrana reguladora de la velocidad. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la capa de fármaco es una capa de depósito, tal como una matriz de fármacos, que se lamina con la capa de adhesivo.

También pueden usarse otros diseños de parche para el dispositivo de administración transdérmica en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede ser un parche activo, tal como un parche de iontoforesis. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede ser un parche mínimamente invasivo, tal como un parche a base de microagujas.
25

30 Normalmente, el dispositivo de administración transdérmica (por ejemplo, un parche de DIA) se soporta mediante una película de soporte impermeable, y la superficie del adhesivo se protege mediante un revestimiento desprendible. Pueden usarse diversos materiales como capa de soporte para el dispositivo de administración transdérmica en el presente documento. Normalmente, la capa de soporte es impermeable. Por ejemplo, la capa de soporte puede estar compuesta por películas poliméricas impermeables tales como películas de poliéster (PET) o polietileno (PE). En algunas realizaciones, la capa de soporte puede comprender un poliéster, tal como Scotchpak 9723, Scotchpak 9736 o Scotchpak 1012, una película de poliuretano, tal como Scotchpak 9701, o una película de polietileno, tal como CoTran 9720.
35

40 El revestimiento desprendible puede fabricarse en el tamaño deseado para la presente invención. El revestimiento desprendible puede estar compuesto por una película de poliéster recubierta con silicona o polímero fluorado. El revestimiento desprendible protege el dispositivo de administración transdérmica durante el almacenamiento y se retira antes de su uso. Los revestimientos desprendibles recubiertos con silicona incluyen los fabricados por Milan Corporation, Loparex Corporation y sistemas de administración de fármacos de 3M. Los revestimientos desprendibles recubiertos con polímero fluorado incluyen los fabricados y suministrados por sistemas de administración de fármacos 3M y Loparex. En algunas realizaciones, el revestimiento desprendible comprende ScotchPak 9744 o Scotchpak 1022 de 3M.
45

Los dispositivos de administración transdérmica (por ejemplo, parches de DIA) en el presente documento pueden tener diferentes tamaños (tamaños de parche) dependiendo de su aplicación. Normalmente, los tamaños de parche puede ser de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 300 cm² (por ejemplo, aproximadamente 5 cm², aproximadamente 10 cm², aproximadamente 20 cm², aproximadamente 30 cm², aproximadamente 40 cm², aproximadamente 50 cm², aproximadamente 60 cm², aproximadamente 80 cm², aproximadamente 100 cm², aproximadamente 120 cm², aproximadamente 150 cm², aproximadamente 200 cm² o cualquier intervalo entre los valores especificados), por ejemplo, de aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 100 cm².
50

55 Cuando se aplican los dispositivos de administración transdérmica (por ejemplo, parches de DIA) en el presente documento a la piel de un sujeto, toda la superficie del adhesivo puede entrar en contacto con la piel en teoría. Por tanto, el área de la superficie del adhesivo define un área de contacto con la piel donde el principio activo del dispositivo puede permear la piel, lo que también se denomina en el presente documento área de superficie activa. En algunas realizaciones, la superficie del adhesivo es la única superficie del dispositivo de administración transdérmica que está en contacto con la piel tras la aplicación, y el área de superficie activa es la misma que el área de la superficie del adhesivo. En algunas realizaciones, la superficie del adhesivo y una o más de otras superficies del dispositivo de administración transdérmica están en contacto con la piel tras la aplicación, y toda el área de contacto con la piel es el área de superficie activa.
60

65 El área de superficie activa puede determinar las dosis del fármaco que van a administrarse. Normalmente, el

5 área de superficie activa puede ser de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 300 cm² (por ejemplo, aproximadamente 5 cm², aproximadamente 10 cm², aproximadamente 20 cm², aproximadamente 30 cm², aproximadamente 40 cm², aproximadamente 50 cm², aproximadamente 60 cm², aproximadamente 80 cm², aproximadamente 100 cm², aproximadamente 120 cm², aproximadamente 150 cm², aproximadamente 200 cm² o cualquier intervalo entre los valores especificados), por ejemplo, de aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 100 cm².

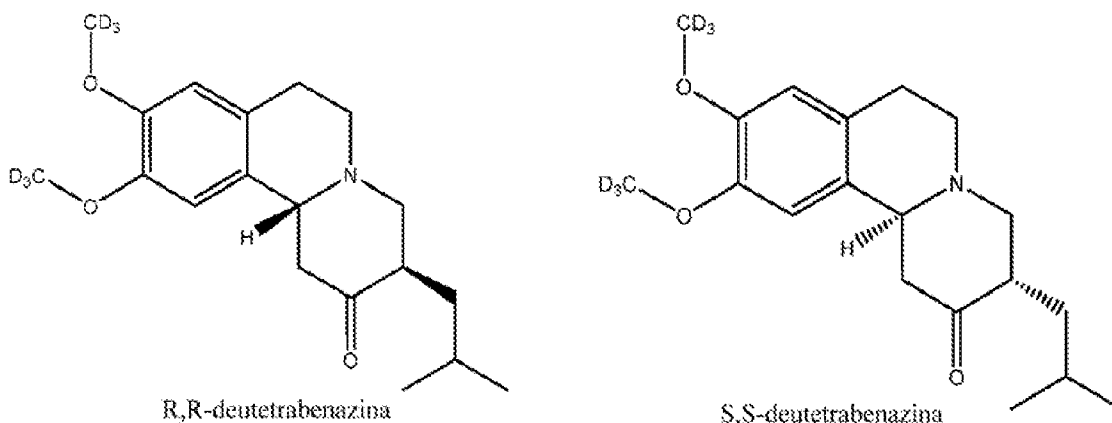
Capa de fármaco

10 Normalmente, la capa de fármaco comprende tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la capa de fármaco puede incluir opcionalmente uno o más de otros componentes, por ejemplo, seleccionados de potenciadores de la permeación de la piel, humectantes, plastificantes, antioxidantes, anti-irritantes, agentes formadores de gel, modificadores de la liberación de fármaco, disolventes, inhibidores de la cristalización, y principios activos adicionales. En algunas realizaciones, la capa de fármaco se ajusta de modo que el dispositivo de administración transdérmica logra las características de flujo de la piel descritas en el presente documento. Cabe señalar que las composiciones farmacéuticas usadas para la capa de fármaco en el presente documento también pueden ser una formulación novedosa, independiente del dispositivo de administración transdérmica y/o las características de flujo de la piel en el presente documento. Por tanto, algunas realizaciones de la presente divulgación también se refieren a tales composiciones farmacéuticas.

25 En algunas realizaciones, el fármaco en la capa de fármaco puede ser tetrabenazina. La tetrabenazina en el dispositivo de administración transdérmica descrito en el presente documento no está limitada a un enantiómero particular y puede estar en forma racémica, una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura (por ejemplo, con menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 %, o menos del 0,1 % del isómero S,S), una S,S-tetrabenazina sustancialmente pura (por ejemplo, con menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 %, o menos del 0,1 % del isómero R,R), o una mezcla de R,R-tetrabenazina y S,S-tetrabenazina en cualquier razón. En algunas realizaciones, la tetrabenazina en el dispositivo de administración transdérmica está en forma racémica. En algunas realizaciones, la tetrabenazina en el dispositivo de administración transdérmica es una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la tetrabenazina es el único fármaco en la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la tetrabenazina es el único fármaco en el dispositivo de administración transdérmica. En algunas realizaciones, la capa de fármaco y/o el dispositivo de administración transdérmica también puede incluir otros principios activos.

35 En algunas realizaciones, el fármaco en la capa de fármaco puede ser una tetrabenazina deuterada. Tal como se usa en el presente documento, una tetrabenazina deuterada se refiere a un compuesto que resulta de sustituir uno o más átomos de hidrógeno de tetrabenazina con deuterio de modo que cada posición sustituida tenga un contenido de deuterio por encima de la abundancia natural, es decir, la posición sustituida está enriquecida con deuterio. En algunas realizaciones, la tetrabenazina deuterada has al menos una posición con deuterio enriquecido en más del 10 % de deuterio, más del 50 % de deuterio, más del 90 % de deuterio, más del 95 % de deuterio o más del 98 % de deuterio. Un ejemplo preferido de tetrabenazina deuterada es deutetetrabenazina, cuya forma racémica es el principio activo en Austedo™, comprimidos. La tetrabenazina deuterada en el dispositivo de administración transdérmica descrito en el presente documento no está limitada a un enantiómero particular y puede estar en forma racémica, un isómero R,R sustancialmente puro, por ejemplo, R,R-deutetetrabenazina (véase a continuación), (por ejemplo, con menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 %, o menos del 0,1 % del isómero S,S), un isómero S,S sustancialmente puro, por ejemplo, S,S-deutetetrabenazina (véase a continuación), (por ejemplo, con menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 %, o menos del 0,1 % del isómero R,R), o una mezcla de isómero R,R e isómero S,S en cualquier razón. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica comprende deutetetrabenazina en forma racémica. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica comprende deutetetrabenazina como R,R-deutetetrabenazina sustancialmente pura. En algunas realizaciones, deutetetrabenazina es el único fármaco en la capa de fármaco. En algunas realizaciones, deutetetrabenazina es el único fármaco en el dispositivo de administración transdérmica. En algunas realizaciones, la capa de fármaco y/o el dispositivo de administración transdérmica también puede incluir otros principios activos.

55



El fármaco puede estar presente en la capa de fármaco del dispositivo de administración transdérmica en diversas cantidades. En algunas realizaciones, la capa de fármaco comprende tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas, en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % (por ejemplo, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, o cualquier intervalo entre los valores enumerados) en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones específicas, la capa de fármaco comprende tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas, en la cantidad de aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, o aproximadamente el 20 % en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas, sólo existe en la capa de fármaco (por ejemplo, en una capa de fármaco en adhesivo) del dispositivo de administración transdérmica.

El peso y grosor de la capa de fármaco pueden variar dependiendo de diferentes factores tales como concentración de fármaco y duración deseada de administración, etc. La capa de fármaco se diseña normalmente para la aplicación (por ejemplo, administración de tetrabenazina o deutetabenazina) durante un periodo de tiempo seleccionado de aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, y aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, la capa de fármaco puede tener un peso de recubrimiento de aproximadamente 0,01 g/cm² a aproximadamente 5 g/cm², por ejemplo, de aproximadamente 0,05 g/cm² a aproximadamente 5 g/cm², de aproximadamente 0,1 g/cm² a aproximadamente 5 g/cm², tal como de aproximadamente 0,05 g/cm² a aproximadamente 0,90 g/cm², de aproximadamente 0,1g/cm² a aproximadamente 0,90 g/cm² (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 g/cm² a aproximadamente 0,5 g/cm²) de área de superficie activa. En algunas realizaciones, la capa de fármaco puede tener un grosor de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 10 mm, tal como de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 3,5 mm (por ejemplo, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 3,5 mm). En algunas realizaciones, la capa de fármaco puede tener un grosor de aproximadamente 0,1 mil a aproximadamente 100 mil, tal como de aproximadamente 1 mil a aproximadamente 50 mil (por ejemplo, de aproximadamente 1 mil a aproximadamente 10 mil, o de aproximadamente 1,5 mil a aproximadamente 3,5 mil). Cabe señalar que 1 mil equivale a 0,0254 mm.

Los potenciadores de la permeación de la piel pueden mejorar la permeabilidad de la piel de tetrabenazina o tetrabenazina deuterada a través de la piel y pueden incluirse opcionalmente en la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la capa de fármaco está libre o sustancialmente libre de un potenciador de la permeación. Sin embargo, en algunas realizaciones, pueden incluirse diversos potenciadores de la permeación de la piel. Los potenciadores de la permeación de la piel útiles no limitativos incluyen, por ejemplo, sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, DMSO), azonas (por ejemplo, laurocapram), pirrolidonas (por ejemplo, 2-pirrolidona, 2P), alcoholes y alcanoles (por ejemplo, etanol o decanol), ésteres, glicoles (por ejemplo, propilenglicol (PG)), tensioactivos (por ejemplo, Tween 80), terpenos, y combinaciones de los mismos. Véase, por ejemplo, Williams *et al.*, *Adv Drug Deliv Rev.* 27;56(5):603-18 (2004). En algunas realizaciones, el potenciador de la permeación comprende uno o más compuestos elegidos de sulfóxidos, alcoholes, alcanoles, ésteres, glicoles y tensioactivos. En algunas realizaciones, el potenciador de la permeación comprende unos o más compuestos elegidos de dimetilsulfóxido (DMSO), alcohol oleico, oleato de oleilo, ácido oleico, ácido levulínico, otros ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, dipropilenglicol, etanol, y tensioactivos tales como Tween 80. El potenciador de la permeación de la piel se incluye normalmente en la cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 25 % en peso de la composición farmacéutica, por ejemplo, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, o cualquier intervalo entre los valores especificados, en peso de la composición

farmacéutica.

Otros excipientes adecuados útiles en la preparación de dispositivos de administración transdérmica tales como humectantes, plastificantes, antioxidantes, anti-irritantes, agentes formadores de gel, inhibidores de la cristalización, modificadores de la liberación de fármaco etc. pueden incluirse en la capa de fármaco (por ejemplo, una capa de fármaco en adhesivo) o de otra manera en el dispositivo de administración transdérmica en el presente documento. En algunas realizaciones, también puede(n) incluirse principio(s) activo(s) adicional(es) en la capa de fármaco o de otra manera en el dispositivo de administración transdérmica en el presente documento. Estos excipientes están dentro del conocimiento de los expertos en la técnica, y pueden hallarse, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, (7ª ed. 2012).

Capa de adhesivo

La capa de adhesivo puede ser la misma o una capa independiente de la capa de fármaco. En un parche de DIA típico, el fármaco está homogéneamente disperso en un adhesivo para formar una capa de fármaco en adhesivo. Otros diseños, tales como un parche de DIR, también pueden incluir una capa de adhesivo independiente de la capa de fármaco, por ejemplo, mediante una membrana. En algunas realizaciones, puede usarse más de una capa de adhesivo (por ejemplo, dos o más capas de fármaco en adhesivo) en el dispositivo de administración transdérmica.

La capa de adhesivo normalmente incluye un adhesivo sensible a la presión (PSA). Los PSA se conocen generalmente en la técnica. Véase, por ejemplo, Tan *et al.*, Pharm Sci & Tech Today, 2:60-69 (1999). Los PSA útiles no limitativos incluyen poliisobutilenos (PIB), polímeros de silicona, copolímeros de acrilato, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión comprende un adhesivo de poliisobutileno, un adhesivo de polímero de silicona, un adhesivo de copolímero de acrilato, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión comprende un adhesivo de copolímero de acrilato. Los copolímeros de acrilato útiles no limitativos incluyen, por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión acrílicos tales como un copolímero de poli(acrilato-acetato de vinilo), por ejemplo, Duro-Tak 87-2287, Duro-Tak 87-4098, Duro-Tak 87-4287 o Duro-Tak 87-2516, Duro-Tak 87-2852 o Duro-Tak 87-2194), que se fabrican por Henkel Adhesives. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión puede ser un adhesivo de acrilato no reactivo (por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tal como Duro-Tak 87-900A), por ejemplo, un adhesivo de acrilato que no tiene grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos, o un adhesivo de acrilato que no tiene grupos funcionales seleccionados de epoxi, -OH, -COOH, y combinaciones de los mismos. Los PIB son polímeros elastoméricos que se usan habitualmente en los PSA, tanto en polímeros de base primaria como en agentes de adhesividad. Los PIB son homopolímeros de isobutileno y presentan una estructura regular de una estructura principal de carbono-hidrógeno con sólo terminal insaturación regular. Los PIB útiles no limitativos incluyen los comercializados con el nombre comercial Oppanol de BASF. Sin embargo, en algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión no contiene un adhesivo a base de PIB. Los polímeros de silicona son un polidimetilsiloxano de alto peso molecular que contiene funcionalidad silanol residual (SiOH) en los extremos de las cadenas poliméricas. Los PSA de silicona útiles no limitativos para su uso en aplicaciones farmacéuticas incluyen los disponibles de Dow Corning Corporation, por ejemplo, con el nombre comercial de BIO-PSA, por ejemplo, BIO-7-4202. En algunas realizaciones, la capa de adhesivo es de aproximadamente 1,5 mil a aproximadamente 10 mil (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 mil a aproximadamente 2 mil) de grosor. Cabe señalar que 1 mil equivale a 0,0254 mm.

Pueden usarse uno o más adhesivos en la capa de adhesivo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la capa de adhesivo puede incluir una mezcla de un adhesivo de copolímero de acrilato (por ejemplo, Duro-Tak 87-2287) y un adhesivo de silicona (por ejemplo, BIO-7-4202) en diversas razones (por ejemplo, una razón de adhesivo de acrilato con respecto a adhesivo de silicona que oscila entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1). Tal como se detalla en la sección de Ejemplos, variar los componentes del adhesivo puede afectar a las características de flujo del dispositivo de administración transdérmica.

La capa de adhesivo se formula normalmente de modo que el dispositivo de administración transdérmica puede adherirse a la piel de un usuario durante un periodo de tiempo deseado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede adherirse de manera continua a la piel de un usuario durante aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, o aproximadamente 7 días o más.

Composición de adhesivo

En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona una composición de adhesivo que comprende un fármaco elegido de tetrabenazina, tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetrabenzina), y combinaciones de las mismas en un adhesivo. En algunas realizaciones, el fármaco está homogéneamente disperso en el adhesivo. El fármaco y adhesivos adecuados incluyen cualquiera de los descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede adherirse de manera continua a la piel de un usuario durante un periodo de tiempo prolongado seleccionado de aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, o aproximadamente 7 días o más.

En algunas realizaciones, el adhesivo es un adhesivo sensible a la presión. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión comprende un adhesivo de poliisobutileno (PIB), un adhesivo de polímero de silicona, un adhesivo de copolímero de acrilato, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión puede ser un adhesivo de acrilato no reactivo (por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tal como Duro-Tak 87-900A), por ejemplo, un adhesivo de acrilato que no tiene grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos, o un adhesivo de acrilato que no tiene grupos funcionales seleccionados de epoxi, -OH, -COOH, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión no incluye un adhesivo de poliisobutileno (PIB) y/o un adhesivo de polímero de silicona.

El fármaco en la composición de adhesivo es preferiblemente tetrabenazina o deutetrabenzina. En algunas realizaciones, el fármaco es tetrabenazina. En algunas realizaciones, la tetrabenazina es una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura. En algunas realizaciones, el fármaco es deutetrabenzina. En algunas realizaciones, la deutetrabenzina es una R,R-deutetrabenzina sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la tetrabenazina es el único principio activo en la composición de adhesivo. En algunas realizaciones, la deutetrabenzina es el único principio activo en la composición de adhesivo. En algunas realizaciones, la tetrabenazina o deutetrabenzina está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % (por ejemplo, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, o cualquier intervalo entre los valores enumerados) en peso de la composición de adhesivo. En algunas realizaciones específicas, la composición de adhesivo comprende tetrabenazina o deutetrabenzina en la cantidad de aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, o aproximadamente el 20 % en peso de la composición de adhesivo. En algunas realizaciones, el principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 7 % en peso.

En algunas realizaciones, la composición de adhesivo comprende además un potenciador de la permeación. Los potenciadores de la permeación adecuados incluyen cualquier de los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo está libre de un potenciador de la permeación. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo está libre de miristato de isopropilo.

En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede incluir opcionalmente uno o más componentes seleccionados de humectantes, plastificantes, antioxidantes, anti-irritantes, agentes formadores de gel, inhibidores de la cristalización, modificadores de la liberación de fármaco, y principios activos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede comprender un antioxidante, por ejemplo, un antioxidante de galato, tal como galato de propilo. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede comprender un inhibidor de la cristalización, tal como un polímero de polivinilpirrolidona, un polímero de polivinilpirrolidona reticulado, un copolímero de polivinilpirrolidona, un polímero a base de celulosa, un polímero de ácido policarboxílico, un polimetacrilato, un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama (PVAc-PVCap-PEG), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones preferidas, la composición de adhesivo comprende un inhibidor de la cristalización que es un copolímero de metacrilato de butilo y metacrilato de metilo. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo comprende un inhibidor de la cristalización que es un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama.

La composición de adhesivo puede incluirse en un dispositivo de administración transdérmica. Normalmente, tal dispositivo de administración transdérmica también incluye una capa de soporte y un revestimiento desprendible que protege la superficie del adhesivo antes de su uso. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede incluirse como capa de fármaco en cualquiera del dispositivo de administración transdérmica descrito en el presente documento.

Características de flujo de la piel

El dispositivo de administración transdérmica descrito en el presente documento proporciona preferiblemente determinadas características de flujo de la piel deseadas. Normalmente, el dispositivo de administración transdérmica puede administrar a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 0,1 mg/día/cm² a aproximadamente 5 mg/día/cm² (por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/día/cm², aproximadamente 0,2 mg/día/cm², aproximadamente 0,5 mg/día/cm², aproximadamente 1 mg/día/cm², aproximadamente 2 mg/día/cm², aproximadamente 5 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores especificados) del fármaco

(por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenzina), por ejemplo, a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado de aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, y aproximadamente 7 días. Sin embargo, en algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede administrar más de aproximadamente 5 mg/día/cm², por ejemplo, aproximadamente 8 mg/día/cm², aproximadamente 10 mg/día/cm², aproximadamente 15 mg/día/cm², aproximadamente 20 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados, del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenzina). En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede administrar menos de aproximadamente 0,1 mg/día/cm², tal como aproximadamente 0,01 mg/día/cm², aproximadamente 0,02 mg/día/cm², aproximadamente 0,05 mg/día/cm², aproximadamente 0,1 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados, del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenzina).

En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede administrar a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 0,1 mg/día/cm² a aproximadamente 1 mg/día/cm² (por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/día/cm², aproximadamente 0,2 mg/día/cm², aproximadamente 0,5 mg/día/cm², aproximadamente 1 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores especificados) del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenzina), por ejemplo, a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, y aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede administrar de aproximadamente 0,1 mg/día/cm² a aproximadamente 5 mg/día/cm² (por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/día/cm², aproximadamente 0,2 mg/día/cm², aproximadamente 0,5 mg/día/cm², aproximadamente 1 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores especificados) del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenzina), por ejemplo, a lo largo de un periodo de tiempo a lo largo de un periodo de más de 7 días. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica también puede administrar de aproximadamente 0,1 mg/día/cm² a aproximadamente 5 mg/día/cm² (por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/día/cm², aproximadamente 0,2 mg/día/cm², aproximadamente 0,5 mg/día/cm², aproximadamente 1 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores especificados) del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenzina), por ejemplo, a lo largo de un periodo de tiempo de menos de 24 horas tales como menos de 18 horas, menos de 12 horas, menos de 8 horas, o menos de 4 horas.

En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica comprende tetrabenazina, y el dispositivo de administración transdérmica proporciona una o más de las siguientes características de flujo de la piel cuando se someten a prueba *in vitro* usando piel humana de cadáver: a) una tetrabenazina acumulada permeada de aproximadamente 0,1 µg/cm² a aproximadamente 150 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 0,1 µg/cm², aproximadamente 0,5 µg/cm², aproximadamente 1 µg/cm², aproximadamente 5 µg/cm², aproximadamente 10 µg/cm², aproximadamente 15 µg/cm², aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², aproximadamente 75 µg/cm², aproximadamente 100 µg/cm², aproximadamente 125 µg/cm², aproximadamente 150 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 6 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa; b) una tetrabenazina acumulada permeada de aproximadamente 2 µg/cm² a aproximadamente 400 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 2 µg/cm², aproximadamente 5 µg/cm², aproximadamente 10 µg/cm², aproximadamente 15 µg/cm², aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², aproximadamente 100 µg/cm², aproximadamente 200 µg/cm², aproximadamente 300 µg/cm², aproximadamente 400 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 12 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa; y c) una tetrabenazina acumulada permeada de aproximadamente 5 µg/cm² a aproximadamente 1000 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 5 µg/cm², aproximadamente 10 µg/cm², aproximadamente 15 µg/cm², aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 25 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², aproximadamente 100 µg/cm², aproximadamente 200 µg/cm², aproximadamente 300 µg/cm², aproximadamente 400 µg/cm², aproximadamente 600 µg/cm², aproximadamente 800 µg/cm², aproximadamente 1000 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 24 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa. En algunas realizaciones, la tetrabenazina está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % (por ejemplo, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 %) en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la tetrabenazina está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, o cualquier intervalo entre los valores enumerados, en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la tetrabenazina es una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura.

En algunas realizaciones, la tetrabenazina está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 % en peso de la capa de fármaco, y el dispositivo de administración transdérmica proporciona una o más de las siguientes características de flujo de la piel cuando se someten a prueba *in vitro* usando piel humana de cadáver: a) una tetrabenazina acumulada permeada de aproximadamente 0,1 µg/cm² a aproximadamente 100 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 0,1 µg/cm², aproximadamente 0,5 µg/cm²,

- aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², aproximadamente 75 µg/cm², aproximadamente 100 µg/cm², aproximadamente 125 µg/cm², aproximadamente 150 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 6 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa; b) una tetrabenazina deuterada acumulada permeada de aproximadamente 2 µg/cm² a aproximadamente 400 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 2 µg/cm², aproximadamente 5 µg/cm², aproximadamente 10 µg/cm², aproximadamente 15 µg/cm², aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², aproximadamente 100 µg/cm², aproximadamente 200 µg/cm², aproximadamente 300 µg/cm², aproximadamente 400 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 12 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa; y c) una tetrabenazina deuterada acumulada permeada de aproximadamente 5 µg/cm² a aproximadamente 1000 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 5 µg/cm², aproximadamente 10 µg/cm², aproximadamente 15 µg/cm², aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 25 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², aproximadamente 100 µg/cm², aproximadamente 200 µg/cm², aproximadamente 300 µg/cm², aproximadamente 400 µg/cm², aproximadamente 600 µg/cm², aproximadamente 800 µg/cm², aproximadamente 1000 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 24 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa. En algunas realizaciones, la tetrabenazina deuterada está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % (por ejemplo, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 %) en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la tetrabenazina deuterada está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, o cualquier intervalo entre los valores enumerados, en peso de la capa de fármaco. En algunas realizaciones, la tetrabenazina deuterada es una R,R-deutetrabenazina sustancialmente pura.
- 25 Pueden prepararse dispositivos de administración transdérmica con las características de flujo anteriores por los expertos en la técnica en vista de la presente divulgación. También se ejemplifican preparaciones de unos pocos dispositivos de administración transdérmica en la sección de Ejemplos. El fármaco acumulado (tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas) permeado puede ajustarse, por ejemplo, variando la composición de la capa de fármaco (por ejemplo, concentración de fármaco, potenciador de la permeación, peso de recubrimiento, tipos de adhesivos, etc.).

Composiciones que contienen adhesivos no reactivos

- 35 Las composiciones que usan adhesivos no reactivos pueden proporcionar determinadas ventajas. Tal como se ilustra en la sección de Ejemplos, las formulaciones de tetrabenazina con adhesivos no reactivos pueden ser más estables en comparación con las correspondientes formulaciones con adhesivos que tienen grupos funcionales. Por ejemplo, cuando se usó un adhesivo no reactivo DuroTak 87-900A como polímero de matriz, que se entiende que es un copolímero de 2-EHA (acrilato de 2-etilhexilo) (aproximadamente el 45 % en peso basado en la composición de monómero), MA (acrilato de metilo) (aproximadamente el 35 % en peso basado en la composición de monómero) y t-OA (ter-octilacrilamida) (aproximadamente el 20 % en peso basado en la composición de monómero), se halló que la composición de adhesivo de tetrabenazina resultante era estable después de un almacenamiento en anaquel durante 4 semanas a 40 °C, sin cristales de fármaco observados y sin degradaciones del fármaco. En cambio, la composición de adhesivo de tetrabenazina formada usando un polímero de matriz de adhesivo más habitual, DuroTak 87-2287 (que contiene grupos funcionales epoxi e hidroxilo), o Duro-Tak 87-2677 (que contiene grupos funcionales ácido carboxílico), la formulación resultante mostró un color amarillento después del almacenamiento en anaquel durante 4 semanas a 40 °C, indicando inestabilidad del principio activo debido a la oxidación y/u otra degradación.

- 50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición de adhesivo que comprende un principio activo (o alternativamente denominado "fármaco") disperso (por ejemplo, homogéneamente disperso o disuelto) en un adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo, en la que el principio activo se selecciona de tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas. A menos que el contexto indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el principio activo puede existir de manera predominante (por ejemplo, al menos el 80 %, al menos el 90 %, o al menos el 95 % en peso) en su forma de base libre, por ejemplo, como base de tetrabenazina, base de deutetrabenazina, etc. El adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo está normalmente presente en una cantidad de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 97 % (por ejemplo, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 97 %, o cualquier intervalo entre los valores enumerados) en peso de la composición de adhesivo.

- 65 Los adhesivos sensibles a la presión de acrilato no reactivos útiles para realizaciones de la presente divulgación incluyen los vendidos por Henkel, por ejemplo, con el nombre de producto DuroTak 87-900A. La patente estadounidense n.º 9.056.060 también describe adhesivos sensibles a la presión de acrilato no reactivos, que pueden usarse para realizaciones de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo no tiene grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo no tiene grupos funcionales seleccionados de epoxi, -OH, -COOH, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo es un copolímero de acrilato de alquilo sin grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos o sin grupos funcionales seleccionados de epoxi, -OH, -COOH, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo puede ser un copolímero de monómeros que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en acrilatos de alquilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo puede ser un copolímero derivado de monómeros que consiste en acrilatos de alquilo, por ejemplo, un copolímero derivado de un monómero de acrilato de alquilo C₂-C₁₈ (preferiblemente acrilato de alquilo C₄-C₁₀ de cadena ramificada o lineal) y un monómero de acrilato de metilo, más preferiblemente, un copolímero derivado de un monómero de acrilato de hexiletilo (por ejemplo, acrilato de 2-etilhexilo) y un monómero de acrilato de metilo. En algunas realizaciones, el copolímero de acrilato de alquilo es un copolímero de acrilato de hexiletilo (por ejemplo, acrilato de 2-etilhexilo) y acrilato de metilo, y opcionalmente otro(s) monómero(s) sin grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos, tales como grupos -OH, -COOH. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo puede ser un copolímero derivado de monómeros que incluyen acrilatos de alquilo y otros monómeros sin grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos, tales como grupos -OH, -COOH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo puede ser un copolímero derivado de un monómero de acrilato de hexiletilo (por ejemplo, acrilato de 2-etilhexilo), un monómero de acrilato de metilo, y uno o más monómeros sin grupos funcionales que contienen restos de hidrógeno reactivos, tales como grupos -OH, -COOH, tales como monómeros de acrilamida (por ejemplo, terc-octilacrilamida, dimetilacrilamida, isopropilacrilamida, o vinilacetamida). Tal como se usan en el presente documento, los grupos NH de amida o NH₂ de amida no deben considerarse como restos de hidrógeno reactivos. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo puede ser un copolímero derivado de un monómero de acrilato de alquilo C₂-C₁₈ (preferiblemente acrilato de alquilo C₄-C₁₀ de cadena ramificada o lineal), un monómero de acrilato de metilo, y uno o más monómeros de acrilamida (por ejemplo, terc-octilacrilamida) sin grupos funcionales seleccionados de grupo epoxi, -OH, -COOH, y combinaciones de los mismos. Los porcentajes en peso de los monómeros pueden variar, por ejemplo, en algunas realizaciones, el porcentaje de los monómeros del adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo puede ser el siguiente: el porcentaje del monómero de acrilato de alquilo C₂-C₁₈ (preferiblemente acrilato de alquilo C₄-C₁₀ de cadena ramificada o lineal, tal como acrilato de 2-etilhexilo) puede ser de aproximadamente el 45 % en peso, el porcentaje del monómero de acrilato de metilo puede ser de aproximadamente el 35 % en peso, y el porcentaje del monómero del uno o más monómeros de acrilamida (por ejemplo, terc-octilacrilamida) puede ser de aproximadamente el 20 % en peso.

El adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo normalmente no incluye acetato de vinilo. El adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo normalmente tampoco incluye un agente reticulante. El adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo normalmente puede tener diversas viscosidades. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo puede tener una viscosidad de aproximadamente 1.500 cP a aproximadamente 20.000 cP, más preferiblemente, de aproximadamente 1.500 cP a aproximadamente 10.000 cP, tal como de aproximadamente 1.800 cP, aproximadamente 5.000 cP, aproximadamente 10.000 cP, o intervalos entre los valores enumerados. Cabe señalar que 1 centipoise equivale a 1 mPa.s. En algunas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo puede seleccionarse de modo que la composición de adhesivo puede adherirse de manera continua a la piel de un usuario durante aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, o aproximadamente 7 días o más.

En algunas formulaciones, la adición de un potenciador de la permeación puede provocar degradaciones significativas del principio activo (por ejemplo, tetrabenazina) en la formulación de parche. Por tanto, en algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede estar libre o sustancialmente libre de un potenciador de la permeación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición de adhesivo en el presente documento puede estar libre de un potenciador de la permeación. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo en el presente documento puede estar libre de un potenciador de permeación seleccionad de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres grasos y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo en el presente documento puede estar libre de miristato de isopropilo. Sin embargo, debe entenderse que en algunos casos, pueden añadirse potenciadores de la permeación a las composiciones de adhesivo, por ejemplo, en una cantidad que no provoque degradación significativa del principio activo.

Normalmente se incluyen antioxidantes en la composición de adhesivo en el presente documento. Por ejemplo, pueden añadirse antioxidantes para reducir el grado de degradación del principio activo. Sin embargo, inesperadamente, se halló que algunos antioxidantes funcionan mejor que otros en la protección de la tetrabenazina de la degradación. Por ejemplo, se hallaron composiciones de adhesivo que contienen un antioxidante de galato (por ejemplo, galato de propilo en los ejemplos) que era estable en anaquel. En cualquiera de las realizaciones en el presente documento, estable en anaquel, estable en almacenamiento o estable

después de almacenamiento en anaquel, y similares, puede significar un dispositivo o una composición sometidos a prueba, después de un almacenamiento en anaquel a 40 ° durante 4 semanas, (1) el análisis de HPLC muestra que el dispositivo o la composición sometidos a prueba está libre o sustancialmente libre (por ejemplo, menos del 1 %, menos del 0,5 %, menos del 0,05 %, o no detectado mediante HPLC) de uno o más (preferiblemente todos) compuestos degradantes seleccionados de m TBZ01, TBZ02 y TBZ04; y/o (2) no se observaron cristales de fármaco (por ejemplo, no se observaron visualmente). En algunas realizaciones, todos los compuestos degradantes TBZ01, TBZ02, y TBZ04 no se detectan mediante HPLC o por debajo del límite para la cuantificación en un dispositivo o una composición estables en anaquel en el presente documento después del almacenamiento en anaquel a 40 ° durante 4 semanas. Condiciones a modo de ejemplo para el análisis de HPLC y los tiempos de retención de TBZ01, TBZ02 y TBZ04 se muestran en el ejemplo 5. Sin embargo, cuando no se usa antioxidante o el antioxidante añadido es BHT, se formaron compuestos degradantes (incluyendo TBZ01, TBZ02 y TBZ04). En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede comprender un antioxidante de galato. En algunas realizaciones preferidas, la composición de adhesivo puede comprender galato de propilo. En algunas realizaciones preferidas, galato de propilo es el único antioxidante en la composición de adhesivo. En algunas realizaciones, pueden usarse otros antioxidantes en combinación con el galato de propilo. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo también puede incluir galato de propilo, ácido cítrico, ácido ascórbico, vitamina E o acetato de tocoferol, o una combinación de los mismos, como antioxidante. Cuando está presente, el antioxidante, tal como galato de propilo, está presente normalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,5 % (por ejemplo, aproximadamente el 0,01 %, aproximadamente el 0,02 %, aproximadamente el 0,03 %, aproximadamente el 0,04 %, aproximadamente el 0,05 %) en peso de la composición de adhesivo.

El principio activo está presente normalmente en la composición de adhesivo en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % en peso. Preferiblemente, en algunas realizaciones, el principio activo puede estar presente en la composición de adhesivo en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % en peso, tal como de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 7 % en peso. La tetrabenazina en las composiciones de adhesivo en el presente documento no está limitada a un enantiómero particular y puede estar en forma racémica, una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura (por ejemplo, con menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 %, o menos del 0,1 % del isómero S,S), una S,S-tetrabenazina sustancialmente pura (por ejemplo, con menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 %, o menos del 0,1 % del isómero R,R), o una mezcla de R,R-tetrabenazina y S,S-tetrabenazina en cualquier razón. De manera similar, la tetrabenazina deuterada en las composiciones de adhesivo descritas en el presente documento no está limitada a un enantiómero particular y puede estar en forma racémica, un isómero R,R sustancialmente puro, por ejemplo, R,R-deutetrabenazina, (por ejemplo, con menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 %, o menos del 0,1 % del isómero S,S), un isómero S,S sustancialmente puro, por ejemplo, S,S-deutetrabenazina, (por ejemplo, con menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 1 %, o menos del 0,1 % del isómero R,R), o una mezcla de isómero R,R e isómero S,S en cualquier razón. En algunas realizaciones, el único principio activo en la composición de adhesivo es tetrabenazina, tal como un isómero R,R sustancialmente puro de tetrabenazina. En algunas realizaciones, el único principio activo en la composición de adhesivo es deutetrabenazina, tal como un isómero R,R sustancialmente puro de deutetrabenazina. En algunas realizaciones, las composiciones de adhesivo también pueden incluir otros principios activos, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento.

Normalmente, también se incluye un inhibidor de la cristalización en la composición de adhesivo para impedir la formación de cristales de fármaco tras el almacenamiento. Tales cristales de fármaco podrían retardar la permeación en la piel de tales composiciones de adhesivo. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede incluir un inhibidor de la cristalización en una cantidad eficaz para impedir la formación de cristales de fármaco después del almacenamiento en anaquel durante dos semanas a temperatura ambiental. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo puede incluir un inhibidor de la cristalización seleccionado de un polímero de polivinilpirrolidona (por ejemplo, Kollidon K30 o K90F (fabricados por BASF), Plasdane K20/32 o Plasdane K90 (fabricados por Ashland Chemical)), un polímero de polivinilpirrolidona reticulado (por ejemplo, Kollidon CL), un copolímero de polivinilpirrolidona (por ejemplo, copovidona Plasdane S-630 (Ashland)), un polímero a base de celulosa (por ejemplo, hidroxilpropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa), un polímero de ácido policarboxílico (por ejemplo, Cabopol (fabricado por Lubrizol)), un polimetacrilato (por ejemplo, Plastoid B, Eudragit E100, Eudragit L100-55 (fabricados por Evonik)), un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama (PVAc-PVCap-PEG) (por ejemplo, Soluplus (BASF), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la cristalización no es Kollidon VA64 (BASF).

En algunas realizaciones preferidas, la composición de adhesivo puede incluir un inhibidor de la cristalización seleccionado de un polimetacrilato (por ejemplo, Plastoid B (copolímero de metacrilato de butilo y metacrilato de metilo), Eudragit E100, Eudragit L100-55 (fabricados por Evonik)), un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama (PVAc-PVCap-PEG) (por ejemplo, Soluplus (BASF), y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, En algunas realizaciones específicas, la composición de adhesivo incluye un copolímero de metacrilato de butilo y metacrilato de metilo, tal como un polímero con el nombre comercial Plastoid B, fabricado por Evonik. En algunas realizaciones específicas, la composición de adhesivo

incluye un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama, tal como a polímero con el nombre comercial Soluplus, fabricado por BASF. El inhibidor de la cristalización, cuando está presente en la composición de adhesivo, normalmente está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso, tal como aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, en peso, o cualquier intervalo entre el valor enumerado.

En algunas realizaciones específicas, la presente invención proporciona composiciones de adhesivo con los siguientes componentes:

Componente	Porcentaje en peso (seco)		
	Típico	Preferido	Más preferido
Principio activo (por ejemplo, base de tetrabenazina)	2-10 %	5-10 %	5-7 % (por ejemplo, el 6,8 %, el 7,1 %)
Adhesivo (PSA) (por ejemplo, Duro-Tak 87-900A)	50-97 %	60-95 %	65-95 % (por ejemplo, el 72,9 %, el 92,5 %)
Antioxidantes (por ejemplo, galato de propilo)	0-1 %	0,001-0,5 %	0,01-0,1 % (por ejemplo, el 0,05 %)
Inhibidores de la cristalización (por ejemplo, Plastoid B, Soluplus)	0-40 %	10-40 %	15-30 % (por ejemplo, el 20 %, el 19,3 %)

Los valores numéricos en la table deben entenderse como precedidos por el término "aproximadamente". Opcionalmente pueden incluirse otros componentes. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo está libre de un potenciador de la permeación. En algunas realizaciones, la composición de adhesivo está libre de miristato de isopropilo. Los principios activos, adhesivos (por ejemplo, adhesivo de acrilato no reactivo), antioxidantes e inhibidores de la cristalización adecuados incluyen los descritos en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, el principio activo es base de tetrabenazina (por ejemplo, un isómero R,R sustancialmente puro), el adhesivo es un polímero de acrilato, tal como adhesivo de acrilato no reactivo, preferiblemente, un copolímero de acrilato de hexiletilo y acrilato de metilo, tal como Duro-Tak 87-900A, el antioxidante es preferiblemente galato de propilo, y el inhibidor de la cristalización es preferiblemente un copolímero de metacrilato de butilo y metacrilato de metilo o un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama. En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un método de preparación de una composición de adhesivo (por ejemplo, descrita en el presente documento). En algunas realizaciones, el método que comprende mezclar un principio activo (por ejemplo, base de tetrabenazina), un adhesivo, opcionalmente un antioxidante, opcionalmente un inhibidor de la cristalización, en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, etc.) para formar una composición de adhesivo húmeda. Las cantidades adecuadas y los principios activos, adhesivos, antioxidantes, inhibidores de la cristalización adecuados incluyen cualquiera de los descritos y preferidos en el presente documento, por ejemplo, comentados en este párrafo y los 10 párrafos anteriores. Otros componentes opcionales y cantidades de los mismos también se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente someter a colada la composición de adhesivo húmeda sobre una capa de soporte. En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente secar la composición de adhesivo húmeda. Los productos producidos mediante los métodos en el presente documento también son composiciones novedosas.

La composición de adhesivo (por ejemplo, la composición de adhesivo con un adhesivo de acrilato no reactivo descrito en el presente documento) se incluye normalmente en un dispositivo de administración transdérmica, por ejemplo, como capa de fármaco o capa de fármaco en adhesivo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un dispositivo de administración transdérmica, que incluye una capa de soporte, cualquiera de la composición de adhesivo descrita en el presente documento (por ejemplo, la composición de adhesivo con un adhesivo de acrilato no reactivo descrito en el presente documento como capa de fármaco o capa de fármaco en adhesivo), y un revestimiento desprendible. El dispositivo de administración transdérmica puede cortarse en diferentes tamaños según se desee, lo que es normalmente de aproximadamente 10 cm² a aproximadamente 100 cm². Otros diseños de parche se describen en el presente documento. Preferiblemente, el dispositivo de administración transdérmica (y/o la composición de adhesivo, por ejemplo, con un adhesivo de acrilato no reactivo descrito en el presente documento) en el presente documento es estable en almacenamiento (o alternativamente denominado estable en anaquel), por ejemplo, sin cristales de fármaco observados después del almacenamiento en anaquel a 40 °C durante 4 semanas, y/o sin degradación del fármaco observada mediante HPLC después del almacenamiento en anaquel a 40 °C durante 4 semanas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica (y/o la composición de adhesivo, por ejemplo, con un adhesivo de acrilato no reactivo descrito en el presente documento) en el presente documento puede ser estable en almacenamiento durante 4 semanas o más, 8 semanas o más, 12 semanas o más, 16 semanas o más, 6 meses o más, 12 meses o más, etc.

Normalmente, el dispositivo de administración transdérmica (y/o la composición de adhesivo) en el presente

documento también puede configurarse para lograr una permeabilidad en la piel deseada del principio activo (por ejemplo, tetrabenazina o deutetabenazina). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica (por ejemplo, que comprende la composición de adhesivo con un adhesivo de acrilato no reactivo descrito en el presente documento) puede administrar a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 0,01 mg/día/cm² a aproximadamente 5 mg/día/cm² (por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/día/cm², aproximadamente 0,02 mg/día/cm², aproximadamente 0,05 mg/día/cm², aproximadamente 0,1 mg/día/cm², aproximadamente 0,2 mg/día/cm², aproximadamente 0,5 mg/día/cm², aproximadamente 1 mg/día/cm², aproximadamente 2 mg/día/cm², aproximadamente 5 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores especificados) del principio activo (por ejemplo, tetrabenazina o deutetabenazina), por ejemplo, a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado de aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, y aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica (por ejemplo, que comprende la composición de adhesivo con un adhesivo de acrilato no reactivo descrito en el presente documento) puede administrar más de aproximadamente 5 mg/día/cm², por ejemplo, aproximadamente 8 mg/día/cm², aproximadamente 10 mg/día/cm², aproximadamente 15 mg/día/cm², aproximadamente 20 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados, del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetabenazina). En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica (por ejemplo, que comprende la composición de adhesivo con un adhesivo de acrilato no reactivo descrito en el presente documento) puede administrar menos de aproximadamente 0,1 mg/día/cm², tal como aproximadamente 0,01 mg/día/cm², aproximadamente 0,02 mg/día/cm², aproximadamente 0,05 mg/día/cm², aproximadamente 0,1 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados, del principio activo (por ejemplo, tetrabenazina o deutetabenazina).

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición de adhesivo del dispositivo de administración transdérmica comprende de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 7 %) de tetrabenazina, el dispositivo de administración transdérmica (por ejemplo, que comprende la composición de adhesivo con un adhesivo de acrilato no reactivo descrito en el presente documento) proporciona una o más de las siguientes características de flujo de la piel cuando se someten a prueba *in vitro* usando piel humana de cadáver: a) una tetrabenazina acumulada permeada de aproximadamente 0,5 µg/cm² a aproximadamente 50 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 1 µg/cm², aproximadamente 5 µg/cm², aproximadamente 10 µg/cm², aproximadamente 15 µg/cm², aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 8 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa; b) una tetrabenazina acumulada permeada de aproximadamente 5 µg/cm² a aproximadamente 500 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 5 µg/cm², aproximadamente 10 µg/cm², aproximadamente 15 µg/cm², aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², aproximadamente 100 µg/cm², aproximadamente 200 µg/cm², aproximadamente 500 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 24 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa; y c) una tetrabenazina acumulada permeada de aproximadamente 10 µg/cm² a aproximadamente 1000 µg/cm² (por ejemplo, aproximadamente 10 µg/cm², aproximadamente 20 µg/cm², aproximadamente 50 µg/cm², aproximadamente 100 µg/cm², aproximadamente 200 µg/cm², aproximadamente 300 µg/cm², aproximadamente 400 µg/cm², aproximadamente 600 µg/cm², aproximadamente 1000 µg/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados) a las 48 horas tras la administración basándose en el área de superficie activa. En algunas realizaciones, la prueba *in vitro* se realiza según el método descrito en el ejemplo 6 de esta solicitud.

Formulaciones para su uso en métodos de administración de tetrabenazina

En diversas realizaciones, la presente invención proporciona además una formulación para su uso en un método de uso del dispositivo de administración transdérmica o composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas pueden usarse para cualquier indicación para la que es beneficiosa la inhibición de VMAT-2. En algunas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno mediados por VMAT-2. En algunas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas pueden usarse para cualquier indicación para la que es beneficioso administrar tetrabenazina o tetrabenazina deuterada. Por ejemplo, además de la indicación de corea asociada con enfermedad de Huntington, otras indicaciones aprobadas para su uso o asociadas con tetrabenazina o tetrabenazina deuterada incluyen hemibalismo, trastornos con tics, discinesia tardía y síndrome de Tourette. Y en diversas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas también pueden usarse para cualquiera de estas indicaciones.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una formulación para su uso en un método de administración de tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas a un sujeto (por ejemplo, sujeto humano) que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones

de adhesivo en el presente documento) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto (por ejemplo, sujeto humano) se caracteriza como que tiene un trastorno del movimiento hiperkinético (por ejemplo, un trastorno del movimiento hiperkinético crónico). En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético se selecciona de corea asociada con enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía, tic, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar un dispositivo de administración transdérmica que comprende tetrabenazina (por ejemplo, una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura). En algunas realizaciones, el método comprende aplicar un dispositivo de administración transdérmica que comprende deutetabenazina (por ejemplo, una R,R-deutetabenazina sustancialmente pura).

En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona una formulación para su uso en un método de inhibición de VMAT-2 en un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto.

En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona una formulación para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por la isoforma 2 del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto. Las enfermedades o los trastornos mediados por VMAT2, incluyen, pero no se limitan a, trastorno del movimiento hiperkinéticos (por ejemplo, trastorno del movimiento hiperkinético crónicos), enfermedad de Huntington, hemibalismo, corea senil, trastornos con tics, discinesia tardía, distonía, síndrome de Tourette, depresión, cáncer, artritis reumatoide, psicosis, esclerosis múltiple, asma, y/o cualquier trastorno que pueda atenuarse, aliviarse o prevenirse administrando un inhibidor de VMAT2. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por VMAT2 es discinesia tardía. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por VMAT2 es enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por VMAT2 es hemibalismo. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno mediado por VMAT2 es síndrome de Tourette.

En algunas realizaciones específicas, la presente invención proporciona una formulación para su uso en un método de tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético en un sujeto (por ejemplo, sujeto humano) que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético es un trastorno del movimiento hiperkinético crónico. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético es corea asociada con enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía y/o un tic. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético es corea asociada con enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones específicas, la presente invención proporciona un método de tratamiento de corea asociada con enfermedad de Huntington en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto. En algunas realizaciones específicas, la presente invención proporciona un método de tratamiento de discinesia tardía en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto. En algunas realizaciones específicas, la presente invención proporciona un método de tratamiento de síndrome de Tourette en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto. En algunas realizaciones específicas, la presente invención proporciona un método de tratamiento de hemibalismo en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método aplicar cualquiera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) al sujeto, por ejemplo, a la piel del sujeto.

Puede usarse tetrabenazina y/o una tetrabenazina deuterada (por ejemplo, deutetabenazina) para las formulaciones para su uso en métodos en el presente documento. Normalmente, el método comprende aplicar un dispositivo de administración transdérmica en el presente documento que incluye o bien tetrabenazina o bien deutetabenazina como único principio activo. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar un dispositivo de administración transdérmica en el presente documento que comprende una R,R-tetrabenazina sustancialmente pura, por ejemplo, con la R,R-tetrabenazina sustancialmente pura como único principio activo. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar un dispositivo de administración transdérmica en el presente documento que comprende una R,R-deutetabenazina sustancialmente pura por ejemplo, con la R,R-

deutetrabenazina sustancialmente pura como único principio activo.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, las formulaciones para su uso en un método puede comprender administrar al sujeto de aproximadamente 0,1 mg/día/cm² a aproximadamente 5 mg/día/cm² (por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/día/cm², aproximadamente 0,2 mg/día/cm², aproximadamente 0,5 mg/día/cm², aproximadamente 1 mg/día/cm², aproximadamente 2 mg/día/cm², aproximadamente 5 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores especificados) del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenazina), por ejemplo, a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado de aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, y aproximadamente 7 días. Sin embargo, en algunas realizaciones, el método puede comprender administrar al sujeto más de aproximadamente 5 mg/día/cm², por ejemplo, aproximadamente 8 mg/día/cm², aproximadamente 10 mg/día/cm², aproximadamente 15 mg/día/cm², aproximadamente 20 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados, del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenazina). En algunas realizaciones, el método también puede comprender administrar al sujeto menos de aproximadamente 0,1 mg/día/cm², tal como aproximadamente 0,01 mg/día/cm², aproximadamente 0,02 mg/día/cm², aproximadamente 0,05 mg/día/cm², aproximadamente 0,1 mg/día/cm², o cualquier intervalo entre los valores enumerados, del fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenazina).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una formulación para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por la isoforma 2 del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesita, que comprende administrar por vía transdérmica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de tetrabenazina o deutetrabenazina. En el presente documento se describen enfermedades o trastornos mediados por VMAT2 adecuados.

Diversas ventajas se asocian con las formulaciones para su uso en métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método puede disminuir la variación entre individuos en los niveles en plasma de tetrabenazina o deutetrabenazina o un metabolito de las mismas en comparación con dosis iguales de administración oral de tetrabenazina o deutetrabenazina. En algunas realizaciones, el método puede disminuir C_{máx} (por ejemplo, en un 10 %, 40 %, 60 %, o más) de tetrabenazina o deutetrabenazina o un metabolito de las mismas en comparación con dosis iguales de administración oral de tetrabenazina o deutetrabenazina, por ejemplo, sin además reducir la eficacia terapéutica. En algunas realizaciones, el método puede proporcionar niveles en plasma similares de tetrabenazina o deutetrabenazina o un metabolito de las mismas cuando se administran dosis iguales a sujetos a los que se genotipa basándose en la expresión de CYP2D6 como metabolizador lento (PM), metabolizador intermedio (IM) o metabolizador rápido (EM). En algunas realizaciones, la misma dosis o sustancialmente la misma dosis de tetrabenazina o deutetrabenazina puede administrarse a sujetos que se caracterizan como PM, IM o EM. En algunas realizaciones, los métodos en el presente documento pueden administrar por vía transdérmica el fármaco (por ejemplo, tetrabenazina o deutetrabenazina) al sujeto sin tener en cuenta si el sujeto se caracteriza como PM, IM o EM basándose en la expresión de CYP2D6.

Terapia de combinación

Los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos mediados por VMAT2. Tales otros agentes pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad usadas habitualmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento). En algunas realizaciones, tales otros agentes se incluyen en los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento). Sin embargo, en algunas realizaciones, tales otros agentes se administran como composición independiente o independiente de otra manera de los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento).

En algunas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) pueden usarse en combinación con uno o más antipsicóticos, incluyendo, pero sin limitarse a, clorpromazina, levomepromazina, promazina, acepromazina, trifluorpromazina, ciamemazina, clorproetazina, dixirazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tiopropazato, trifluoperazina, acetofenazina, tioproperazina, butaperazina, perazina, periciazina, tioridazina, mesoridazina, pipotiazina, haloperidol, trifluoperidol, melperona, moperona, pipamperona, bromperidol, benperidol, droperidol, fluanisona, oxipertina, molindona, sertindol, ziprasidona, flupentixol, clopentixol, clorprotixeno, tiotixeno, zuclopentixol, fluspirileno, pimozida, penfluridol, loxapina, clozapina, olanzapina, quetiapina, tetrabenazina, sulpirida, sultoprida, tiaprida, remoxiprida, amisulprida, veraliprida, levosulpirida, litio, protipendilo, risperidona, clotiapina, mosapramina, zotepina,

pripiprazol y paliperidona.

En algunas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) pueden usarse en combinación con una o más benzodiazepinas ("tranquilizantes"), incluyendo, pero sin limitarse a alprazolam, adinazolam, bromazepam, camazepam, clobazam, clonazepam, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, loflazepato de etilo, estazolam, fludiazepam, flunitrazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, medazepam, dazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, clorazepato de potasio, pinazepam, prazepam, tofisolam, triazolam, temazepam y clordiazepóxido.

En algunas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) pueden usarse en combinación con olanzapina o pimozida.

En algunas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) pueden usarse en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antirretrovíricos; inhibidores de CYP3A; inductores de CYP3A; inhibidores de proteasas; agonistas adrenérgicos; anticolinérgicos; estabilizadores de mastocitos; xantinas; antagonistas de leucotrieno; tratamientos con glucocorticoides; anestésicos locales o generales; agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tal como naproxeno; agentes antibacterianos, tales como amoxicilina; inhibidores de la proteína de transferencia de éster colesterílico (CETP), tales como anacetrapib; agentes antifúngicos, tales como isoconazol; tratamientos de septicemia, tales como drotrecogina- α ; compuestos esteroideos, tales como hidrocortisona; anestésicos locales o generales, tales como ketamina; inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI) tal como atomoxetina; inhibidores de la recaptación de dopamina (DARI), tal como metilfenidato; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), tal como milnaciprán; sedantes, tales como diazepam; inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI), tal como bupropión; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina-dopamina (SNDR), tal como venlafaxina; inhibidores de la monoamina oxidasa, tales como selegilina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de enzima convertidora de endotelina (ECE), tales como fosforamidón; opioides, tales como tramadol; antagonistas del receptor de tromboxanos, tales como ifetroban; activadores de los canales de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de factores de crecimiento, tales como moduladores de actividad de PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetarios, tales como bloqueadores de la GPIIb/IIIa (por ejemplo, abcximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE), tal como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (por otro nombre itavastatina, nisvastatina o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina o atavastatina o visastatina); inhibidores de la escualeno sintasa; fibratos; compuestos secuestrantes del ácido biliar, tales como Questran; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de los canales del calcio, tales como besilato de amlodipina; activadores de los canales del potasio; agentes alfa-muscarínicos; agentes beta-muscarínicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafen, clortalidona, furosemda, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador tisular del plasminógeno (tPA), tPA recombinante, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa y complejo activador de plasminógeno anisoilado-estreptocinasa (APSAC); antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasas (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de α 2; inhibidores de fosfodiesterasas, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil); inhibidores de la proteína tirosina cinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato de mofetilo; quimioterápicos; inmunodepresor; antineoplásicos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triacenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de piridina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante y acetato de octreotida; agentes desestabilizadores de los microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizadores de los microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel, y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de la topoisomerasa; inhibidores la proteína prenil-transferasa; y ciclosporina; esteroides, tales como prednisona y dexametasona;

fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tal como etanercept, rapamicina y leflunomida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes misceláneos tales como, hidroxurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

En algunas realizaciones, los dispositivos de administración transdérmica o las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento (por ejemplo, composiciones de adhesivo en el presente documento) pueden usarse en combinación con dextrometorfano, y/o un cannabinoide, tal como cannabidiol.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” que modifican una cantidad relacionada con la invención se refiere a la variación en la cantidad numérica que puede producirse, por ejemplo, a través de pruebas y manipulación rutinarias; a través de errores inadvertidos tales pruebas y manipulación; a través de diferencias en la fabricación, la fuente o la pureza de los componentes/materiales empleados en la invención; y similares. Tal como se usa en el presente documento, “aproximadamente” un valor específico también incluye el valor específico, por ejemplo, aproximadamente el 10 % incluye el 10 %. Siempre que no se modifique por el término “aproximadamente”, las reivindicaciones incluyen equivalentes de las cantidades enumeradas. En una realización, el término “aproximadamente” significa dentro del 20 % del valor numérico enumerado.

Tal como se usas en el presente documento, “peso de recubrimiento” de una capa de fármaco se refiere al peso de la capa de fármaco (por ejemplo, una capa de fármaco en adhesivo o una capa de fármaco en depósito) por área unitaria del área de superficie activa del sistema de administración transdérmica de fármacos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “fármaco acumulado permeado” se refiere a la cantidad total de fármaco permeado por centímetro cuadrado durante un periodo de tiempo dado. A menos que resulte obvio de otro modo por el contexto, “fármaco acumulado permeado” en un tiempo dado (por ejemplo, a las 24 horas tras la administración) se refiere a la cantidad total de fármaco permeado por centímetro cuadrado desde el tiempo 0 (es decir, momento de administración) hasta el tiempo dado. A menos que resulte obvio de otro modo por el contexto, “fármaco acumulado permeado” se refiere al valor medio aritmético medido y/o calculado según los métodos descritos en el presente documento. El término “valor medio” tal como se usa en el presente documento, cuando no se especifica, también se refiere al valor medio aritmético, a menos que sea contradictorio con la práctica habitual en el campo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “flujo” se refiere a la cantidad del fármaco permeado en la piel por área unitaria por tiempo unitario. A menos que resulte obvio de otro modo por el contexto, “flujo” se refiere al valor medio aritmético medido y/o calculado según los métodos descritos en el presente documento. Una unidad típica de flujo son miligramos por centímetro cuadrado por hora.

La velocidad de flujo a la que se hace referencia en esta solicitud de patente puede significar que se mide mediante métodos *in vivo* o *in vitro*. Una forma de medir el flujo es colocar el dispositivo o formulación de administración transdérmica en un área conocida de la piel de un voluntario humano y medir cuánto fármaco puede permear a través de la piel dentro de determinadas limitaciones de tiempo. En algunas realizaciones, cuando se hace referencia específicamente a lo medido mediante un método *in vitro* que utiliza piel humana de cadáver, la velocidad de flujo se mide según el método descrito en el ejemplo 3 ó 6. Aunque un método *in vitro* usa membrana epidérmica humana obtenida de un cadáver, en lugar de medir el flujo de fármaco a través de la piel usando voluntarios humanos, los expertos en la técnica generalmente aceptan que es el resultado de una prueba *in vitro* diseñado y ejecutado adecuadamente, que puede usarse para estimar o predecir los resultados de una prueba *in vivo* con fiabilidad

Los términos “características de flujo de la piel” y “características de flujo” se usan de manera intercambiable en el presente documento.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento,” y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o afección, y/o síntomas asociados con la misma. Aunque no se excluye, tratar una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o síntomas asociados con la misma se eliminen completamente.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a esa cantidad de un agente terapéutico (por ejemplo, tetrabenazina) suficiente para dar como resultado una mejora de uno o más síntomas de un trastorno o una afección (por ejemplo, enfermedad de Huntington), o prevenir la aparición o el avance de un trastorno o una afección, o provocar la regresión de o una cura del trastorno o la afección.

El término “sujeto” (alternativamente denominado en el presente documento “paciente”) tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, aplicar o administrar el dispositivo de administración transdérmica en el presente documento debe entenderse cómo según cómo se aplica o administra normalmente tal dispositivo de administración transdérmica, por ejemplo, a la piel de un sujeto humano.

- 10 El término “trastorno del movimiento hiperkinético crónicos” se refiere a trastornos caracterizados por actos motores no intencionados, repetitivos y desordenados, denominados de diversas maneras “compulsivos”, “rítmicos” o “estereotipados”. En seres humanos, los trastornos del movimiento hiperkinético crónicos pueden ser psicogénicos (por ejemplo, tics), idiopáticos (como en, por ejemplo, el síndrome de Tourette y la enfermedad de Parkinson, genéticos (como en, por ejemplo, la corea característica de la enfermedad de Huntington), infecciosos (como en, por ejemplo, la corea de Sydenham), o, como en la discinesia tardía, inducidos por fármacos. A menos que se indique de otro modo, “trastornos del movimiento hiperkinético crónicos” se refiere a e incluye todos los
- 15 trastornos el movimiento psicogénicos, idiopáticos, genéticos e inducidos por fármacos.

- 20 El término “estereotipado” se refiere a un comportamiento repetido que aparece de manera repetitiva con una ligera variación o, menos habitualmente, como una serie compleja de movimientos.

- El término “VMAT2” se refiere al transportador vesicular de monoaminas 2, una proteína de membrana integral que actúa para transportar monoaminas, particularmente neurotransmisores tales como dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina, del citosol celular a las vesículas sinápticas.

- 25 El término “trastorno mediado por VMAT2” se refiere a un trastorno que se caracteriza por una actividad anómala de VMAT2. Un trastorno mediado por VMAT2 puede estar completa o parcialmente mediado por la modulación de VMAT2. En particular, un trastorno mediado por VMAT2 es uno en el que la inhibición de VMAT2 da como resultado algún efecto sobre el trastorno subyacente, por ejemplo, la administración de un inhibidor de VMAT2 da como resultado alguna mejora sobre al menos algunos de los pacientes que se están tratando.

30

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de parche transdérmico de tetrabenazina

- 35 Este ejemplo muestra un procedimiento para preparar un parche de fármaco en adhesivo de tetrabenazina. La base de tetrabenazina está generalmente disponible comercialmente con alta pureza (por ejemplo, 99 %), por ejemplo, de Octagon Chemical Ltd, Hangzhou, China, a través de internet en la página web “Alibaba”.

- 40 En este ejemplo, se mezcló completamente una base de tetrabenazina en el adhesivo, Durotak 87-2287 (fabricado por Henkel Adhesives) hasta que la mezcla era homogénea. Después, se dispensó la mezcla de adhesivo sobre un revestimiento desprendible usando el “cuchillo de extensión” y se secó por fuerza durante 1,5 min usando un secador de pelo típico seguido de laminación en una película de soporte.

- 45 Las mezclas de adhesivo pueden contener tetrabenazina en diferentes concentraciones. En este ejemplo, se usaron cuatro concentraciones: 1) formulación al 2,5 %, preparada a partir del mezclado del 2,5 % de tetrabenazina con el 97,5 % de Durotak 87-2287; 2), formulación al 5 %, preparado a partir del mezclado del 5 % de tetrabenazina con el 95 % de Durotak 87-2287; 3) formulación al 10 %, preparada a partir del mezclado del 10 % de tetrabenazina con el 90 % de Durotak 87-2287; y 4) formulación al 15 %, preparada a partir del mezclado del 15 % de tetrabenazina con el 85 % de Durotak 87-2287. Todos los porcentajes para tetrabenazina
- 50 y Durotak se refieren a porcentajes en peso basados en el peso final de las respectivas formulaciones.

Ejemplo 2. Parche transdérmico de tetrabenazina con dos adhesivos

- 55 Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 1, también se prepararon parches transdérmicos de tetrabenazina con una mezcla de dos adhesivos diferentes a diferentes razones, manteniéndose la concentración de tetrabenazina al 10 % en peso.

- Los dos adhesivos usados en este ejemplo eran un polímero de silicona (BIO-7-4202 de Dow Corning Co.) y un copolímero de acrilato (Durotak 87-2287). Se usaron cuatro razones diferentes en este ejemplo: 1) 5/95 (Durotak 87-2287/BIO-7-4202); 2) 10/90 (Durotak 87-2287/BIO-7-4202); 3) 25/75 (Durotak 87-2287/BIO-7-4202); y 4) 50/50 (Durotak 87-2287/BIO-7-4202).
- 60

Ejemplo 3. Prueba de flujo transdérmico

- 65 Se sometió a prueba el flujo transdérmico de tetrabenazina desde el parche usando una epidermis humana de cadáver mediante el método de celdas de difusión de Franz. La epidermis de cadáver se obtuvo del Health

Science Tissue Bank en Phoenix AZ.

Se analizó el flujo transdérmico de tetrabenazina a través de epidermis humana de cadáver usando el siguiente método de HPLC.

5 Fase móvil: acetonitrilo/agua 55/45 -trietilamina al 0,05 %, pH ajustado 6,5, columna de HPLC: Kinetex C18, 150 x 4,6 mm, 5 µm de Phenomenex, longitud de onda: 230 nm, flujo: 1,2 ml/min

10 Se sometieron a prueba los parches en los ejemplos 1 y 2 y los resultados del flujo transdérmico se presentan en las figuras 1 y 2, respectivamente.

Tal como se muestra en la figura 1, el flujo transdérmico más alto observado para los parches en el ejemplo 1 es la matriz de adhesivo con una concentración de tetrabenazina del 10 %.

15 Tal como se muestra en la figura 2, variando la razón del polímero de silicona con respecto al copolímero de acrilato no cambia significativamente las características de flujo. Sin embargo, cuando se compara con los resultados mostrados en la figura 1, el flujo observado para los parches preparados según el ejemplo 2 es notablemente menor que el flujo del parche con una concentración de tetrabenazina del 10 % preparado en el ejemplo 1.

20 Por tanto, la adición de un adhesivo de silicona a un adhesivo de acrilato (por ejemplo, Durotak 87-2877) puede ralentizar la velocidad de flujo de tetrabenazina.

Ejemplo 4A. Preparación de tetrabenazina en adhesivos sin grupos funcionales

25 Composición de lote

Componente	Función	Gramos en húmedo	% de sólidos	Gramos en seco	% seco
Tetrabenazina (+) (TBZ)	Principio activo	4,25		4,25	7,1 %
Acetato de etilo	Disolvente	10,00			
Etanol	Disolvente	5,00			
DuroTak 87-900A	Adhesivo	100,0	43,70 %	43,70	72,9 %
Galato de propilo	Antioxidante	0,030		0,030	0,050 %
Plastoid B	Inhibidor de la cristalización / solubilizante	12,00		12,000	20,0 %
total		119,25		59,98	100,0 %

30 Plastoid B es un copolímero de metacrilato de butilo y metacrilato de metilo, fabricado por Evonik.

Procedimiento para la preparación

35 Se siguió el siguiente procedimiento para la preparación del parche en el ejemplo 4A. En un vaso de precipitados de 50 ml, disolver galato de propilo en etanol mezclando a mano. Por separado, en un vaso de precipitados de 250 ml, añadir en acetato de etilo, mezclar con un agitador mecánico a baja velocidad. Añadir en TBZ, y seguido de polvo de Plastoid B mientras se mezcla. Cuando se disuelve Plastoid B, añadir en DuroTak 87-900A pesado mientras se mezcla. Mezclar, a velocidad moderada, durante 30 min, o hasta que sea homogéneo. Someter a colada la disolución, usar un aplicador de recubrimiento de 10 mil sobre la película de soporte de 3M, película de Scotchpak 9723. Secar al aire la colada durante 10 min, y secar en horno a 85 °C durante 10 min. Cubrir el adhesivo seco con revestimiento desprendibles de Loparex divididos. Troquelar el recubrimiento cubierto en parches de 60 cm², usando un troquel de regla de acero.

45 El parche tiene una Buena adhesión a la piel y resistencia a la cizalladura, y se adhiere de manera ajustada a la piel durante más de 48 horas.

Se troqueló el parche para fijarlo en las celdas Franz para el estudio de permeación en la piel. Los resultados de la prueba se indican en el ejemplo 6.

50 No se observaron cristales en el parche durante 4 semanas a 40 °C, lo que indica buena estabilidad física de la formulación de parche transdérmico. No se observó degradación en el parche durante 4 semanas a 40 °C, lo que indica buena estabilidad química de la formulación de parche transdérmico.

Ejemplos 4B y 4C. Preparación de tetrabenazina en adhesivos sin grupos funcionales

5 Se prepararon dos formulaciones similares siguiendo el mismo procedimiento tal como se muestra en el ejemplo 4A. Estas se proporcionan en la siguiente tabla (composición seca):

<i>Formulación</i>	<i>Función</i>	<i>Ej. 4B</i>	<i>Ej. 4C</i>
TBZ(+)	Principio activo	7,0 %	7,1 %
DT 87-900A	Adhesivo	92,5 %	72,9 %
Galato de propilo	Antioxidante	0,05 %	0,05 %
Soluplus	Inhibidor de la cristalización/ solubilizante		20,0 %

También se sometieron a prueba los parches preparados en los ejemplos 4B y 4C para el estudio de permeación en la piel.

10

Ejemplo 5. Estudios de estabilidad de formulaciones de parche de tetrabenazina

15 Se prepararon diversas formulaciones de parche de tetrabenazina y se sometieron a prueba para determinar las estabildades químicas y/o físicas. Los inventores hallaron que las formulaciones de parche preparadas con adhesivos DuroTak 87-2287 o Duro-Tak 87-2677, que contienen grupos funcionales, mostraron un color amarillento después de un almacenamiento en anaquel a 40 °C durante 4 semanas, lo que indica inestabilidad del principio activo debido a la oxidación y/u otra degradación. DuroTak 87-2287 tiene grupos funcionales hidroxilo de -OH y epoxi, y DuroTak 87-2677 tiene un grupo funcional ácido de -COOH. En cambio, las formulaciones de parche preparadas usando DuroTak 87-900A, que no tiene ningún grupo funcional, se halló que eran estables durante 4 semanas a 40 °C, véase el ejemplo 4A.

20

Los inventores también hallaron que las formulaciones de parche preparadas sin galato de propilo como antioxidantes dan como resultado una degradación de los principios activos. Se formaron impurezas (relacionadas con el fármaco) tal como TBZ 01, TBZ 02 y TBZ 04 y se detectaron mediante HPLC, si no se usa antioxidante. Los antioxidantes que pueden impedir la oxidación y/u otra degradación de TBZ incluyen galato de propilo, ácido cítrico, ácido ascórbico, vitamina E (acetato de tocoferol), etc.

25

Se analizaron la tetrabenazina y los compuestos relacionados usando HPLC isocrática de fase inversa con un detector UV.

30

Columna: Gemini C18, 4,6 x 150 mm, tamaño de partícula de 5 µm, o equivalente.
 Temperatura de columna: 45 °C
 Volumen de inyección: 10 µl
 Longitud de onda de 210 nm
 detección:
 Fase móvil: Razón de fase móvil A / fase móvil B = 44:56
 Fase móvil A: K₂HPO₄ 10 mM en H₂O
 Fase móvil B: Acetonitrilo
 Velocidad de flujo: 1,2 ml/min
 Tiempo de ejecución: 12 min
 Tiempo de retención: aproximadamente 5,5 min para tetrabenazina

Los tiempos de retención times para la impureza 1 (TBZ01) es de aproximadamente 1,95 min; impureza 2 (TBZ02) es de aproximadamente 3,10 min; y la impureza 4 (TBZ04) es de aproximadamente 5,29 min.

35 Los inventores hallaron además que sin el uso de Soluplus o Plastoid B como inhibidor de la cristalización/solubilizante, véase, por ejemplo, el ejemplo 4B, aparecieron cristales sobre el parche después del almacenamiento en anaquel durante 2 semanas a temperatura ambiental. La formación de cristales retarda la permeación en la piel de las formulaciones de parche.

40 Por tanto, la composición preferida debe contener inhibidores de la cristalización de modo que el principio activo permanece en la matriz de adhesivo en forma amorfa durante al menos 12 meses de almacenamiento a temperatura ambiente. Los inhibidores de la cristalización preferidos incluyen:

- Polímeros de PVP (polivinilpirrolidona): Kollidon K30 o K90F (fabricados por BASF), Plasdone K20/32 o Plasdone K90 (fabricados por Ashland Chemical).
- Polímeros de PVP reticulados: Kollidon CL
- Copolímeros de PVP (copovidonas): copovidona Plasdone S-630 (Ashland)
- Polímeros a base de celulosa: Hidroxilpropilmetilcelulosa (HPMC/Methocel), etilcelulosa (Ethocel de Dow Chemica), por ejemplo, hidroxilpropilcelulosa (HPC, por ejemplo, Klucel de Ashland)
- Polímeros de ácido policarboxílico: Carbopol (fabricado por Lubrizol)
- Polimetacrilatos: Plastoid B, Eudragit E100, Eudragit L100-55 (fabricados por Evonik)
- Soluplus (BASF): un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama (PVAc-PVCap-PEG)

Ejemplo 6. Estudios de permeación en la piel

Se usaron formulaciones de parche preparadas en los ejemplos 4A-4C para un estudio de permeación en la piel usando el siguiente protocolo:

- Ensamblaje de celda de Franz-Logan Instruments (unidad de 6 celdas)
- Cada celda tiene un volumen de 12 ml, orificio con un diámetro de 1,5 cm
- El medio receptor era una disolución de tampón fosfato (PBS) pH 7,4
- Se mantuvo la temperatura de la celda a 37 °C
- Método de muestreo: tomar 1,5 ml para el ensayo de HPLC, se vació la celda, se reemplazó con medio recién preparado
- Puntos de tiempo de muestreo: 2, 4, 8, 12, 24 y 48 horas
- Se usó piel de cadáver y se obtuvo del New York Fighters Skin Bank.
- Método de ensayos para medios: HPLC.

Los resultados del estudio se presentan en la tabla y el gráfico a continuación. Los valores presentados son una cantidad acumulada de TBZ permeada por cm² (es decir µg/cm²). Véase también la figura 3.

PROMEDIO	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Ej. 4B	0,00	1,95	4,07	25,61	64,56
Ej. 4C	0,00	0,05	1,36	17,38	48,59
Ej. 4A	0,00	0,47	5,38	32,27	73,99

Hay que apreciar la sección de Descripción detallada, y no las secciones de Sumario y Resumen, se destinan a usarse para interpretar las reivindicaciones. Las secciones de Sumario y Resumen pueden exponer una o más, pero no todas las realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención tal como se contempla por el/los inventor(es) y, por tanto, no pretende limitar la presente invención y las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera.

La presente invención se ha descrito anteriormente con la ayuda de elementos estructurales funcionales que ilustran la implementación de funciones y relaciones especificadas de las mismas. Los límites de estos elementos estructurales funcionales se han definido de manera arbitraria en el presente documento para la conveniencia de la descripción. Pueden definirse límites alternativos siempre que las funciones y relaciones especificadas de los mismo se realicen de manera apropiada.

Con respecto a los aspectos de la invención descritos como género, todas las especies individuales se consideran de manera individual aspectos independientes de la invención. Si los aspectos de la invención se describen como "que comprenden" una característica, también se contemplan realizaciones "que consisten en" o

“que consisten esencialmente en” la característica.

REIVINDICACIONES

1. Composición de adhesivo que comprende:
- 5 un principio activo disperso en un adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo,
 en la que el principio activo se selecciona de tetrabenazina, tetrabenazina deuterada, o una combinación de las mismas,
- 10 en la que el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo está en una cantidad del 50 % al 97 % en peso,
 en la que el adhesivo sensible a la presión de acrilato no reactivo es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, y uno o más monómeros de acrilamida, preferiblemente terc-octilacrilamida, sin grupos funcionales seleccionados de epoxi, -OH, -COOH, y combinaciones de los mismos, y en la que el adhesivo
- 15 sensible a la presión de acrilato no reactivo está libre o sustancialmente libre de acetato de vinilo.
2. Composición de adhesivo según la reivindicación 1, que está libre de un potenciador de la permeación, libre de miristato de isopropilo, o libre de un potenciador de la permeación seleccionado de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres grasos y combinaciones de los mismos.
- 20 3. Composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el principio activo está presente en una cantidad del 2 % al 7 % en peso.
4. Composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además un
- 25 antioxidante de galato, preferiblemente galato de propilo, preferiblemente en una cantidad del 0,001 % al 0,5 % en peso.
5. Composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un
- 30 inhibidor de la cristalización seleccionado de un polímero de polivinilpirrolidona (por ejemplo, Kollidon K30 o K90F (fabricados por BASF), Plasdone K20/32 o Plasdone K90 (fabricados por Ashland Chemical)), un polímero de polivinilpirrolidona reticulado (por ejemplo, Kollidon CL), un copolímero de polivinilpirrolidona (por ejemplo, copovidona Plasdone S-630 (Ashland)), un polímero a base de celulosa, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, un polímero de ácido policarboxílico (por ejemplo, Cabopol (fabricado por Lubrizol)), un polimetacrilato (por ejemplo, Plastoid B, Eudragit E100, Eudragit L100-55
- 35 (fabricados por Evonik)), un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama (PVAc-PVCap-PEG) (por ejemplo, Soluplus (BASF), y combinaciones de los mismos, preferiblemente además que comprende un inhibidor de la cristalización seleccionado de un polimetacrilato (por ejemplo, Plastoid B (copolímero de metacrilato de butilo y metacrilato de metilo), Eudragit E100, Eudragit L100-55 (fabricados por Evonik)), un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama (PVAc-PVCap-PEG) (por ejemplo, Soluplus (BASF), y combinaciones de los mismos.
- 40 6. Composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un inhibidor de la cristalización que es un copolímero de metacrilato de butilo y metacrilato de metilo.
- 45 7. Composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un inhibidor de la cristalización que es un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama.
8. Composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el único principio activo
- 50 es un isómero R,R sustancialmente puro de tetrabenazina.
9. Dispositivo de administración transdérmica que comprende:
- una capa de soporte,
- 55 la composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8; y
- un revestimiento desprendible.
- 60 10. Composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por la isoforma 2 del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método aplicar la composición de adhesivo o el dispositivo de administración transdérmica a la piel del sujeto.
- 65 11. Composición de adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o dispositivo de administración

- transdérmica según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético en un sujeto que lo necesita, que comprende aplicar la composición de adhesivo o el dispositivo de administración transdérmica a la piel del sujeto, o que comprende administrar por vía transdérmica una cantidad terapéuticamente eficaz de tetrabenazina o tetrabenazina deuterada al sujeto, preferiblemente, el trastorno del movimiento hiperkinético es un trastorno del movimiento hiperkinético crónico, o el trastorno del movimiento hiperkinético es corea asociada con enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía y/o un tic.

FIG. 1.

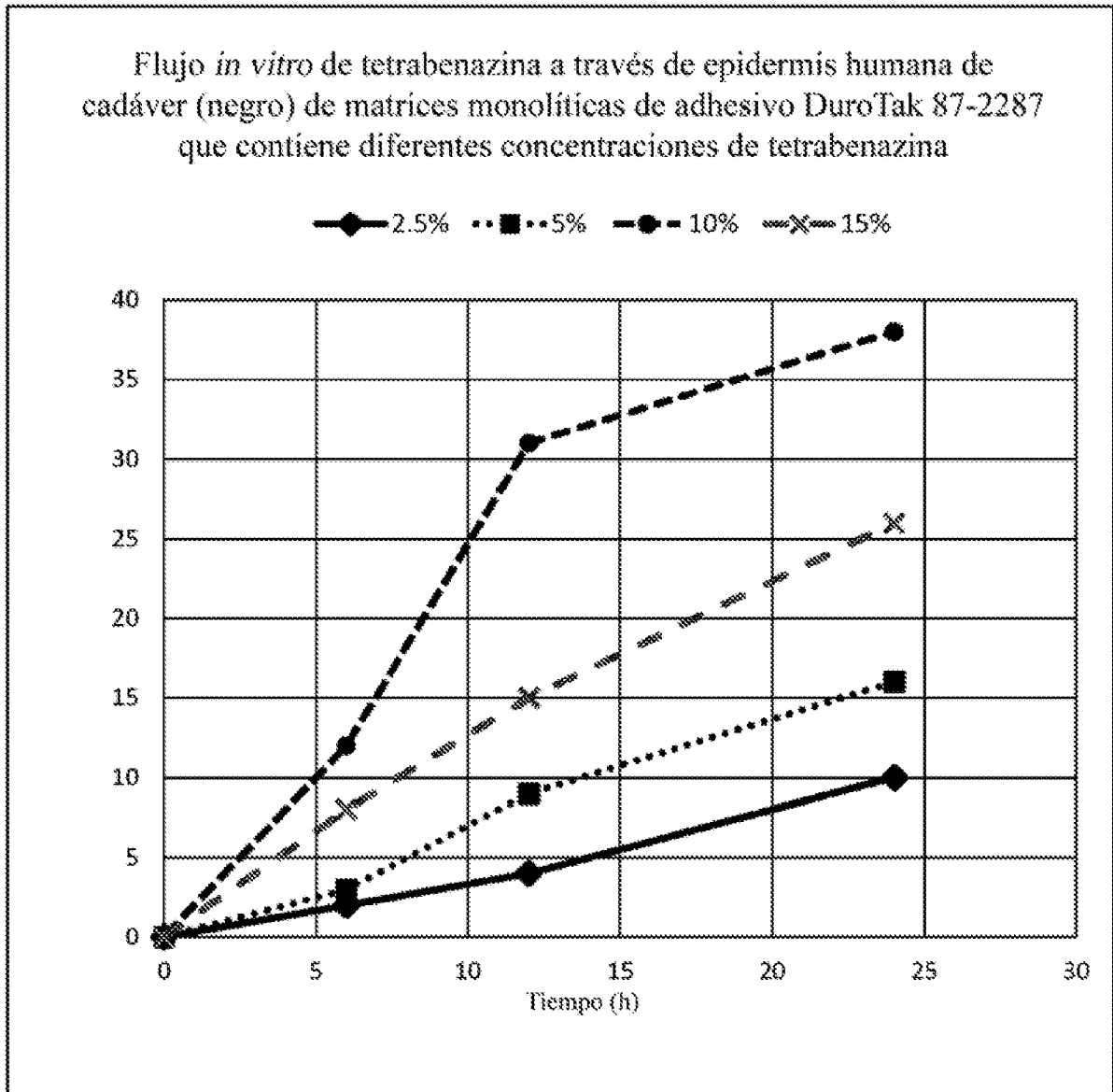


FIG. 2.

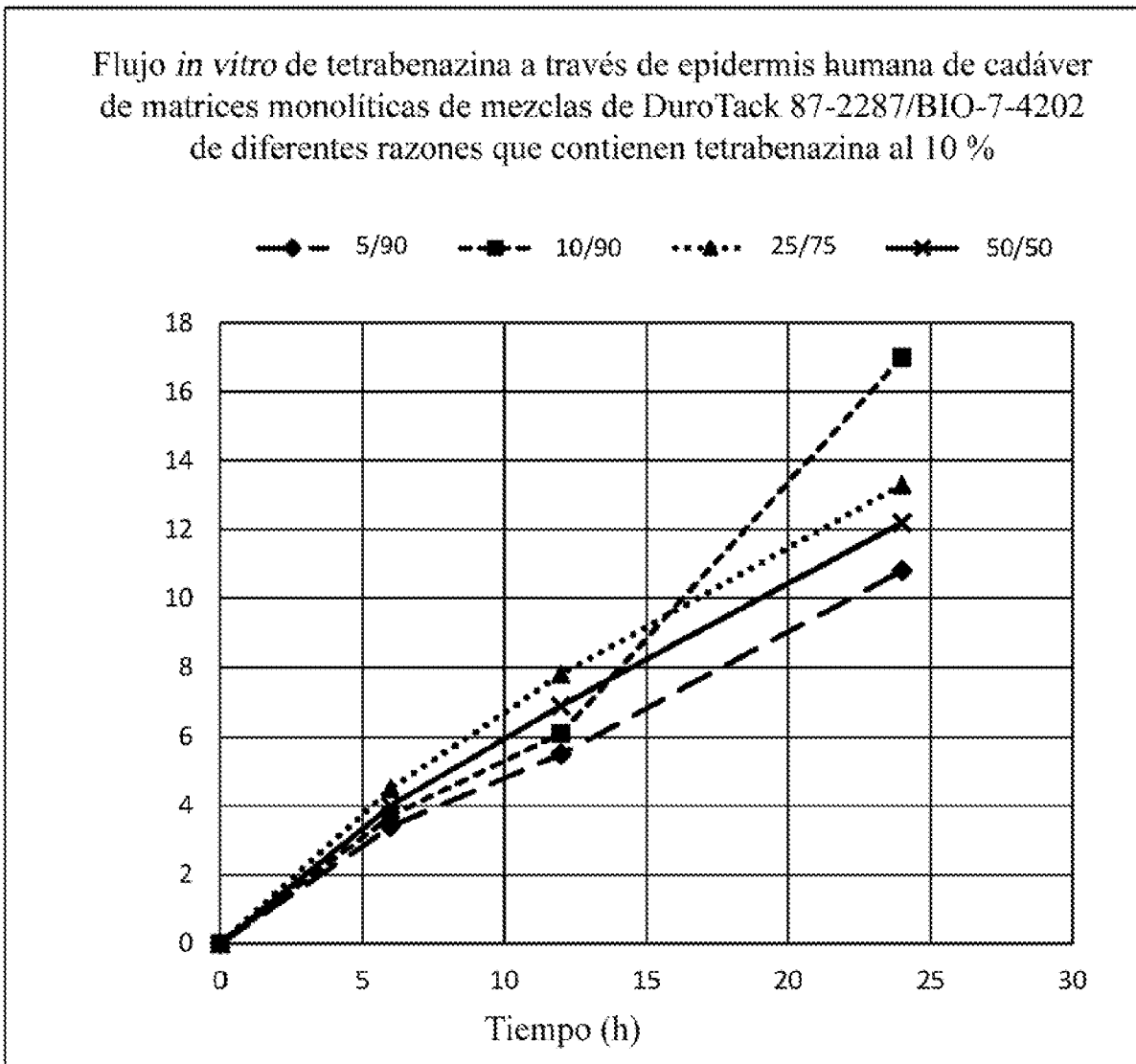


FIG. 3.

